

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
Институт физиологии им. И.П. Павлова
Российской академии наук**

Баранова Елизавета Владимировна

На правах рукописи

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

Специальность: 1.5.5. – Физиология человека и животных

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:

Доктор биологических наук
Нина Павловна Александрова

Санкт-Петербург

2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	13
1.1 Гипоксические состояния, классификация, механизмы возникновения, методы воспроизведения в эксперименте.....	13
1.2 Регуляция дыхания при гипоксии.....	21
1.2.1 Компенсаторно-приспособительные реакции системы внешнего дыхания на нормобарическую гипоксическую гипоксию	30
1.2.2 Реакция сердечно-сосудистой системы на нормобарическую гипоксическую гипоксию.....	34
1.3 Значение гипоксии в формировании интегративных реакций дыхательной и сердечно-сосудистой систем.....	36
1.4 Роль цитокинов в регуляции физиологических функций. Классификация и биологические свойства.....	38
1.4.1 Цитокины семейства интерлейкина-1.....	41
1.4.2 Влияние провоспалительных цитокинов на функцию внешнего дыхания.....	43
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	48
2.1 Объект исследования	48
2.2 Хирургическая подготовка животных.....	49
2.3 Регистрация внутригрудного (внутриплеврального) давления.....	49
2.4 Регистрация артериального давления	51
2.5 Метод пневмотахографии.....	52
2.6 Метод пульсоксиметрии.....	55
2.7 Метод «возвратного дыхания». Гипоксическое апноэ	56
2.8 Метод моделирования гиперцитокинемии.....	58
2.9 Схемы проведения экспериментов.....	58
3.0 Статистическая обработка.....	60
ГЛАВА 3. РЕАКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМ НА НАРАСТАЮЩУЮ ГИПОКСИЮ У ИНТАКТНЫХ КРЫС	61
3.1 Динамика объемно временных параметров внешнего дыхания при нарастающей гипоксии.....	61
3.2 Динамика пикового инспираторного давления и насыщения артериальной крови кислородом в зависимости от степени тяжести гипоксического воздействия.	64
3.3 Влияние нарастающей гипоксии на артериальное давление.....	65

ГЛАВА 4. РЕАКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМ НА НАРАСТАЮЩУЮ ГИПОКСИЮ ПРИ ПОВЫШЕНИИ СИСТЕМНОГО УРОВНЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ.....	75
4.1 Сравнительная оценка влияния ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6 на параметры кардиореспираторной системы в условиях нормоксии.....	76
4.2 Влияние ИЛ-1 β на параметры внешнего дыхания в условиях нарастающей гипоксии.....	78
4.2.1 Влияние ИЛ-1 β на артериальное давление и частоту сердечных сокращений в условиях нарастающей гипоксии.....	80
4.2.2 Влияние ИЛ-1 β на насыщение артериальной крови кислородом в условиях нарастающей гипоксии и продолжительность гипоксического апноэ.....	82
ГЛАВА 5. РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В МЕХАНИЗМАХ ВЛИЯНИЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЦИТОКИНА ИЛ-1β НА РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОРГАНИЗМА КРЫС К НАРАСТАЮЩЕЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ.....	93
5.1 Влияние ИЛ-1 β на параметры внешнего дыхания в условиях нарастающей острой гипоксии на фоне действия L-NAME.....	94
5.2 Влияние ИЛ-1 β на насыщение артериальной крови кислородом в условиях нарастающей острой гипоксии на фоне действия L-NAME.....	98
5.3 Влияние ИЛ-1 β на артериальное давление и частоту сердечных сокращений в условиях нарастающей гипоксии на фоне действия L-NAME.....	100
ГЛАВА 6. РОЛЬ ПРОСТАГЛАНДИНОВ В МЕХАНИЗМАХ ВЛИЯНИЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЦИТОКИНА ИЛ-1 β НА КАРДИОРЕСПИРАТОРНУЮ СИСТЕМУ В УСЛОВИЯХ НАРАСТАЮЩЕЙ ГИПОКСИИ.....	107
6.1 Влияние ИЛ-1 β на параметры внешнего дыхания в условиях нарастающей гипоксии на фоне действия диклофенака	108
6.2 Влияние ИЛ-1 β на насыщение артериальной крови кислородом в условиях нарастающей острой гипоксии на фоне действия диклофенака.....	113
6.3 Влияние ИЛ-1 β на артериальное давление и частоту сердечных сокращений в условиях нарастающей гипоксии на фоне действия диклофенака.....	115
6.4 Влияние ИЛ-1 β на резистентность к острой гипоксии при ингибировании циклооксигеназных и NO-зависимых механизмов.....	118
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	124
ВЫВОДЫ.....	128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	130

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

CO₂ – диоксид углерода

COX - циклооксигеназа

F_IO₂ – фракционное содержание кислорода во вдыхаемой газовой смеси

Hb - гемоглобин

HbO₂ - оксигемоглобин

L-NAME - N-нитро-L-аргинин метилэфир

NO – оксид азота

РАО₂ – парциальное давление кислорода в альвеолярном газе

РАСО₂ – парциальное давление диоксида углерода в альвеолярном газе

РаО₂ - парциальное давление кислорода в артериальной крови

РаСО₂ - парциальное давление диоксида углерода в артериальной крови

SpO₂% - насыщение артериальной крови кислородом

АДд – диастолическое артериальное давление

АДс – систолическое артериальное давление

САД – среднее артериальное давление

ВГД – внутригрудное давление

ВЖ – время жизни

ДО – дыхательный объем

ДФ – диклофенак

ИЛ-1β – интерлейкин -1β

МОД – минутный объем дыхания

НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат

ФНО – α – фактор некроза опухолей α

ЧД – частота дыхания

ЧСС – частота сердечных сокращений

ВВЕДЕНИЕ

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 вызвано тем, что изменение кислородного гомеостаза организма, непосредственно или косвенно, инициирует и сопровождает большинство патологических процессов. Гипоксия является также одной из основных причин нарушений функционального состояния развивающихся в процессе воздействия на организм многочисленных экстремальных факторов внешней среды (Агаджанян, Чижов, 2003; Ушаков и др., 2004; Andrade et al., 2006; Баранов, 2011; Eltzhig, Carmeliet, 2011; Благинин и др., 2015).

В последние десятилетия российскими и зарубежными учеными, были выявлены молекулярные и внутриклеточные механизмы развития гипоксических состояний различного происхождения. Исследуются вызванные гипоксией нарушения на субклеточном и клеточном уровне, изучаются сложнейшие физиологические механизмы адаптации к гипоксии (Самойлов и др., 2004; Костюк и др., 2004; Лукьянова, 2004; Сосин и др., 2015; Балыкин и др., 2016; Ottestad et al., 2017). Значительным достижением в области молекулярной биологии явилось открытие специфического регуляторного белка - гипоксией индуцированного фактора (HIF-1 и HIF-2), активность которого возрастает при уменьшении 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 терминального состояния, 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 также выяснение механизмов влияния гиперцитокинемии, на развитие дыхательной недостаточности и устойчивость организма к быстро нарастающей гипоксии. Установлено, что иммунная реакция, выражающаяся в повышении 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 интерлейкин-1бета (ИЛ-1 β), фактор некроза опухолей-альфа (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6) играет значительную роль в патогенезе и тяжести заболеваний. При этом ключевым регулятором иммунного процесса

является ИЛ-1 β , который экспрессируется в первую очередь и наибольших количествах при развитии иммунного ответа, *обеспечивая различные* 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 сопутствующей нарастающей гипоксией. При этом нарушение механизмов регуляции дыхания и кровообращения, оксигенации тканей и органов, возникновение эпизодов апноэ являются частой причиной критических состояний, требующих проведения интенсивной терапии. Многократно увеличивается вероятность развития терминальных (критических) состояний, остановки дыхания (апноэ) и летальных исходов.

Поэтому изучение острых гипоксических состояний, развивающихся внезапно в течение коротких промежутков времени на фоне системной воспалительной реакции, является актуальной проблемой экспериментальной и клинической физиологии.

Целью исследования является изучение 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 нитреергических механизмов в реализации влияний ИЛ-1 β , как ключевого провоспалительного цитокина, на гипоксические реакции кардиореспираторной системы.

4. Изучение роли циклооксигеназных путей в обеспечении влияния ИЛ-1 β на гипоксические реакции кардиореспираторной системы.
5. Исследование влияния повышенного системного уровня провоспалительных цитокинов на устойчивость организма к острой быстро нарастающей гипоксии.

Научная новизна исследования.

В работе получены экспериментальные данные, указывающие на участие иммунной системы в регуляции кардиореспираторной функции. Впервые проведено изучение сопряженных реакций дыхательной и сердечно-сосудистой системы на действие острой нарастающей гипоксии в условиях повышенного системного уровня провоспалительных цитокинов. Установлены причины нарушения стабильности регуляторных механизмов кардиореспираторной системы, возникающие в результате внезапно развивающегося в короткие промежутки времени острого гипоксического состояния, показана корреляция между гемодинамическими и вентилаторными реакциями. Впервые показано, что повышение содержания провоспалительного цитокина ИЛ-1 β в плазме крови снижает устойчивость к острой нарастающей гипоксии, ухудшая возможность спонтанного возобновления дыхания после апноэ и выживаемость в постгипоксическом периоде. С помощью проведения ингибиторного анализа получены новые данные о роли оксида азота и простагландинов в реакциях кардиореспираторной системы на острую гипоксию. Установлено, что основной причиной снижения устойчивости к острой нарастающей гипоксии в условиях повышенного системного уровня ИЛ-1 β является депрессивное влияние простагландинов на компенсаторные возможности системы внешнего дыхания. Снижение артериального давления и насыщения крови кислородом в данных условиях обусловлено гиперпродукцией оксида азота.

Теоретическая и практическая значимость.

Результаты, полученные в настоящем исследовании, способствуют решению 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 кардиореспираторную функцию. Полученные результаты существенно расширяют и дополняют имеющиеся представления об участии иммунной системы в контроле висцеральных функций.

Практическую значимость приобретают выявленные интегративные реакции дыхательной и сердечно-сосудистой системы на острую гипоксию при повышении системного уровня провоспалительных цитокинов, что необходимо 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 лекционных курсах по иммунофизиологии и физиологии висцеральных систем.

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-1 β модулирует реакции кардиореспираторной системы на острую гипоксию, снижает возможность спонтанного восстановления дыхания и выживаемость животных в постгипоксическом периоде.

3. Ингибирование нитроергической активности устраняет влияние ИЛ-1 β 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-1 β на компенсаторные возможности системы внешнего дыхания при острой гипоксии, стабилизирует артериальное давление и насыщение артериальной крови кислородом, снижает летальность в постгипоксическом периоде.

Апробация работы.

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-биологической 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 диссертационной работы опубликовано 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.

Автором самостоятельно выполнена основная часть работы. Составлен план исследования, сделан литературный анализ изучаемой проблемы, отработаны применяемые методики. Все серии экспериментов, статистическая обработка полученных данных и их предварительный анализ проведены автором лично.

Структура и объем диссертации.

Диссертация состоит из 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 источник, в том числе 143 зарубежных работ.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Гипоксические состояния, классификация, механизмы возникновения, методы воспроизведения в эксперименте.

В переводе с греческого «hуро» – ниже, и латинского «oxigenum» – кислород (O_2), *гипоксия* означает снижение содержания кислорода в тканях организма. В научную литературу термин «гипоксия» был введен Виггерсом в 1941 году. Синонимом гипоксии является понятие кислородное голодание или кислородная недостаточность. Иногда вместо термина «гипоксия» используется термин «аноксия», которая означает отсутствие кислорода в тканях организма. Однако в реальных условиях состояние аноксии невозможно, поскольку даже при острой степени кислородного дефицита в крови присутствует некоторое количество кислорода (Иванов, Калинина, 1972). Вследствие этого более обоснованным считается термин «гипоксия». Также в научной литературе применяют термин «гипоксемия» - состояние, при котором снижается напряжение кислорода в крови (PaO_2) в результате недостаточной оксигенации крови в легких (Сверчкова, 1985; Агаджанян, Елфимов, 1986; Колчинская, 1994; Колчинская, Цыганова, Остапенко, 2003; Агаджанян, Чижов, 2003; Semenza, 2011; Haase, 2013; McElroy, Chandel, 2017; Berger, Grocott, 2017).

Эволюция органического мира на Земле проходила благодаря появлению в атмосфере кислорода. У человека и животных все окислительные процессы протекают с участием кислорода, который является единственным источником энергии для обеспечения физиологических функций. В организме практически нет запасов кислорода, поэтому при дефиците кислорода дисбаланс между его доставкой и потреблением может сопровождаться гипоксией. Доставка в организм кислорода и его потребление обусловлены многими факторами:

- содержанием кислорода в окружающей атмосфере,
- степенью альвеолярной вентиляции,
- вентиляционно-перфузионными отношениями в легких,

- состоянием сосудистого русла,
- положением и формой кривой диссоциации оксигемоглобина,
- скоростью кровотока в микрососудах,
- плотностью сети микрососудов,
- коэффициентом диффузии и растворимости кислорода в ткани, и др.

Гипоксия является наиболее распространенным чрезвычайно опасным состоянием для организма и является причиной возникновения функциональных нарушений, приводящих к тяжелым патологическим последствиям. Гипоксия может иметь как независимое самостоятельное происхождение, но сопровождать и усугублять течение многих патологических состояний (сердечно-легочная патология, заболевания крови, патология цереброваскулярной системы, интоксикации различного генеза, травмы, экстремальные условия, физические нагрузки и др.) (Ван Лир, Стикней, 1967; Малкин, 1979; Сверчкова, 1985; Колчинская, 1994; Новиков, 2000; Агаджанян, Чижов, 2003; Лукьянова, Ушаков, 2004; Баранов, 2011; Благинин, Жильцова, 2015; Балыкин и др., 2017).

Первые наблюдения о влиянии кислородного голодания с описанием нарушений различных функций организма во время высокогорных восхождений были сделаны за несколько веков до нашей эры.

Началом становления науки о гипоксии послужило открытие кислорода Шеели в 1770 г. и Пристли в 1774 г. и доказательство, полученное Лавуазье о значении кислорода для жизнедеятельности организма.

Основные положения о гипоксии в России были заложены великим физиологом И.М. Сеченовым (Сеченов, 1956) в 19 веке и продолжены его учениками. В фундаментальных работах по физиологии дыхания, газообменной функции в условиях повышенного и пониженного атмосферного давления было установлено, что причиной развития гипоксической гипоксии является снижение парциального давления кислорода (pO_2) в газовой среде.

В основе развития гипоксии лежат многочисленные факторы, а гипоксические состояния по своим физиологическим механизмам неоднородны, что определило необходимость классификации гипоксических состояний.

Наибольшее признание получила классификация гипоксических состояний, предложенная Баркрофтом, впоследствии дополненная Петерсом и Ван Слайком (Ван Лир, Стикней, 1967).

1. *Гипоксическая гипоксия* (аноксическая аноксия). Эта форма развивается при вдыхании газовых смесей с пониженным содержанием кислорода, при высотных подъемах, при определенных заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Возникновение гипоксии такой формы сопровождается снижением напряжения кислорода в артериальной крови (P_{aO_2}) в результате нарушения процесса оксигенации крови в легких, или значительного сброса крови из венозной системы в артериальное русло. Результатом этого является уменьшение артерио-венозной разницы по кислороду при одновременном снижении насыщения артериальной и венозной крови кислородом.
2. *Анемическая форма гипоксия* характеризуется нормальной величиной P_{aO_2} и сниженной величиной кислородной емкости крови в результате недостаточного содержания в ней гемоглобина. При такой форме увеличивается артерио-венозная разница по кислороду за счет снижения P_{O_2} в венозной крови.
3. *Циркуляторная форма гипоксии* также характеризуется нормальным P_{aO_2} . Гипоксия развивается в результате расстройства кровообращения, приводящего к снижению кислородного транспорта к тканям. При этой форме гипоксии артерио-венозная разница по кислороду увеличена в результате снижения насыщения венозной крови кислородом.
4. *Гистотоксическая гипоксия* (тканевая гипоксия) образуется в результате расстройства тканевого дыхания. P_{aO_2} при этой форме сохраняется на нормальном уровне, тогда как P_{O_2} в венозной крови

повышено. Это связано со снижением способности тканей утилизировать кислород.

Более детальное разделение многочисленных вариантов физиологической и патологической гипоксии предложила А.З. Колчинская (Колчинская, 1994). Анализ изменений процессов массопереноса и потребления кислорода в различных звеньях дыхательного процесса позволил выделить основные типы гипоксических состояний:

- 1) *гипоксическая гипоксия* - характеризуется снижением парциального давления кислорода (pO_2) во вдыхаемом воздухе (pIO_2);
- 2) *респираторная гипоксия* - pO_2 понижается в альвеолярном воздухе (pAO_2) и в артериальной крови (PaO_2) при острых поражениях легких и дыхательных путей при нормальных значениях pIO_2 ;
- 3) *анемическая (гемическая) гипоксия* – напряжение O_2 в артериальной крови уменьшается в результате снижения кислородной емкости или кислородсвязывающих свойств гемоглобина при нормоксическом уровне paO_2 ;
- 4) *циркуляторная гипоксия* – скорость доставки O_2 к тканям кровью уменьшена в результате нарушений циркуляции крови;
- 5) *гипоксия нагрузки* – снижение pO_2 в венозной крови и в тканях возникает при повышении нагрузки на систему дыхания в результате повышенного потребления кислорода интенсивной клеточной функцией;
- 6) *первичная тканевая гипоксия* – возникает при нарушении клеточной утилизации кислорода при нормальном содержании O_2 в цитоплазме.

Позднее более точную классификацию гипоксических состояний предложили А.З. Колчинская и Н.Н. Сиротинин (1979), которая основана на возмущающих воздействиях на входе системы дыхания:

гипоксический тип (гипоксическая гипоксия) – снижение PO_2 во вдыхаемом воздухе (при длительном пребывании в условиях высокогорья, быстром подъеме на высоту, аварийной разгерметизации летательных аппаратов,

нахождении при низком барометрическом давлении в гипобарической камере);

гипероксический тип (гипероксическая гипоксия) - возникает при высоком содержании PO_2 во вдыхаемом воздухе при нормальном атмосферном давлении (использование вместо воздуха дыхание кислородом – в авиации, космонавтике, медицинской практике);

гипербарический тип (гипербарическая гипоксия) – при повышенном барометрическом давлении (сеансы гипербарической оксигенации, у водолазов);

нормобарический тип (нормобарическая гипоксия) – низкое парциальное давление кислорода при нормальном барометрическом давлении (продолжительное пребывание в гермообъектах, работа в кессонах, шахтах и др.)

В зависимости от характера течения патологических изменений и в зависимости от уровня PaO_2 выделяют 5 степеней **тяжести** гипоксической гипоксии (Колчинская, 1994):

- 1) Латентная гипоксия (скрытая) – возникает при падении PO_2 во вдыхаемом воздухе до 150-130 мм рт.ст. и снижении PaO_2 не более, чем на 15 мм рт. ст;
- 2) Компенсированная гипоксия – характеризуется падением PO_2 во вдыхаемом воздухе до 130-100 мм рт.ст. и снижением PaO_2 не более, чем на 20-30 мм рт. ст., при этом насыщение артериальной крови кислородом снижается до 94-90%.
- 3) Субкомпенсированная гипоксия – развивается при падении PO_2 во вдыхаемом воздухе до 95-85 мм рт. ст., а насыщение артериальной кислородом составляет 88-80%.
- 4) Декомпенсированная гипоксия – при PO_2 во вдыхаемом воздухе 85-55 мм рт.ст., насыщение артериальной крови кислородом при этом уменьшается до 78-60%.

- 5) Терминальная гипоксия – падение PO_2 во вдыхаемом воздухе ниже 50 мм рт.ст., насыщение артериальной крови снижается до 60-50%.

По скорости развития гипоксию подразделяют на:

- *молниеносную* - развивается в течение секунд (обморочная форма высотной болезни, разгерметизация летательного аппарата на большой высоте)
- *острую* - исчисляется минутами, часами (при коллаптоидных состояниях в условиях высокогорья, геморрагия, асфиксия),
- *подострую* - протекает в течение многих часов и дней (при острой пневмонии, тяжелой сердечно-дыхательной недостаточности),
- *хроническую* - формируется много недель, месяцев и лет (длительное пребывание в условиях высокогорья, хроническая сердечно-легочная недостаточность и сосудистая патология).

Механизмы возникновения гипоксической гипоксии.

Причиной развития гипоксической гипоксии является снижение PO_2 в газовой среде. Поступление кислорода к тканям определяется физическим процессом – диффузией. Эффективность диффузии зависит от величины градиента диффузии на различных участках транспорта кислорода (Колчинская, Цыганова, Остапенко 2003; Petersson, Glenney 2014; Berger, Grocott, 2017).

При снижении PO_2 во вдыхаемой газовой смеси в результате снижения градиентов диффузии поступление O_2 к тканям уменьшится, что вызовет развитие гипоксии. В первую очередь недостаток кислорода будут испытывать клетки, наиболее чувствительные к кислороду и наиболее удаленные от капилляров. Диффузия кислорода к таким клеткам будет наиболее сниженной. Для сохранения жизнедеятельности клеток PO_2 в окружающей их среде не должно снижаться ниже определенного уровня. Для высокочувствительных к недостатку кислорода клеток головного мозга

необходимо, чтобы PO_2 было не менее 2-8 мм рт.ст. (Бреслав, Пятин, 1994; Zheng, Kelly, Colgan, 2015). Падение PO_2 в межклеточной жидкости ниже этого уровня, т.е. критического, приводит к снижению скорости потребления O_2 клеткой – развитию кислородного голодания. По мере нарастания гипоксии число клеток, вокруг которых в межклеточной жидкости PO_2 окажется близким к 0, будет непрерывно возрастать. В связи с этим, величина давления кислорода в альвеолярном воздухе (PAO_2) и близкая к ней величина давления O_2 в альвеолярной крови (PaO_2) являются важными показателями, которые характеризуют кислородное обеспечение организма. На основании экспериментальных исследований и математических расчетов была определена величина критического значения PAO_2 . Согласно полученным данным, эта величина составляет от 27 до 33 мм рт.ст. Критическое значение PO_2 в венозной крови составляет 19 мм рт.ст. (Колчинская, 1994).

Методы воспроизведения гипоксической гипоксии в эксперименте.

Поскольку основной задачей нашего исследования явилось изучение влияния экзогенной гипоксической гипоксии на функцию кардиореспираторной системы, остановимся на методах, воспроизводящих изменение содержания кислорода во вдыхаемой газовой смеси (окружающей среде).

Для воспроизведения гипоксической гипоксии в экспериментальной практике существуют многочисленные методы, которые подразделяются на: нормобарические – на земле, при ингаляции гипоксических газовых смесей (через дыхательную маску или в гермообъеме) и гипобарические – пребывание в горах высоте 2000-2700, либо «подъем» в гипобарической камере (Малкин, 1979; Агаджанян, Елфимов, 1986; Ушаков и др., 2004).

Гипобарическое воздействие (гипоксическая гипобарическая гипоксия), связанное с изменением барометрического давления, сопровождается комплексным влиянием химического и физического факторов (снижение pO_2 и разрежение). Гипобарическая гипоксия имеет ряд преимуществ: возможно

точное дозирование степени гипоксии, наблюдение за свободным поведением экспериментальных животных и человека. Однако наличие комбинированного воздействия гипоксии и разреженной атмосферы гипобарической среды может сопровождаться развитием ряда побочных эффектов (клаустрофобия, декомпрессионные расстройства, головная боль, стенокардия, нарушение сердечного ритма и др.).

К основным преимуществам нормобарического гипоксического воздействия (нормобарическая гипоксия) можно отнести в первую очередь, безопасность, т.е. возможность немедленного прекращения воздействия. Для создания нормобарического гипоксического воздействия разработано несколько основных методов. К ним относятся различные модификации герметичных кабин, которые позволяют снижать концентрацию кислорода до заданной величины. В экспериментальной практике часто используемым методом является ингаляция гипоксических-гиперкапнических газовых смесей с заданным уровнем концентрации кислорода и диоксида углерода (Агаджанян, Чижов, 2003). Среди наиболее совершенных и удобных в эксплуатации методов воспроизведения нормобарической гипоксической гипоксии в настоящее время считаются индивидуальные гипоксикаторы. В таких системах используется принцип разделения газовых смесей с помощью мембранных модулей и компрессоров, позволяющих создавать и поддерживать необходимую скорость потока гипоксической смеси. (Колчинская, Цыганова, Остапенко, 2003; Давыдов и др., 2013; Благинин, Жильцова, Михеева, 2015).

Одним из используемых в экспериментальной практике способом создания гипоксического состояния является метод, основанный на принципе возвратного дыхания (ререспирация) с поглощением диоксида углерода. При такой имитации гипоксической - гиперкапнической гипоксии животное или пациент вдох и выдох производит в/из дыхательного мешка, т.е. дышит в замкнутой системе. В процессе дыхания содержание кислорода в системе убывает по мере его потребления, а избыток диоксида углерода удаляется

химическим поглотителем (натронной известью). В результате по мере возвратного дыхания концентрация кислорода в дыхательной газовой смеси прогрессивно снижается, при этом скорость падения содержания кислорода можно регулировать исходным объемом дыхательного мешка (Агаджанян, Елфимов, 1986; Колчинская, 1994). Основным преимуществом данного способа имитации является прогрессирующее (непрерывное) нарастание гипоксической гипоксии, аналогичное острому гипоксическому состоянию, возникающего внезапно и развивающимся в короткие промежутки времени, исчисляемое минутами. Такой тип гипоксии может возникать, например, в критических состояниях (острая сердечная недостаточность, массивная кровопотеря, интоксикации, тяжелые патологические состояния) или при воздействии экстремальных факторов (аварийные ситуации при подводных погружениях, в авиации, космонавтике, кессонах и угольных шахтах и др.). Следует отметить, что компенсаторные реакции кардиореспираторной системы при постепенном нарастании гипоксического состояния (непрерывные экспозиции) могут отличаться от дискретных гипоксических экспозиций (дозированная, контролируемая, внезапная гипоксия) (Агаджанян, Чижов 2003; Сороко и др., 2005; Гришин и др., 2014; Серебровская, 2014).

Помимо описанных способов воспроизведения гипоксических состояний существуют и более простые методы, не связанные с использованием специальной аппаратуры – задержка дыхания, дыхание с дополнительным мертвым пространством и др. Такая имитация гипоксических состояний обладает некоторыми недостатками, связанными с отсутствием возможности создания стационарных условий дыхания и степени дозирования гипоксического и гиперкапнического воздействия.

1.2. Регуляция дыхания при гипоксии.

До середины 20 века считалось, что чувствительностью к изменениям газового состава обладает только сам дыхательный центр. Однако открытие артериальных хеморецепторов (Гейманс, Кордые, 1940), а позже исследования

медуллярных хемочувствительных зон позволило установить роль центральных и периферических хеморецепторов в гуморальной стимуляции дыхания. В настоящее время общепризнанным считается ведущая роль гиперкапнической стимуляции дыхательного центра по сравнению с гипоксическим стимулом у высших позвоночных животных и человека. Общий уровень легочной вентиляции (минутный объем дыхания) обеспечивается интенсивностью афферентной импульсации, поступающей в центральный дыхательный механизм из специализированных хемочувствительных образований. Источниками химической (гуморальной) стимуляции являются:

- хемочувствительные зоны продолговатого мозга (центральные или медуллярные хеморецепторы) воспринимающие изменения pH и PCO_2 спинномозговой и внеклеточной жидкости мозга;

- каротидные и аортальные тела, в которых содержатся периферические (артериальные рецепторы), возбуждающиеся при снижении напряжения кислорода, увеличении CO_2 и pH в артериальной крови.

Существенное значение в регуляции дыхания имеет синокаротидная хеморецептивная зона, в которой локализуется каротидное тело. Главным физиологическим свойством синокаротидных и аортальных хеморецепторов является их чувствительность к кислороду, а основным сенсорным образованием является *каротидное тело*.

Каротидное тело, строение и механизмы стимуляции.

Со времени определения функции каротидного тела, его физиологическое значение и морфология достаточно хорошо исследована многочисленными авторами (Гейманс, Кордье, 1940; Biscoe, 1971; Самойлов, 1977, 1983; Biscoe, Duchon, 1990; Бреслав, Пятин, 1994; Berger, 2000; Gonzales, Rocher, Zapata, 2003; Kumar, Prabhakar, 2012; Lazovic et al., 2016; Lindsey et al., 2018; Zera et al., 2019).

Каротидное тело (глобус, клубочек) - заключенное в соединительнотканную капсулу образование, расположенное в области бифуркации сонной артерии, имеет эпителиальное происхождение. Глобус снабжается кровью многочисленными мелкими артериями, иннервируется афферентными и эфферентными волокнами. В этой же области расположена синокаротидная рефлексогенная зона, в сосудистых стенках, которой локализованы барорецепторы, принимающие участие в регуляции артериального давления.

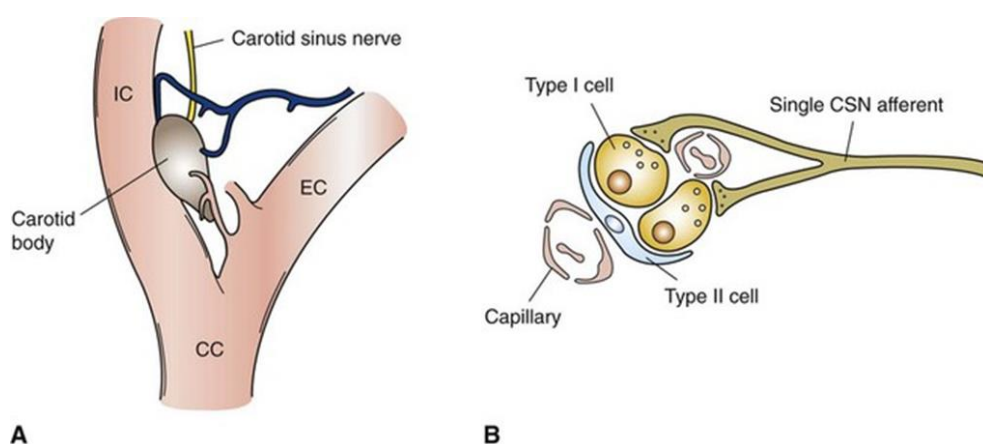


Рисунок 1.2.1. Схема синокаротидной рефлексогенной зоны (А), строение каротидного тела (В)

(По: Peers C., Wyatt C.N., Evans A.M.: Mechanisms for acute oxygen sensing in the carotid body. *Respir Physiol Neurobiol* 174(3):292–298, 2010.)

В строении каротидного тела различают два типа клеток: клетки I и II типа.

К I-му типу клеток относятся крупные «главные клетки». С ними контактируют окончания афферентной ветви языкоглоточного нерва, синокаротидного нерва (нерв Геринга), который кроме хеморецепторных волокон, содержит афферентные волокна от барорецепторов каротидной зоны. Было показано, что разрушение клеток I типа прекращает хеморецептивную активность каротидного тела, резкая степень гипоксии приводит к потере в

цитоплазме гранул, а хроническая гипоксия приводит к гипертрофии клеток I типа (Zhou et al., 2016).

Клетки II типа – это мелкие интерстициальные клетки, лишенные специфичных органелл, подобно глиальным клеткам. Они оплетают клетки I типа, и выполняют в основном трофическую функцию, хотя существуют предположения, что они могут возбуждаться при гипоксии или при повышении концентрации водородных ионов (Самойлов, 1983; Pulgar-Sepulveda et al., 2018).

Хеморецептивная активность каротидного тела имеет обратную зависимость от PO_2 в артериальной крови и носит нелинейный, гиперболический характер. Повышение артериального напряжения CO_2 и концентрации водородных ионов (гиперкапния, ацидоз) также приводит к активации каротидного тела. Было показано, что активность синусного нерва повышается прямопорционально с PO_2 и ионов водорода, в крови омывающей каротидное тело (Mitchell, 1970; Lipski et al., 1983; Kumar, Prabhakar, 2012). При гипокапнии (PCO_2 менее 20-30 мм рт.ст.) и алкалозе хеморецептивная активность угнетается. При денервации каротидных тел у животных было выявлено, что дыхательная реакция на гиперкапнию ослаблена, но полностью не исчезает, в связи с тем, что данная реакция опосредована в основном стимуляцией центральных хемочувствительных структур.

Механизмы стимуляции каротидного тела, в частности вопрос о его химической чувствительности к гипоксии, обсуждается почти с момента его открытия. На протяжении длительного времени существовало представление о том, что активация каротидных хеморецепторов зависит от снижения парциального давления кислорода в альвеолярном газе и почти не изменяется при снижении его содержания в артериальной крови, как, например, в условиях анемии или при отравлении окисью углерода (Borison et al., 1982). Позднее появились данные о зависимости хеморецептивной активности от кислородной емкости крови. Было показано, что при анемии и карбоксиглобинемии активность синусного нерва усиливается, а при

полицитемии снижается (Porzionato, et al., 2019). Также было установлено, что нарушение кровоснабжения каротидного тела или падение артериального давления приводят к активации его афферентов. Полученные факты объясняются особенностями кровоснабжения и метаболизма каротидного тела. Известно, что скорость кровотока в каротидном теле достигает до 2 л/мин), а напряжение O_2 в его ткани поддерживается на достаточно высоком уровне (примерно 90 мм рт.ст.), поэтому даже небольшое отклонение транспорта O_2 к клеткам каротидного тела, вызванное снижением напряжения кислорода или его содержанием в артериальной крови приводит к локальной гипоксии, т.к. гломусные клетки потребляют кислорода в 3-4 раза больше, чем мозг (Gonzalez et al., 2003; Porzionato, et al., 2019). Однако, как оказалось, афферентная активность синусного нерва находится в обратной зависимости не от тканевого, а от внеклеточного PO_2 каротидного тела. В связи с этим, даже незначительное снижение доставки кислорода приводит к торможению транспорта электронов вдоль дыхательной цепи митохондрий гломусных клеток с более низким PO_2 , локализованными на поверхности каротидных телец. Кроме того, было доказано, что активность синусного нерва зависит не от содержания, а от напряжения кислорода в крови. Неоднородность кровотока и особенное строение сосудистой сети приводят к тому, что к гломусным клеткам в основном попадает плазма крови, лишенная эритроцитов (феномен «процеживания»), в результате большая часть кислорода доставляется к клеткам в растворенном виде. Это является доказательством того, что активность хеморецепторов зависит не от содержания, а от напряжения O_2 в крови (Ortega-Saenz, Lopez-Barneo 2020). В конечном итоге стимуляция каротидных хеморецепторов обусловлена нарушением окислительных процессов в гломусной ткани.

Гиперкапническая стимуляция артериальных хеморецепторов, так же, как и центральных хемочувствительных образований, по мнению многих исследователей, опосредована изменением pH омывающей их среды (Самойлов, 1983; Ortega-Saenz, Andrade et al., 2018; Lopez-Barneo 2020). В

экспериментах, проведенных на кошках, отдельное перфузирование сосудисто-изолированного ствола мозга кровью с измененным PCO_2 и водородных ионов, была показана линейная зависимость вентиляторной реакции от концентрации ионов водорода, в то время как эффект молекулярного CO_2 оказался незначительным.

Следовательно, стимуляторами каротидных хеморецепторов в конечном итоге являются продукты измененного обмена. В механизмах возбуждения каротидных хеморецепторов значительная роль отводится медиаторам и эфферентным нервным влияниям.

Иннервация каротидного тела осуществляется различными центробежными волокнами: постганглионарными сосудодвигательными, относящимися к симпатической нервной системе; преганглионарными парасимпатическими, замыкающимися на сосуды и клетки I типа; волокна, обеспечивающие аксо-аксональные контакты (Zera et al., 2019).

В клетках каротидного тела обнаружены ацетилхолин, серотонин, катехоламины (Yokoуama et al., 2015). В везикулах цитоплазмы накапливается дофамин, который освобождается при возбуждении хеморецепторов гипоксией. Это сопровождается деполяризацией мембран клеток I типа и открытию в них кальциевых каналов. Было также показано, что норэпинефрин повышает гипоксическую чувствительность каротидного тела. Однако вопрос о нейромедиаторной передаче возбуждения с гломусных клеток на афферентные окончания синусного нерва пока остается недостаточно решенным.

Аортальные тела. Аортальные тела (параганглии дуги аорты) по своей структуре идентичны с каротидным клубочком. Они представляют собой три группы мелких скоплений клеток, расположенные между правой подключичной и правой общей сонной артериями и на нижней поверхности дуги аорты (между аортой и легочной артерией). Их иннервация осуществляется тонкими афферентными ветвями блуждающего нерва (аортальный нерв, нерв Циона). Кровоснабжение осуществляется мелкими

коллатеральными артериями. Важнейшая функция аортальных хеморецепторов так же, как и каротидных – чувствительность к кислороду, но между ними существуют функциональные различия. Так, чувствительность аортальных хеморецепторов к гиперкапнии и ацидозу значительно слабее, а более выраженной, хотя и не стойкой является реакция на гипоксемию. Аортальные тела чувствительны не только к напряжению, но и содержанию кислорода в крови, возможно в результате более слабой перфузии, чем каротидные тела. В регуляции легочной вентиляции у некоторых видов животных (пони, кошки) возбуждение аортальных хеморецепторов появляется в виде «остаточных» реакций на гипоксию после гломэктомии, у кроликов, крыс, а также у человека аортальные тела играют незначительную роль (Berger, 2000).

Патологические типы дыхания. Патологическое состояние с сопутствующим нарастанием гипоксемии неизбежно приводит к сдвигам паттерна дыхания, что может иметь важное значение не только для установления диагноза, но и для терапевтической тактики лечения. Одной из основных причин, вызывающей такие сдвиги является нарушение регуляции дыхания, обусловленное изменением хеморецепторной афферентации, поступающей в дыхательный центр при гипоксии. При нарастающей острой гипоксии наблюдаются несколько последовательных стадий изменения паттернов внешнего дыхания (Биота, Чейна-Стокса, Куссмауля, гаспинг), переходящих в остановку дыхания (апноэ). (Рис.1.2.2.).

Варианты дыхания	
	Нормальное (эйпное)
	Брадипное (редкое)
	Тахипное (частое)
	Гипервентиляция (гиперпное)
	Дыхание Биота
	Дыхание Чейна-Стокса
	Дыхание Куссмауля
	Гаспинг
	Формирование «воздушной ловушки»
	Шумное дыхание
	Атактическое дыхание

Рисунок 1.2.2. Основные типы патологического дыхания (из: Попова, 1980).

Основной причиной развития нарушения паттернов дыхания является нарушение стабильности регуляторных механизмов в результате угнетения активности хемочувствительных структур, поскольку избыточная стимуляция дыхательного центра осуществляется только возбуждением артериальных хеморецепторов.

Брадипноэ – урежение дыхательных движений, возникает при снижении возбудимости или угнетении функции центральных структур регуляции дыхания.

Тахипноэ – поверхностное, учащенное дыхание без изменения ритма, наблюдается при анемии, лихорадке и др.

Дыхание Биота – патологический тип дыхания, который характеризуется возникновением пауз длительностью до 30 с и более, увеличением скоростей инспираторного и экспираторного потоков. Такой паттерн дыхания наблюдается при нарушении работы центрального дыхательного механизма в результате травмы, опухоли, интоксикации, а также при нарушении кровоснабжения и глубокой степени гипоксии стволовых структур мозга.

Дыхание Чейна-Стокса – возникает при тяжелых нарушениях циркуляции (тяжелая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда). При этом происходят циклические изменения паттерна дыхания: дыхательные движения становятся частыми и глубокими, развивается гипервентиляция, затем частота и дыхательный объем снижаются вплоть до наступления остановки дыхания, после чего вновь происходит последующее нарастание частоты и глубины дыхания.

Дыхание Куссмауля – «большое», глубокое, шумное наблюдается при тяжелых сдвигах метаболизма, коматозных состояниях. Такой тип паттерна дыхания наблюдается при нарушении возбудимости центральных структур регуляции дыхания на фоне гипоксии мозга. Характеризуется шумными вдохами с участием основных и вспомогательных мышц, за которыми следует укороченный активный выдох.

Гаспинг-дыхание – агональное дыхание, сопутствует терминальным состояниям в условиях тяжелой степени гипоксии или гиперкапнии, предшествует полной остановке дыхания (апноэ). Проявляется в виде отдельных судорожных убывающих по активности вдохов. Наблюдается при выключении дыхательного центра в случае анатомического повреждения, массивной кровопотере, отравлении цианидами и тяжелой степени гипоксии.

Атактическое дыхание - неравномерное, хаотическое, нерегулярное дыхание. Наблюдается при сохранении дыхательных нейронов продолговатого мозга, но при нарушении связи с дыхательными нейронами варолиева моста.

Шумное дыхание – происходит при изменении просвета дыхательных путей в результате астматических приступов – обструкции бронхов и респираторной одышки.

1.2.1. Компенсаторно-приспособительные реакции системы внешнего дыхания на нормобарическую гипоксическую гипоксию.

Для нормальной жизнедеятельности необходимо непрерывное течение окислительных процессов в организме человека и животных. Поскольку в организме нет существенных резервов кислорода, становится очевидной роль дыхания, которое обеспечивает поступление атмосферного кислорода во внутреннюю среду организма (Бреслав, Ноздрачев, 2005; Террема, Dahan, 2010).

Процесс дыхания включает внешнее дыхание – поступление в легкие атмосферного воздуха, газообмен в легких – диффузия кислорода из альвеолярного воздуха в кровь, диффузия углекислоты из крови в альвеолярный воздух, тканевое дыхание – использование тканями кислорода.

При развитии кислородного голодания в результате снижения парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе отмечаются существенные изменения всех основных элементов дыхания.

Жизненная емкость легких (ЖЕЛ). Многими авторами отмечено снижение жизненной емкости легких при развитии острой и хронической гипоксии. При этом происходило изменение всех составляющих структурных компонентов дыхательных объемов: резервные объемы вдоха и выдоха снижаются, дыхательный объем увеличивается (Бреслав, Глебовский, 1981; Колчинская, 1994; Террема, Dahan, 2010; Гришин и др., 2014).

Диффузионная способность легких. Диффузионная способность легких определяется двумя основными параметрами: проницаемостью альвеолярной мембраны и величиной кровенаполнения легочных капилляров. При гипоксии рост минутного объема дыхания и кровотока через сосуды малого круга, в том числе и капилляры, обуславливает повышение диффузионной способности легких. С увеличением степени гипоксии величина диффузионной способности возрастает. Увеличение диффузионной способности легких может быть оценено как одна из приспособительных реакций организма, способствующих повышенному переходу кислорода из легких в кровь (Террема, Dahan, 2010; Pamentier, Powell, 2016).

Насыщение артериальной крови кислородом. Перенос кислорода кровью к тканям – один из главных процессов, определяющих нормальную жизнедеятельность организма. Существуют 4 пути освобождения кислорода из крови: диффузия растворенного кислорода, диффузия кислорода при диссоциации оксигемоглобина (HbO_2), конвекция растворенного кислорода и конвекция кислорода, освобождающегося при диссоциации HbO_2 . Значение для организма каждого из этих процессов неодинаково. Оксигемоглобин является основным источником кислорода и поэтому величина насыщения кислородом гемоглобина артериальной крови SaO_2 – важнейший параметр, который характеризует уровень кислородного снабжения организма. Эта величина находится в прямой зависимости от величины парциального давления кислорода (PO_2) в окружающей организм газовой среде. Снижение PO_2 во вдыхаемом воздухе или газовой смеси приводит к снижению парциального давления кислорода в альвеолах (PAO_2) и уменьшению насыщения крови

кислородом (SaO_2). Следует учитывать, что между величинами PAO_2 и SaO_2 нет строгой линейной зависимости. Это обусловлено S-образной формой кривой диссоциации оксигемоглобина. В связи с этим падение PAO_2 от 105-100 до 80-85 мм рт.ст. незначительно влияет на величину SaO_2 . Этим определяется то, что после подъема людей на высоты 800-1200 м у них в состоянии покоя SaO_2 сохраняется практически на нормальном уровне, при подъеме на 4000-8000 м PAO_2 снижается значительно - в 2-3 раза, а SaO_2 уменьшается лишь на 20-40%. По этой же причине на высотах 5000-6000 м относительно небольшое увеличение минутного объема дыхания (до 200%) способствует удержанию насыщения артериальной крови кислородом на относительно высоком уровне (Бреслав, Иванов, 1990; Hamilton, 1995; Costello et al., 2020).

После подъема в барокамере на высоты 4000-8000 м у здоровых людей были отмечены значительные индивидуальные колебания величин PAO_2 , PaCO_2 и SaO_2 . Так, на высоте 5000 м на 10-й минуте пребывания у нетренированных к гипоксии молодых здоровых мужчин величина SaO_2 колебалась от 60 до 86%, PAO_2 – от 32 до 55 мм рт.ст., а величина PaCO_2 – от 38 до 19 мм рт.ст. Значительный диапазон колебаний, приведенных выше показателей обусловлен неодинаковой у различных людей степенью гипервентиляции. Так, на высоте 5000 м у небольшого числа лиц гипервентиляция практически отсутствует, в то время как у некоторых минутный объем легочной вентиляции возрастает на 50-70% и более; в среднем минутный объем дыхания увеличивается на 25%, что и определяет среднюю величину SaO_2 на этой высоте, равную 75%. Диапазон индивидуальных колебаний величин PAO_2 , PaO_2 , PaCO_2 и PaCO_2 при резко выраженных степенях гипоксии (7000-8000 м) суживается, так даже кратковременное пребывание на этих высотах возможно только при условии значительного повышения легочной вентиляции (Малкин, 1979; Pamentner, Powell, 2016).

Легочная вентиляция (минутный объем дыхания, МОД). При острых степенях гипоксии происходят фазовые изменения легочной вентиляции. Наиболее резко они выражены на больших высотах, до 10000 м и при дыхании газовыми смесями с низким содержанием кислорода (5-6%).

Анализ реакций дыхания при развитии непрерывно нарастающей острой гипоксии у различных видов животных – собак, кошек, кроликов, белых крыс, позволил выделить две последовательные фазы изменения МОД.

Первая фаза – гипервентиляция, т.е. усиление дыхания, которая на некоторое время определяет рост МОД. Она возникает в результате увеличения глубины и в меньшей степени частоты дыхания.

Вторая фаза – нарушение ритма дыхательных движений, т.е. претерминальная задержка дыхания продолжительностью до 30-40 с и терминальное дыхание, которое проявляется в виде судорожных вздохов. Если в начале развития терминального дыхания животное не будет переведено в нормальные условия, то дыхание прекратится и через короткий промежуток времени произойдет остановка сердечной деятельности и клиническая смерть. После прекращения воздействия острой гипоксии в начальном периоде терминального дыхания в случаях, когда нет тяжелых расстройств сердечно-сосудистой системы, происходит спонтанное восстановление ритмичного дыхания и всех физиологических функций.

Изучение развития гипервентиляции при действии гипоксии показало, что пороговое значение уменьшения PO_2 во вдыхаемой газовой смеси, которое приводит к повышению легочной вентиляции, значительно варьирует у различных видов животных. Согласно литературным данным (Малкин, Гиппенрейтер, 1977; Агаджанян, Чижов 2003), наиболее низкий порог этой реакции у грызунов. Так у белых крыс, мышей и кроликов отчетливое увеличение легочной вентиляции отмечается при подъемах в барокамере уже с высот 700-1000 м, при этом вентиляция до высот 7000-8000 идет параллельно с высотой подъема, т.е. степени гипоксии. У кошек и собак гипоксический порог роста МОД выше, чем у грызунов, но ниже, чем у человека.

Установлено, что у здоровых людей увеличение МОД при острой гипоксии отмечается при подъеме начиная от высот 2500-3000 м или при снижении содержания кислорода в газовой смеси до 16% (Сверчкова, 1985; Балыкин, Каркобатов, 2019).

Повышенная вентиляция легких, т.е. *гипервентиляция*, которая существенно превышает необходимую для обеспечения обмена веществ, приводит к вымыванию углекислого газа, который является основным гуморальным стимулом в регуляции дыхания. В результате возникают сдвиги во многих функциональных системах организма и нарушение функции дыхания.

Поскольку гуморальная регуляция дыхания осуществляется взаимодействием гипоксического и гиперкапнического стимулов, то при изучении гипоксических состояний следует учитывать содержание углекислого газа в организме.

1.2.2. Реакции сердечно-сосудистой системы на нормобарическую гипоксическую гипоксию.

Реакции сердечно-сосудистой системы на возрастающую гипоксию вначале имеют приспособительный характер. При значительном нарастании гипоксии возникают серьезные патологические сдвиги в системе кровообращения.

Наиболее существенной приспособительной реакцией при любой форме гипоксии является увеличение минутного объема крови. С увеличением степени гипоксии этот показатель прогрессивно возрастает. У животных это увеличение может достигать 350% при вдыхании смеси с содержанием O_2 6%.

Одним из важных факторов увеличения минутного объема крови является увеличение *частоты сердечных сокращений* (ЧСС). Увеличение ЧСС является первым циркуляторным эффектом гипоксии. У человека и ненаркотизированных собак оно возникает при снижении PO_2 во вдыхаемом воздухе до 110 мм рт.ст. (15 % O_2) возрастает при снижении давления O_2 в

воздухе до 85 мм рт.ст. При дыхании газовыми смесями достоверное увеличение ЧСС у большинства испытуемых наблюдается при снижении O_2 в газовой смеси до 18%. При вдыхании газовой смеси 7-8% O_2 (высота 6700 м и более) ЧСС может удваиваться.

Артериальное давление. Острая гипоксия разной степени мало влияет на артериальное давление. Вдыхание газовой смеси с 12% содержанием O_2 или первые дни адаптации к гипоксии при подъеме на высоту 3000-5000 м вызывает незакономерные и небольшие изменения артериального давления у человека и животных. Имеются значительные индивидуальные и видовые различия. Даже вдыхание газовой смеси с 10,5-8,5% у здоровых молодых мужчин не изменяет и не снижает систолическое давление. Отчетливое повышение артериального давления начинается при дыхании газовыми смесями с низким содержанием O_2 (9-6%).

В этом случае степень повышения АД коррелирует со степенью гипоксии. Однако при тяжелом гипоксическом состоянии возникает прогрессирующее падение АД.

При адаптации к гипоксии важное значение имеет скорость изменения содержания кислорода во вдыхаемом воздухе. Так, при постепенном снижении кислорода во вдыхаемом воздухе длительно удерживается высокое артериальное давление, а при повторном воздействии гипоксии приспособительные механизмы не только сохраняются, но и выражены лучше, что проявляется в поддержании АД и содержании кислорода в крови длительное время. (Ван Лир, Стикней, 1967; Малкин, Гиппенрейтер, 1977). По литературным данным прогрессивное нарастание ЧСС происходит по мере снижения O_2 во вдыхаемой смеси, увеличение ЧСС находится в зависимости от степени снижения насыщения артериальной крови (Малкин, 1979), реакции сердечно-сосудистой системы при постепенно развивающейся гипоксии носят приспособительный характер, а при значительном нарастании гипоксии (9% O_2 и меньше) возникают серьезные патологические сдвиги в системе кровообращения.

1.3. Значение гипоксии в формировании интегративных реакций дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Внешнее дыхание и центральная гемодинамика играют первостепенную роль в сохранении и поддержании физиологических функций организма. Эти функциональные системы имеют общие закономерности организации, обладают тесной связью и взаимодействуют непосредственно с газотранспортной системой. Синхронные колебания артериального давления и респираторных движений свидетельствуют о функциональном и анатомическом единстве дыхательного и сосудодвигательного центра.

Взаимодействие дыхательного и сосудодвигательного центра.

В настоящее время установлено, что центральные механизмы регуляции системы дыхания и кардиоваскулярной функции локализованы в зонах, имеющих общие рецепторные образования: синокаротидная, легочная и сердечно-аортальная (Сергиевский, 1993). Как было показано, снабжение организма кислородом происходит в результате координации нервных образований центральной нервной системы (ЦНС) в центрах продолговатого мозга (Loeschke, 1982; Бреслав, Пятин, 1994; Гордиевская, Молчатская, 1988; Габдрахманов, Попов, Гордиевская, 1990; Somers, Mark, Abboud, 1991). Имеется суждение, что в регуляции дыхательной функции первостепенное значение имеют хеморецепторы (Сафонов, Чумаченко, Ефимов, 1980; Бреслав, Глебовский, 1981; Loeschke, 1982; Сергиевский и др., 1993), а кровообращение регулируется механорецепторами (Ткаченко, Левтов, 1986). Взаимосвязь дыхательной и сердечно-сосудистой систем на уровне центральных механизмов регуляции является результатом деятельности сети нейронных образований, которые активируются от импульсов растяжения сосудистых, сердечных и легочных рецепторов. Существенная роль указанных нейронов заключается в интеграции деятельности кардиореспираторной системы, в частности, для обеспечения адекватной газообменной функции в условиях нарушения функционального состояния

организма. Так было установлено, что морфологическим образованием, где на центральном уровне осуществляется взаимодействие регуляции сердечно-сосудистой и дыхательной функции являются ядро солитарного тракта ретикулярной формации продолговатого мозга, латеральное ретикулярное и гигантоклеточные ядра являются (Габдрахманов, Попов, Гордиевская, 1990).

Взаимосвязь систем организма в патологических условиях и экстремальных состояниях.

Взаимозависимые реакции организма при экстремальных состояниях, физических нагрузках, патологических состояниях представляют убедительный пример координированной деятельности дыхательной, сердечно-сосудистой и других физиологических систем. Во многих работах была экспериментально доказана функциональная взаимозависимость реакций сердечно-сосудистой и дыхательной систем в условиях гипоксической и гиперкапнической стимуляции, мышечной нагрузки различной интенсивности, при действии факторов космического полета (невесомость, перегрузки), повышенной плотности окружающей среды (гипербария), тяжелые патологические состояния и др. (Агаджанян, Чижов 2003; Баранов, 2011; Донина и др., 2013; Серебровская, 2014; Berger, Grocott, 2017). В работах этих авторов достаточно убедительно показано, что в компенсаторные реакции, обусловленные применяемыми воздействиями, вовлекаются дыхательная система, кровь, сердечно-сосудистая система, перестраивается сердечный ритм, изменяется кровоснабжение органов, происходит трансформация метаболизма и нервных процессов. Реакция системы дыхания направлена в первую очередь на изменение легочной вентиляции, являющейся приспособительным механизмом, направленным на увеличение транспорта кислорода к органам и тканям. Система крови в результате модуляции количества гемоглобина и выработки эритроцитов реагирует изменением кислородной емкости крови (Dempsey, Mitchel, Smith, 1984; Del Rio et al., 2017). Поскольку система кровообращения отражает

нарушения, вызванные многообразными сдвигами, происходящими в организме, то и реакции сосудистой системы направлены на изменение скорости кровотока, объема циркулирующей крови и его перераспределения, емкости сосудистой системы, изменением артериального давления и др. В таких условиях действуют механизмы, приводящие к эффективности кровотока, увеличивая тем самым транспорт кислорода. В компенсаторных сдвигах системы кровообращения значительное место занимают перераспределение и ускорение кровотока, что при гиперфункции органов способствует их полноценному кровоснабжению (Dehnert, Mereles, Greiner, et al. 2015). Например, минутный объем кровообращения (МОК) возрастает при любой форме гипоксии, во время постуральных воздействий и физической нагрузке (De Cort, Innes, Guz, 1993; Silva et al., 2018). Также показано, что возрастание венозного возврата к правому предсердию и повышение давления в легочной артерии вызывает рефлекторное повышение вентиляции легких (Triedman, Saul, 1994; Lindsey et al., 2018). Росту минутного объема кровообращения способствует увеличение частоты сердечных сокращений, которое является основным эффектом циркуляции, отвечающим на перестройку состояния кровообращения (Dehnert, Mereles, Greiner, et al. 2015).

1.4. Роль цитокинов в регуляции физиологических функций. Классификация и биологические свойства.

Сохранение и поддержание гомеостаза внутренней среды организма осуществляется специальными механизмами, ключевыми составляющими которых являются гормоны, нейромедиаторы и цитокины.

Цитокины – это большая группа медиаторов белковой природы, с молекулярной массой от 8 до 80 КДа, существующих в нано- и пикомолярных концентрациях, формирующих клеточный и гуморальный иммунный ответ и модулирующих функциональную активность отдельных клеток и тканей (Галактионов, 1998; Симбирцев, 2002; Симбирцев, Тотолян, 2015).

Изучение цитокинов началось во второй половине 20 века (Vilcek, Feldmann, 2004), а термин «цитокины» был введен впервые С. Коухеном в 1974 году (Cohen et al., 1974), определяющий главное свойство данных молекул, заключающееся в клеточной сигнализации.

В последнее время исследованию цитокинов и их биологических эффектов в развитии патологических процессов посвящены работы многих исследователей (Dinarello, 1999; Chung, 2001; Dinarello, 2002; Sutton et al., 2000; Симбирцев, 2004; Степаничев, 2005; Мюльберг, Гришина, 2006).

В нормальных условиях жизнедеятельности цитокины - физиологические активные вещества (ФАВ) вырабатываются в различных тканях и органах в физиологических концентрациях и выполняют регуляторную функцию на уровне клетки и ткани. Воспалительные реакции различного происхождения сопровождаются интенсивным выбросом ФАВ в значительных количествах, которые выступают в качестве медиаторов местного и системного воспаления (Мюльберг, Гришина, 2006; Кетлинский, Симбирцев, 2008).

В настоящее время установлено, что цитокины продуцируются иммунокомпетентными клетками, и в то же время мишенями действия цитокинов являются сами иммунокомпетентные клетки (Галактионов, 1998; Симбирцев, 2004). Цитокины отличаются от других классов регуляторных молекул по своим биохимическим и функциональным характеристикам. Они относятся к белкам, (представляют собой полипептиды), проявляют биологическую активность при пикограммовой концентрации, отсутствие тканевой и антигенной специфичности, плеiotропность и взаимозаменяемость биологического действия, для проведения сигнала взаимодействуют со специфическими рецепторами на клетках-мишенях, образуют цитокиновую сеть. Наряду с нервной и эндокринной системами, цитокиновая система выделяется как самостоятельная регуляторная система для поддержания гомеостаза.

В большинстве случаев цитокины оказывают локальное аутокринное или паракринное действие, т.е. действуют на ту же самую клетку, которая их вырабатывает или на близлежащие клетки. При высоком уровне экспрессии цитокины могут оказывать дистальный эффект, попадая в кровеносное русло и транспортируясь к другим органам и тканям.

К основным функциям цитокинов относят: участие в воспалительных процессах, регуляция роста и дифференциация отдельных клеток, воздействие на рост опухолей, иммунная защита и регенерация поврежденных тканей (Ройт, 1991; Галактионов, 1998; Черешнев, Гусев, 2001; Симбирцев, 2004).

Характеристика и классификация цитокинов.

Цитокины подразделяются на функциональные классы. Например, некоторые цитокины являются, прежде всего, факторами роста лимфоцитов, или же действуют как провоспалительные или противовоспалительные молекулы, тогда как другие цитокины поляризуют иммунный ответ на антиген. За последние 25 лет цитокины изучают в медицине в качестве диагностических, прогностических и терапевтических агентов при заболеваниях человека.

В настоящее время известно около 200 молекул цитокинов, которые классифицируют по биохимическим и биологическим свойствам, по строению, где учитывается последовательность аминокислот, а также по типам рецепторов, при помощи которых они осуществляют межклеточные взаимодействия.

Следует отметить, что, несмотря на обозначение цитокинов как семейства растворимых белковых молекул, до настоящего времени окончательной единой классификации цитокинов не существует. Наиболее изученными являются *семейства* цитокинов:

- Интерлейкины (от ИЛ-1 до ИЛ-33)
- Факторы некроза опухолей (ФНО- α , ФНО- β)
- Интерфероны (α , β , γ)

- Колонистимулирующие факторы (М-КСФ, Г-КСФ, МГ-КСФ и др.)
- Факторы роста (ФРН, ФРЭ)
- Хемокины.

В зависимости от основных механизмов действия цитокинов их дифференцируют на: *провоспалительные*, к которым относят: ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 и др. и *противовоспалительные* - ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-14 и др.

1.4.1. Цитокины семейства интерлейкина-1.

Наибольший интерес для настоящего исследования представляет группа цитокинов (интерлейкины), связанных с воспалительными реакциями, интенсивный выброс которых происходит при вирусных и бактериальных инфекциях, сопровождающих системную воспалительную реакцию. Согласно современным представлениям, характер и интенсивность местных и системных воспалительных реакций на всех этапах регулируются различными цитокинами, обеспечивая межклеточные взаимодействия (Ройт, 1991). Установлено, что именно провоспалительные цитокины запускают защитные процессы в ответ на инфекцию, в том числе и реакцию острой фазы, а основная роль в этих процессах отводится интерлейкину-1 (ИЛ-1) (Sutton et al., 2000; Dinarello, 2002; Симбирцев, 2004).

Термин «острая фаза» был введен для обозначения изменений метаболизма и функций тканей, органов и систем при воздействии различных стрессовых факторов, в том числе возбудителей инфекционных болезней (Цыган и др., 2018).

ИЛ-1 является главным активатором острофазной реакции, формирует комплексные реакции, направленные на сдерживание (локализацию) и стабилизацию инфекционного процесса. Таким образом, при патологических состояниях одним из основных регуляторов резистентности организма является ИЛ-1. В физиологических состояниях ИЛ-1 присутствует в крови в низких концентрациях (примерно 300 пг/мл). При развитии воспалительных

реакций активируется продукция провоспалительных цитокинов, причем каждая ядродержащая клетка может продуцировать ИЛ-1 который способен запускать каскад продукции других цитокинов: интерлейкинов – ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6 и т.д. (Dinarello, 2002; Behrens, Koretzky 2017).

В соответствии с современными данными, в состав семейства ИЛ-1 входят цитокины ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , ИЛ-1-конвертирующий энзим (ICE), рецепторный антагонист (ИЛ-1R α), существующий в различных изоформах, рецепторы интерлейкина I и II типа (ИЛ-1R1, ИЛ-1R2) и акцессорный белок рецептора. Рентгеноструктурный анализ продемонстрировал, что пространственная структура молекул ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , имеет аналогичный характер и представляет белковые глобулы (Priestle et al., 1988). Рецепторы I и II типа относятся к гликопротеидам семейства иммуноглобулинов и имеют лишь один трансмембранный домен. Оба рецептора с различной степенью аффинности связываются с молекулами ИЛ-1 α , ИЛ-1 β и ИЛ-1R α . Считается, что биологическое действие ИЛ-1 опосредовано его взаимодействием с рецептором ИЛ-1R1, функция рецептора ИЛ-1R2 заключается в ограничении биодоступности ИЛ-1 для связи ИЛ-1R1, тем самым блокирует его действие.

В настоящее время известно, что при развитии патологического процесса ИЛ-1 взаимодействует с другими провоспалительными цитокинами: ФНО- α , INF- γ и ИЛ-6 (Azkur et al., 2000; Behrens, Koretzky 2017). При этом следует отметить, что определенные цитокины включаются в реакцию на разных этапах, тем самым регулируя стадию протекания процесса.

Экспериментальным путем установлено, что ИЛ-1 α и ИЛ-1 β синтезируется макрофагами и контролируются близкосцепленными генами. ИЛ-1 α в полипептидной части содержит 159 аминокислотных остатков, ИЛ-1 β – 153. Известно, что доминирующей формой интерлейкина у человека является ИЛ-1 β , а у мышей - ИЛ-1 α . (Auron et al., 1985).

Фагоцитирующие мононуклеары различной тканевой локализации – макрофаги и моноциты периферической крови, купферовские клетки печени, клетки Лангерганса эпидермиса, клетки микроглии нервной ткани,

эндотелиоциты и др. являются основным источником продукции ИЛ-1. При этом экспрессия гена ИЛ-1 с образованием биологически активного белка начинается после активации клеток различными индукторами. Наиболее активными веществами, способными вызывать продукцию ИЛ-1 являются компоненты клеточной стенки бактерий (липополисахариды, ЛПС) и цитокины, которые появляются в процессе развития воспалительной реакции (Галактионов, 1998). ЛПС грамотрицательных бактерий (при травмах, инфекциях, ожогах и др.) проникающие в кровоток связываются с соответствующими рецепторами на мононуклеарных фагоцитах и активируют экспрессию провоспалительных ФНО- α и ИЛ-1 β и противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10 (Cinel, Dellinger, 2007). В связи с этим, в экспериментальной практике для индукции и изучения системного воспаления используют введение бактериального эндотоксина ЛПС (Huxtable et al., 2011).

Таким образом, цитокины, и в частности, ИЛ-1 играет ведущую роль в мобилизации защитных реакций организма. Однако следует отметить, что циркулирующие в крови цитокины не в состоянии преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) из-за крупных размеров молекул (Singh, Jiang, 2004; Qin et al., 2007).

Результаты исследований последних десятилетий показали механизмы, которые способствуют цитокинам, циркулирующих на периферии воздействовать на структуры мозга. Цитокины проникают в ткань мозга через циркумвентрикулярные органы, где связываются с рецепторами, расположенными на терминалях глиальных клеток или с рецепторами эндотелиальных сосудистых клеток. В результате этих процессов клетки эндотелия и глиии продуцируют вторичные мессенджеры – оксид азота (NO) или простагландины (PGE), легко проходящие через ГЭБ (Blatteis, Li, 2000; Schnydrig et al., 2007). Предполагается, в передаче воспалительных агентов в ЦНС может принимать участие периферическая нервная система (в том числе и блуждающие нервы), однако механизмы этой трансдукции пока неизвестны (Ge et al., 2001; Wiczorek et al., 2005, Blatteis, 2007; Jacono et al., 2011).

1.4.2. Влияние провоспалительных цитокинов на функцию внешнего дыхания.

Нарушение баланса в системе цитокиновой сети рассматривается в настоящее время как один из важнейших механизмов развития многих патологических процессов (Фрейдлин, 2001; Тотолян, Фрейдлин, 2000; Dinarello, 2002; Vilcek, Feldmann, 2004; Komorowski, Abercgg, 2020). Исследования роли цитокинов в иммунном ответе позволили установить, что нормальное содержание цитокинов повышает резистентность организма к инфекциям, а их недостаток (дефицит) способствует развитию многочисленных заболеваний (Галактионов, 1998; Ройт, 1991, Гусев, Черешнев, Юрченко, 2007).

В работах по изучению участия цитокинов в функционировании респираторной функции было установлено, что провоспалительные цитокины являются ключевым фактором в развитии многих легочных патологий (Graff, Gozal, 1999; Andrade et al., 2006; Fernandez et al., 2008; Gauda et al., 2013).

Существует достаточно много подтверждений о патогенетической роли дисбаланса цитокинов при заболеваниях органов дыхания. Система цитокинов включает не только белок-цитокин, но рецептор, при помощи которого передается информация клетке-мишени. Экспрессия цитокинов происходит в ранние сроки воспалительной реакции после травмы или инфицирования. Увеличение цитокинов в очаге воспаления влияет на все клетки, принимающие участие в этой реакции – гранулоциты, макрофаги, фибробласты, эпителиальные и эндотелиальные клетки, Т- и В-лимфоциты.

Так было показано, что повышение уровня ИЛ-1 β , независимо от его экзогенного введения или эндогенной экспрессии при эндотоксемии вызывает увеличение объема и частоты дыхания, скорости инспираторного потока и минутной вентиляции легких (Preas et al., 2001; Matuschak, Lechner, 2010). Известно, что основу патогенеза хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), сопровождающееся увеличением сопротивления дыхания, составляет воспалительное поражение дыхательных путей при повышенной активности

ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α (Vernooy et al., 2002; Koechlin et al., 2004). В экспериментальных условиях у здоровых людей при дыхании с добавочным инспираторным сопротивлением в диафрагме – основной инспираторной мышце также обнаружен повышенный уровень ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α (Vassilakopoulos et al., 2002; Baumgarten et al., 2002). В ходе проведенных исследований был сделан вывод о том, что повышенная продукция цитокинов была направлена на активацию диафрагмы при резистивной нагрузке. Другими исследователями был выявлен повышенный уровень провоспалительных цитокинов в межреберных мышцах у больных ХОБЛ (Casadevall et al., 2007). При этом была выявлена альтерация сарколеммы, усиление деградации белка, приводящее к мышечному истощению и дисфункции дыхательных мышц.

Результаты комплексных исследований компонентов цитокиновой системы при заболеваниях легких (пневмония, туберкулез) показали, что ранняя гиперпродукция ФНО- α и ИЛ-10 вызывает резкое повышение концентрации кислородных радикалов и оксида азота, что способствует распространению воспалительного процесса. Также был установлен факт синхронного повышения провоспалительных цитокинов ИЛ-1 α , ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 и противовоспалительных ИЛ-10, ИЛ-4 на системном и местном уровне. Отягощение состояния больных сопровождается существенным повышением ИЛ-1 α , ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-10, при этом дисбаланс соотношений γ -интерферона и ИЛ-10 является важным диагностическим и прогностическим критерием (Маркелова, Костюшко, Красников, 2008). В последние десятилетия было установлено, что цитокины и хемокины принимают участие в патогенезе астмы и риновирусной инфекции, развитии воспалительной аллергической реакции. Показано, что основной причиной обострения острой астмы является риновирусная инфекция, при которой обнаружен повышенный уровень цитокинов, особенно ИЛ-5 и ИЛ-13, что является важным биомаркером обострения астмы у детей (Bizzintino et al.,

2011; Борисова, Сокурено, Караулов, 2013; Gauthier et al., 2015; Nguyen-Thi-Dieu et al., 2018).

Механизмы регуляции дыхания играют первостепенную роль в поддержании эффективной легочной вентиляции при развитии и прогрессировании многих легочных патологий. Нарушение регуляции дыхания наблюдается при большинстве легочных заболеваний, вызванных системным воспалением, в том числе и при хронических заболеваниях органов дыхания (Stockley, 2009), при травматических и дегенеративных нервных расстройствах (Teeling, Perry, 2009), а также у пациентов с синдромом сонного обструктивного апноэ. Частые кратковременные остановки дыхания при таком синдроме сопровождаются повышением уровня ИЛ-6 и ФНО- α в плазме крови, что связывают с возникновением гипоксемии в результате окклюзии верхних дыхательных путей (Decramer et al., 2008; Gozal, 2009; McDonald et al., 2011). Несмотря на то, что воспалительный процесс воздействует на основные функции нейронов, такие как синаптическая передача и пластичность, очень мало известно о влиянии повышенного уровня цитокинов на центральные механизмы регуляции дыхания (Di Filippo et al., 2008). Результаты экспериментов, проведенных на крысах, показали, что системное введение ИЛ-1 β вызывает увеличение легочной вентиляции (Graff, Gozal, 1999). В других исследованиях было установлено увеличение скорости инспираторного потока, частоты дыхания и минутной вентиляции легких при системном введении ЛПС здоровым обследуемым (Preas et al., 2001). Эти данные позволяют предположить участие провоспалительных цитокинов в модуляции процессов, связанных с генерацией дыхательного ритма (Hulsmann et al., 2000; Nuxtable et al., 2011). Нарушения генерации дыхательного ритма могут играть существенную роль в возникновении спонтанной остановки дыхания (синдром внезапной детской смертности) у новорожденных детей с внутриутробной или послеродовой инфекцией, сопровождающейся воспалительным процессом (Blackwell et al., 2005; Blood-Siegfried; 2009; Marcus et al., 2009, Dale-Nagle et al., 2010).

В последние годы появляются данные о влиянии гиперцитокинемии на хеморефлекторный контроль регуляции дыхания. Так было показано, что системное повышение ЛПС снижает вентиляторную реакцию на гипоксический стимул у кошек и крыс (Ladino et al., 2007; Fernandes et al., 2008). В хронических экспериментах, проведенных на бодрствующих новорожденных поросятах, установлено, что при эндотоксемии, индуцированной введением ЛПС (*Escherchia coli*) в снижение гипоксического вентиляторного ответа вовлекаются NO-зависимые механизмы (McDeigan et al., 2003). В модельных исследованиях *in vitro* на клетках каротидного тела, который является кислородным сенсором, были получены данные, которые показали, что повышение системного уровня ИЛ-1 β и ФНО- α стимулирует активность синусного нерва, но в то же время снижает чувствительность хеморецепторных клеток каротидного тела к гипоксической стимуляции (Fernandes et al., 2008). Данные о влиянии цитокинов на гиперкапническую стимуляцию немногочисленны. Имеются сведения, что эндогенно продуцируемый ФНО- α снижает вентиляторную реакцию на гиперкапническую стимуляцию (Gosselin et al., 2003). Результаты исследований последних лет свидетельствуют, что повышенный уровень ИЛ-1 β в цереброспинальной жидкости угнетает вентиляторную реакцию на гипоксический и гиперкапнический стимул, что подтверждает роль провоспалительных цитокинов в хеморефлекторных механизмах регуляции дыхания (Aleksandrova, Danilova, 2010; Данилова, Александрова, 2011).

Таким образом, цитокиновая сеть является необходимым компонентом для формирования и регуляции воспалительных реакций организма. При этом важно отметить, что избыточная или незначительная продукция цитокинов может осложнять протекание патологических процессов и усугублять тяжесть заболеваний.

ГЛАВА 2. 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. Были соблюдены все применяемые в исследованиях международные, национальные и/или институциональные принципы использования животных. Животных содержали в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище по 6 особей в клетках Т4 на стандартной лабораторной диете в условиях искусственного освещения (цикл: 12 ч свет/12 ч темнота)

2.1. Объект исследования.

Опыты проведены на 122 трахеостомированных лабораторных крысах-самцах Wistar, массой 250-300 г, наркотизированных внутрибрюшинным введением уретана (1000 мг/кг). Уровень анестезии отслеживался визуально по появлению зрачкового рефлекса или тремора конечностей, при необходимости дополнительно вводили раствор уретана.

Для комплексного исследования функции внешнего дыхания и гемодинамических показателей в соответствии с поставленными задачами в ходе эксперимента проводилась непрерывная одновременная регистрация исследуемых параметров. Регистрировали и рассчитывали следующие показатели: объемную скорость инспираторного потока (V_i), дыхательный объем (V_T), частоту дыхания (f), минутную вентиляцию легких (V_E), внутригрудное (пищеводное) давление (P_{es}), систолическое и диастолическое артериальное давление в общей сонной артерии (AD_c , AD_d), частоту сердечных сокращений (ЧСС), насыщение артериальной крови кислородом (SpO_2), окклюзионное давление ($P_{0.1}$) – пиковое отрицательное давление в воздухоносных путях.

Используемые методы: пневмотахография, пульсоксиметрия, возвратное дыхание.

Применяемые воздействия: прогрессивно нарастающая острая нормобарическая гипоксия.

2.2. Хирургическая подготовка животных.

После достижения необходимого уровня наркоза животное фиксировали в положении лежа на спине в специальном станке с электрическим обогревателем, что давало возможность поддерживать температуру тела на постоянном уровне. Контроль ректальной температуры (Tr) животных осуществляли с помощью электротермометра типа ТПЕМ-1, датчик термометра вводили в прямую кишку на 3-4 см. Ректальная температура у интактных бодрствующих крыс колебалась в пределах 37,0 - 37,8° С, что соответствует физиологической норме для данного вида животных (Успенский, Цейтлина, 1970; Ноздрачев, Поляков, 2001). У наркотизированных крыс Tr снижалась на 1-2°С.

Все эксперименты проводились на трахеостомированных животных. Для того чтобы обеспечить дыхание через трахеостому по средней линии шеи от подбородочной области до грудины рассекали кожу и тупо расслаивали мышцы, прикрывающие трахею. В Т-образный разрез трахеи вводили дыхательную канюлю. Трахеостомическая канюля соединялась с клапанной коробкой, позволяющей разделять инспираторный и экспираторный потоки, а также с трубкой Флейша, соединенной с пневмотахографом для регистрации респираторных потоков.

2.3. Регистрация внутригрудного (внутриплеврального) давления.

Отражением силы сокращений дыхательных мышц является давление, развиваемое в инспираторной фазе. Суммарная сила сокращений мышц, участвующих во вдохе, т.е. общее инспираторное усилие, характеризуется величиной плеврального давления (Ppl). В экспериментальной практике в

качестве аналога плеврального давления используется внутрипищеводное давление. Пищевод обладает небольшим собственным тонусом, он достаточно пассивен, а анатомическое строение и податливость его стенок обеспечивают свободную передачу давления на введенный в него датчик. Установлено, что изменение давления в грудной части пищевода без искажений отражает изменение давления в плевральной полости (Agostoni, Rahn, 1960; Milik-Emili, 1977). Поэтому в экспериментальных и клинических исследованиях обычно используют непрямой метод регистрации плеврального давления, который состоит в измерении давления внутри пищевода. Для этого в пищевод через ротовое отверстие вводят жесткий полиэтиленовый тонкий катетер диаметром 1-1,5 мм, периферический конец которого запаян, а на протяжении 2-3 см от него нанесены несколько отверстий. К этому участку катетера герметично присоединен тонкий латексный баллон толщиной стенки 0,1- 0,2 мм. Для передачи изменений давления в баллон нагнетается воздух не более 1 см³. При регистрации внутригрудного давления у крыс используется катетер аналогичной конструкции, но меньшего размера. Катетер вводится в нижнюю треть пищевода, т.к. в этой части грудной полости пищеводное давление наиболее полно соответствует плевральному и не искажается при смещении органов средостения во время дыхательных движений (Тихонов, 1972; Кузнецова, 1980).

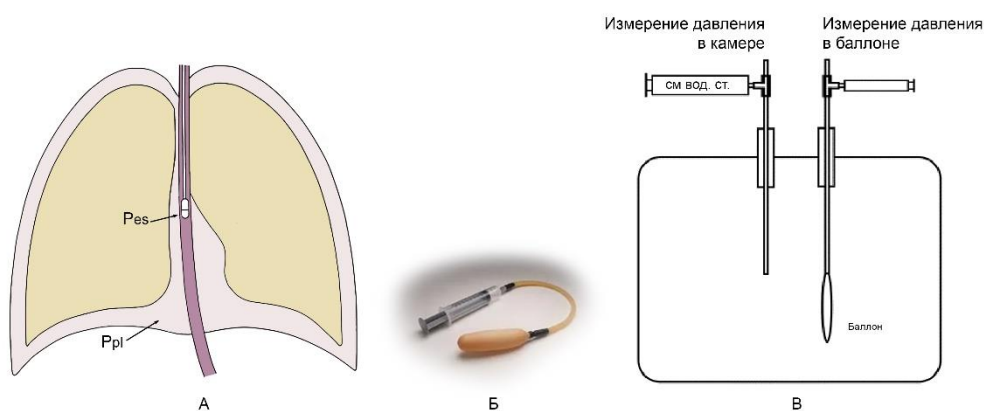


Рисунок 2.3.1. Схематическое изображение элементов системы для измерения внутригрудного давления. А – положение баллона в пищеводе, Б – общий вид баллона, В – система для калибровки.

Внутригрудное давление регистрировали при помощи преобразователя давлений ПДП-1000. Величина внутригрудного давления в см водного столба рассчитывалась на основании проведенных калибровочных данных системы “датчик – манометр” с использованием водяного манометра.

При определении реакции дыхательного центра на стимул, когда параметры вентиляции не в полной мере отражают эфферентную активность центрального дыхательного механизма, в качестве соответствующего показателя используют оценку окклюзионного давления ($P_{0.1}$) – пиковое отрицательное давление в воздухоносных путях. Регистрацию окклюзионного давления в части исследований проводили кратковременным перекрытием дыхательных путей животного в начале вдоха на 0,1 с, реакцию на инспираторную окклюзию оценивали по пиковым значениям внутригрудного давления. Величина внутригрудного давления при попытке совершить вдох при перекрытых дыхательных путях отражает максимальную силу сокращений инспираторных мышц.

2.4. Регистрация артериального давления.

Систолическое и диастолическое давление (АДс, АДд) регистрировали в общей сонной артерии прямым методом. Для этого проводилась катетеризация сонной артерии. В качестве антикоагулянта животным внутривенно вводился гепарин из расчета 1000 Ед/кг, катетер также перед введением заполнялся физиологическим раствором с гепарином. Среднее АД (САД) рассчитывали по формуле: $САД = АДд + (АДс - АДд) / 2$. Переменные величины давлений преобразовывались в электрический сигнал при помощи электроманометра ПДП-1000. До начала и после окончания эксперимента проводилась калибровка датчика давления с использованием механического манометра. Расчет абсолютных значений показателей проводился с учетом калибровочных данных.

Частоту сердечных сокращений (ЧСС) подсчитывали по электрокардиограмме, зарегистрированной с помощью игольчатых электродов при биполярном отведении. Электроды фиксировали на передних левой, правой и левой задней конечности.

2.5. Метод пневмотахографии.

Для регистрации объемно-временных параметров дыхания использовали метод пневмотахографии, основанный на регистрации объемной скорости воздушного потока – пневмотахограммы.

При регистрации пневмотахограммы наиболее важной частью регистрирующей аппаратуры, является пневмометрическая трубка, обладающая малым аэродинамическим сопротивлением. При прохождении воздуха через трубку между ее началом и концом создается небольшая разность давлений, которую можно зарегистрировать при помощи манометрических датчиков. Эта разность давлений, при условии ламинарности газового потока, прямо пропорциональна объемной скорости воздушного потока.

В наших экспериментах объёмная скорость потока регистрировалась при помощи пневмометрической трубки, предназначенной для проведения измерений на мелких лабораторных животных (MLT1L, AD Instruments, Австралия), в конструкцию которой введены специальные элементы, поддерживающие ламинарность воздушного потока. Пневмометрическая трубка подсоединялась к трахеостомической канюле, пневмотахографу и миниатюрной клапанной коробке, имеющей малое сопротивление и небольшое мертвое пространство. Использование клапанной коробки, содержащей клапан вдоха и клапан выдоха, позволяло отделять инспираторный и экспираторный потоки друг от друга (Рис. 2.5.1.)



Рисунок 2.5.1. Пневмометрическая трубка ((MLT1L, AD Instruments, Австралия).

По измерениям, проведенным непосредственно на кривой пневмотахограммы, определялись максимальная скорость вдоха и выдоха, продолжительность фаз дыхательного цикла, частота дыхания (рис. 2.5.2.). Электронная интеграция пневмотахографической кривой позволяла автоматически получить кривую дыхательных объемов - спирограмму и вычислить дыхательный объем. Минутный объем дыхания (МОД) рассчитывали, как произведение дыхательного объема на частоту дыхания.

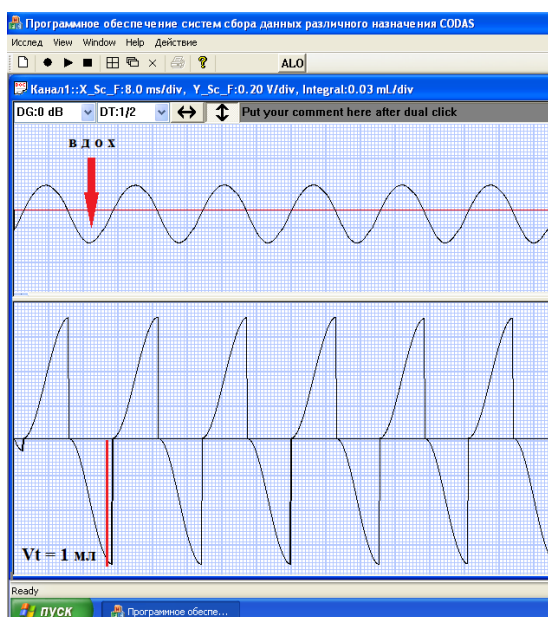


Рисунок 2.5.2. Обработка сигналов пневмотахограммы при помощи пакета программ Codash. Пример интеграции пневмотахографической кривой.

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 (Баранова, Килимник, Дониная, 2015).

Интерфейс программы регистрации объемно-временных параметров дыхания и артериального давления представлен на (рис.2.5.3.).



Рисунок 2.5.3. Интерфейс программного обеспечения CodaS. Регистрация пневмотахограммы (А), инспираторных колебаний внутригрудного давления (Б), артериального давления (В).

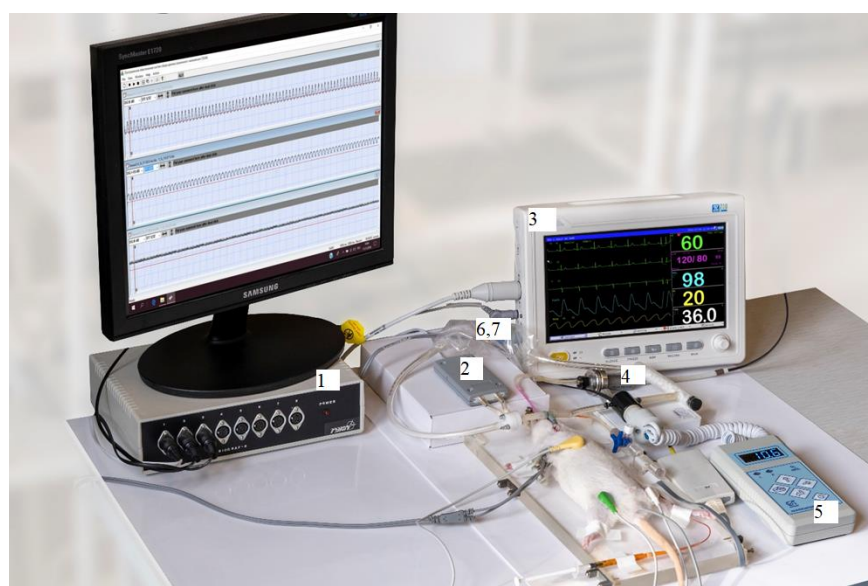


Рисунок 2.5.4. Общий вид экспериментальной установки для проведения исследований.

1 - аппаратно-программный комплекс “Biograph”, совмещенный с персональным компьютером IBM PC.

2 – пневмотахограф

3 – ветеринарный монитор

4 – датчик внутригрудного давления

5 – датчик и анализатор кислорода

6, 7 – система для «возвратного дыхания»

2.6. Метод пульсоксиметрии.

Пульсоксиметрия является основным методом неинвазивного измерения процентного содержания оксигемоглобина (сатурация, SpO_2) в артериальной крови (Solsona et al., 1993; Jubran, 1999; Шурыгин, 2000).

Принцип работы пульсоксиметра основан на способности гемоглобина, связанного с (оксигемоглобина, HbO_2) и не связанного (Hb) с кислородом поглощать свет различной длины волны. Оксигемоглобин больше поглощает инфракрасный свет, деоксигенированный гемоглобин в большей степени поглощает красный свет. В пульсоксиметре установлены 2 светодиода: излучающих красный свет с длиной волны 660 нм, и инфракрасный с длиной волны 940 нм. Фотодетектор определяет интенсивность светового потока во время систолы и диастолы. Сатурация рассчитывается как соотношение количества HbO_2 к общему количеству Hb, выраженное в процентах.

$$SpO_2 = (HbO_2 / (HbO_2 + Hb)) \times 100 \%$$

В нашем исследовании для мониторинга насыщения артериальной крови кислородом (SpO_2) в условиях нормоксии и в процессе прогрессивного нарастания гипоксии использовался ветеринарный пульсоксиметр типа УТ (Zoomed, Россия). Датчик пульсоксиметра располагали в области подмышечной впадины крыс на предварительно выбритой поверхности кожи.

2.7. Метод «возвратного дыхания». Гипоксическое апноэ.

Для исследования реакций кардиореспираторной системы на прогрессивно нарастающую острую гипоксию нами была разработана экспериментальная модель нарастающей острой нормобарической гипоксии (от нормоксии до гипоксического апноэ), основанная на методе возвратного дыхания (Баранова, Килимник, Донина, 2015).

При таком способе моделирования гипоксических состояний в отличие от стационарной гипоксии (ингаляции гипоксических смесей с заданным уровнем концентрации кислорода) можно создавать непрерывное динамичное снижение концентрации кислорода в процессе эксперимента, при этом скорость падения содержания кислорода можно регулировать исходным объемом дыхательного мешка (Малкин, Гиппенрейтер, 1977; Колчинская, 2011).

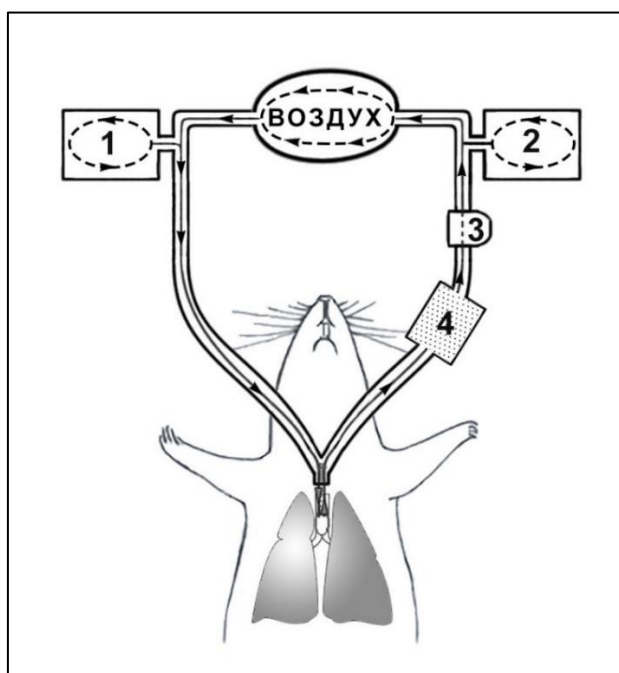


Рисунок 2.7.1. Схематическое изображение метода возвратного дыхания. Стрелками показано направление потока воздуха в системе замкнутого цикла (легкие-дыхательный контур).

- 1 – анализатор кислорода ПГК-06 («Инсовт», Санкт-Петербург)
- 2 – анализатор диоксида углерода МАГ- 6П («Эксис», Москва),
- 3 – побудитель расхода воздуха (микронасос),
- 4 – адсорбент диоксида углерода (натронная известь).

Контрольные измерения изучаемых показателей проводили при дыхании комнатным воздухом (нормоксия). Затем животное переключали на дыхание из емкости, объемом 100 см³, заполненной атмосферным воздухом. Вдох и выдох совершались из/в емкости, т.е. дыхание происходило в замкнутой системе. Содержание кислорода в дыхательной емкости убывало по мере его потребления животным, а выделяемый диоксид углерода (СО₂) адсорбировали из дыхательной смеси химическим поглотителем (натронной известью). В результате по мере возвратного дыхания фракционная концентрация кислорода в дыхательной газовой смеси прогрессивно снижалась, а уровень СО₂ поддерживался на уровне нормокапнии. Гипоксическое воздействие проводили до прекращения дыхательных движений (гипоксическое апноэ). Скорость снижения содержания кислорода в дыхательном контуре составляла 2 об. % в минуту. После остановки дыхания крыс переводили на свободное дыхание воздухом. Регистрировали продолжительность дыхания до остановки дыхательных движений (время жизни, ВЖ), высотный порог (минимальная концентрация О₂ во вдыхаемой газовой смеси при которой происходит остановка дыхания), длительность гипоксического апноэ после полного прекращения дыхательных движений до спонтанного появления первого вдоха - время реституции (ВР), фракционное содержание О₂ и СО₂ во вдыхаемой газовой смеси (F_IO₂, F_ICO₂), насыщение артериальной крови кислородом (SpO₂%). Значения исследуемых показателей регистрировали каждую минуту в течение всего периода тестирования. Концентрацию кислорода во вдыхаемой газовой смеси (F_IO₂) регистрировали анализатором кислорода ПГК-06 («Инсовт», Санкт-Петербург), диоксида углерода (F_ICO₂) - многокомпонентным малоинерционным газоанализатором МАГ- 6П («Эксис», Москва). По мере нарастания гипоксии при возвратном дыхании концентрация СО₂ в дыхательном контуре поддерживалась на уровне нормокапнии (не более 0,5 %).

2.8. Метод моделирования гиперцитокинемии.

Для моделирования гиперцитокинемии, т.е. повышенного системного уровня цитокинов использовали внутривенную инъекцию в зависимости от поставленной задачи: интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), фактора некроза опухолей- α (ФНО- α), интерлейкина-6 (ИЛ-6).

2.9. Схемы проведения экспериментов.

В опытах по изучению влияния провоспалительного цитокина на реакции кардиореспираторной системы в условиях прогрессивного нарастания гипоксической гипоксии использовали 2 группы крыс (контрольная и экспериментальная). Контрольным животным вводили внутривенно 1 мл физиологического раствора (0,9%). Экспериментальным крысам в соответствии с поставленными задачами вводили исследуемый препарат (в бедренную вену). Комплексное исследование изучаемых физиологических параметров начинали через 70 мин после инъекции препарата. Дозировки используемых препаратов и количество животных в различных сериях экспериментов приведены в табл. 2.9.1.

Таблица 2.9.1.

Дозировки и способы введения исследуемых препаратов, количество использованных животных

Условия эксперимента	Дозировка	Способ введения	Количество животных
Контроль	Физиологический раствор (0,9%) 1 мл	в/в	24
ИЛ-1 β	1,5 мкг/кг	в/в	14
ИЛ-6	30 мкг/кг	в/в	14
ФНО	40 мкг/кг	в/в	14
Диклофенак+ ИЛ-1 β	0,5 мг /кг	в/в	14
L-NAME + ИЛ-1 β	L-NAME 10 мг/кг	в/в	14
		Итого	122

3.0. Статистическая обработка.

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 $\pm$ ошибка средней ($M \pm SE$).

ГЛАВА 3. РЕАКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМ НА НАРАСТАЮЩУЮ ГИПОКСИЮ У ИНТАКТНЫХ КРЫС

Основной целью первого этапа исследования явилось выяснение адекватности используемой модели гипоксического апноэ для количественной оценки взаимозависимых изменений основных респираторных параметров и центральной гемодинамики в условиях динамичного нарастания острой гипоксии у интактных животных.

В таблице 3.1. приведены исходные респираторно-гемодинамические показатели крыс в условиях нормоксии.

Таблица 3.1.

Средние значения параметров дыхательной и сердечно-сосудистой систем при дыхании атмосферным воздухом (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±0,1	113±9	101±9	0,6±0,1	102±8	310±18	97±2

Примечания: в таблице приводятся среднее арифметическое и ошибка среднего ($M \pm SE$).

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

Результаты исследования показали, что в процессе нарастающей гипоксии развивались изменения параметров, характеризующих состояние кардиореспираторной системы по сравнению с их фоновыми значениями. Как видно из рис. 3.1.1. непрерывно нарастающая гипоксия сопровождалась двухфазовым изменением легочной вентиляции. Так, при снижении $F_{I}O_2$ во вдыхаемой смеси до 19 % происходило увеличение ДО на 80 ± 9 % ($p < 0,05$). Величина ДО поддерживалась на достигнутом уровне вплоть до снижения $F_{I}O_2$ в дыхательной смеси до 13 %. Начиная с $F_{I}O_2$ 12 % отмечалась вторая фаза

роста ДО, которая имела более выраженный характер. При достижении $F_{I}O_2$ 5 % наблюдалось максимальное увеличение ДО, величина которого на 216 ± 16 % превышала фоновые значения (рис. 3.1.1.). Дальнейшее снижение содержания кислорода в дыхательной смеси сопровождалось появлением гаспингов - редких и резких судорожных вдохов, характерных для терминальных состояний. При снижении $F_{I}O_2$ до 4-3 % регистрировалась остановка дыхания.

Достоверные изменения в частоте дыхания начинали развиваться лишь после падения $F_{I}O_2$ в дыхательной смеси ниже 11%. При этом происходило ее прогрессивное снижение: при достижении $F_{I}O_2$ 6 % во вдыхаемой газовой смеси ЧД уменьшалась почти в 2 раза.

Минутный объем дыхания повышался на 109 ± 11 % по сравнению с фоном ($p < 0,05$) уже при снижении $F_{I}O_2$ в дыхательной смеси до 19 %. Максимальный прирост МОД на 143% наблюдался при 13% O_2 . В диапазоне $F_{I}O_2$ от 12 до 7 % происходило постепенное снижение МОД - на 88 ± 13 % по сравнению с дыханием воздухом ($p < 0,05$). Дальнейшее нарастание гипоксической гипоксии (от $F_{I}O_2$ 7 % и ниже) вызывало интенсивное падение МОД. Максимальное снижение $F_{I}O_2$ сопровождалось появлением гаспингов - редких и резких судорожных вдохов, заканчивающихся остановкой дыхания при $F_{I}O_2$ 4 -3% (рис. 3.1.1.).

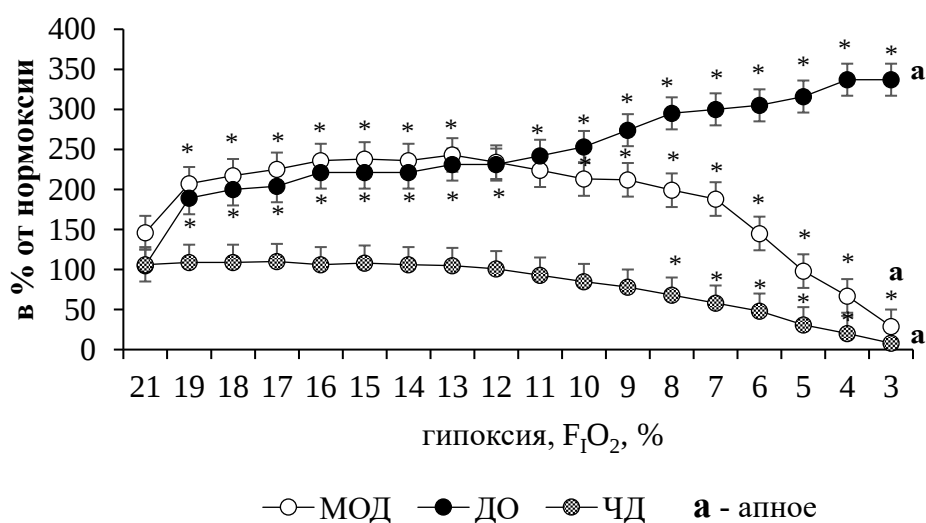


Рисунок 3.1.1. Изменения дыхательного объема (ДО), частоты дыхания (ЧД) и минутного объема дыхания (МОД) в ходе нарастания гипоксической гипоксии.

По оси абсцисс - $F_{I}O_2$ во вдыхаемой газовой смеси;

по оси ординат - изменения ДО, ЧД и МОД, выраженные в процентах. За 100% приняты параметры при дыхании воздухом ($F_{I}O_2$ 21%).

*) - $p < 0,05$ по сравнению с нормоксией. (n=14).

Дальнейшее падение $F_{I}O_2$ в дыхательной смеси (от 5 до 3 %) сопровождалось выраженными сдвигами параметров системы внешнего дыхания: уменьшением ЧД на фоне роста ДО и ВГД. Затем происходило нарушение ритма дыхательных движений, переходящее в терминальное дыхание - типа гаспинг, заканчивающегося остановкой дыхания (гипоксическое апноэ). Прекращение дыхательных движений зафиксировано при снижении $F_{I}O_2$ в дыхательной смеси до 4-3 % и SpO_2 от 40 - 30 %. Резервное время от начала гипоксического воздействия до остановки дыхания при данном способе моделирования гипоксического апноэ составляло 7 ± 2 мин. Продолжительность апноэ составляла в среднем 20-50 с, затем, после прекращения гипоксического воздействия, происходило постепенное спонтанное восстановление дыхания. Возобновление дыхательных движений начиналось с формирования минимального инспираторного потока, который постепенно увеличивался, переходя в усиленные вдохи, напоминающие гаспинг, и впоследствии восстанавливался до значений, соответствующих периоду нормоксического дыхания в начале эксперимента (рис. 3.1.2.). В проведенной серии экспериментов спонтанное восстановление дыхания в постгипоксическом периоде наблюдалось у всех животных.



Рисунок 3.1.2. Регистрация пневмотахограммы (ПТГ) и внутригрудного давления (ВГД) в процессе прогрессивного нарастания гипоксии (от нормоксии до апноэ) у интактных крыс. Характерный опыт.

3.2. Динамика пикового инспираторного давления и насыщения артериальной крови кислородом в зависимости от степени тяжести гипоксического воздействия.

В зависимости от изменения содержания кислорода в дыхательной смеси изменялось и насыщение артериальной крови кислородом. Первоначальное снижение SpO_2 наблюдалось при уменьшении содержания F_{IO_2} до 19 %. Последующее нарастание гипоксического воздействия сопровождалось интенсивным понижением насыщения крови кислородом и на уровне 3-4 % O_2 SpO_2 соответствовало 34-32 % (рис. 3.2.1.).

При снижении содержания O_2 в дыхательной смеси до 19 % наблюдалось достоверное увеличение пикового инспираторного окклюзионного давления, отражающего максимальную силу сокращений дыхательных мышц. Его величина возрасла на 60 ± 12 % по сравнению с фоном ($p < 0,05$). Дальнейшее увеличение интенсивности гипоксической стимуляции не вызывало существенных изменений в динамике окклюзионного давления. При сверхострой степени гипоксии (F_{IO_2} 4 % и менее), вызывающей остановку дыхания, значения $P_{оккл}$ превышали фоновые на 190 ± 20 % ($p < 0,05$) (рис. 3.2.1.).

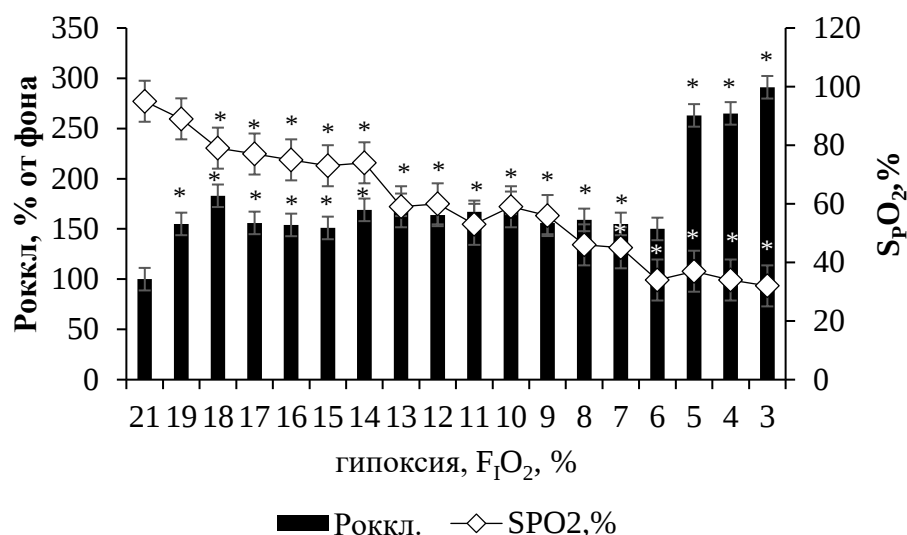


Рисунок 3.2.1. Динамика пикового окклюзионного давления (Роккл) и насыщения артериальной крови кислородом (SpO_2) в зависимости от степени нарастания гипоксического воздействия.

По оси абсцисс - $F_{I}O_2$ во вдыхаемой газовой смеси; по оси ординат: левая ось - инспираторное давление в первом окклюзионном вдохе.

За 100% принято инспираторное давление при нормоксии ($F_{I}O_2$ 21%); правая ось - насыщение артериальной крови кислородом.

*) - $p < 0,05$ по сравнению с нормоксией. (n=14)

3.3. Влияние нарастающей гипоксии на артериальное давление.

Наиболее резкое падение АДс, в среднем на 50 ± 12 % ($p < 0,05$) по сравнению с дыханием в условиях нормоксии, т. е. до 56 ± 4 мм рт. ст., происходило при $F_{I}O_2$ 6 % в газовой смеси. АДд оставалось практически неизменным до $F_{I}O_2$ 9 %, начиная с 8 % наступало его резкое снижение и при 6 % АДд уменьшалось на 52 ± 11 % ($p < 0,05$) по сравнению с фоном, что составило 31 ± 2 мм рт. ст. Динамика среднего артериального давления (САД) при прогрессивном нарастании гипоксической гипоксии соответствовала динамике АДс и АДд. Резкое прогрессирующее снижение САД начиналось при уменьшении содержания $F_{I}O_2$ в дыхательной смеси до 8 %, когда насыщение артериальной крови кислородом не превышало 50 % (рис. 3.3.1.). В момент прекращения дыхательных движений АДс соответствовало 54 ± 4 мм рт. ст., АДд - 30 ± 4 мм рт. ст., ЧСС - 220 ± 18 уд/мин.

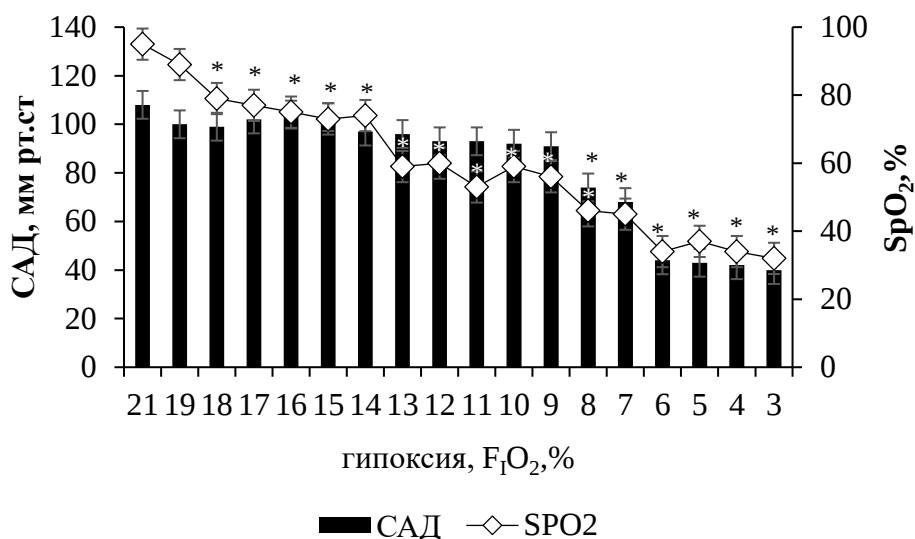


Рисунок 3.3.1. Соотношение среднего артериального давления (САД) и насыщения артериальной крови кислородом (SpO_2) в зависимости от степени нарастания гипоксического воздействия.

По оси абсцисс: $F_{I}O_2$ во вдыхаемой газовой смеси;

по оси ординат: левая ось – среднее артериальное давление, правая ось – насыщение артериальной крови кислородом.

*) - $p < 0,05$ по сравнению с нормоксией. (n=14)

Сравнение динамики среднего артериального давления и максимального инспираторного давления показало, что при падении артериального давления инспираторное давление не только не снижалось, но превышало значения, наблюдаемые в контрольном периоде (рис. 3.3.2).

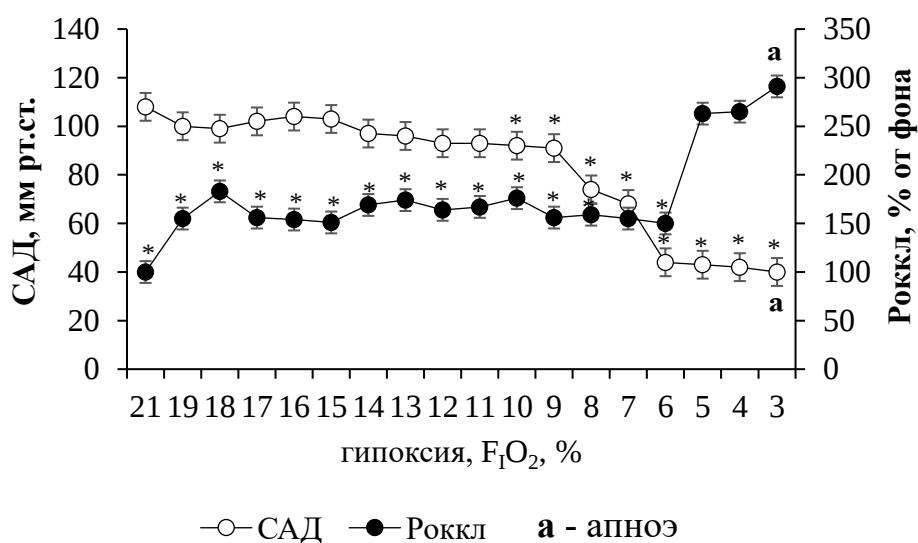


Рисунок 3.3.2. Изменения Роккл и среднего артериального давления в зависимости от степени нарастания гипоксического воздействия.

По оси абсцисс - $F_{I}O_2$ во вдыхаемой газовой смеси;

по оси ординат: левая ось - артериальное давление (САД), правая ось - пиковая величина инспираторного окклюзионного давления (Роккл).

*) - $p < 0,05$ по сравнению с нормоксией. ($n=14$)

Частота сердцебиений в процессе нарастания гипоксии в целом имела стабильный характер с незначительными колебаниями. Достоверное урежение ЧСС на 28 ± 7 % по сравнению с дыханием в условиях нормоксии ($p < 0.05$) наблюдалось при $F_{I}O_2$ 8 % во вдыхаемой газовой смеси.

Обсуждение.

При обсуждении полученных результатов следует отметить, что наблюдаемые реакции внешнего дыхания на умеренную степень гипоксической гипоксии соответствуют данным, полученным другими исследователями (Бреслав, 1984; Marcus et al., 2009; Бочаров, 2012). Физиологические эффекты гипоксии, вызванные снижением содержания кислорода в дыхательной среде, подробно исследованы в условиях гипобарической камеры, при дыхании газовыми смесями с низким содержанием кислорода, при хронической гипоксии (Малкин, Гиппенрейтер, 1977; Бреслав, Иванов, 1990; Marcus et al., 2009). В таких условиях начальные реакции кардиореспираторной системы на гипоксию наблюдались при падении содержания кислорода в дыхательной среде до 19-17 об. %, что сопоставимо с результатами, полученными в настоящем исследовании. Считается, что МОД при умеренной гипоксической гипоксии возрастает вследствие возбуждения артериальных хеморецепторов (Бреслав, 1984). Эти данные подтверждаются и результатами нашего исследования, в котором установлено прогрессирующее снижение сатурации по мере нарастания гипоксической гипоксии, что, как известно, является основным стимулом, возбуждающим артериальные синокаротидные хеморецепторы. Аfferентный поток от каротидных рецепторов активирует α -инспираторные

нейроны ($I\alpha$) продолговатого мозга, обеспечивающего рост объема дыхания и легочной вентиляции. В этих условиях необходимо заметить, что, согласно нашим результатам, увеличение МОД при снижении содержания $F_{I}O_2$ в дыхательной смеси до 11 % происходило в основном в результате увеличения ДО, а ЧД при этом оставалась относительно стабильной, имея лишь незначительную тенденцию к увеличению, которая не оказывала существенного влияния в повышение МОД. Такая реакция системы внешнего дыхания на гипоксическое воздействие вероятно была связана с функциональными особенностями инспираторных нейронов в дорсальной группе вентролатеральной части ядра солитарного тракта, активность которых усиливается при гипоксической стимуляции периферических хеморецепторов. Согласно современным представлениям, нейроны этой зоны дыхательного центра принимают непосредственное участие прежде всего в регуляции ДО, а не ЧД (Speck, Feldman, 1982; Bianchi et al., 1995). В опытах, проведенных *in vitro* при перерезках ствола мозга крыс было установлено практически отсутствие этой области мозга ритмогенерирующих нейронов (Инюшкин, 2001). Частота дыхания в большей степени регулируется инспираторными нейронами вентрального отдела дыхательного центра.

Как известно, гипоксия кроме стимулирующего влияния на артериальные хеморецепторы угнетает центральные структуры системы дыхания. Принято считать, что при гипоксическом воздействии реакции дыхательной системы имеют двухфазный характер: первая фаза - увеличение легочной вентиляции, и вторая - ее снижение (Сверчкова, 1985; Вётош, 2011). В используемой нами модели динамичного нарастания гипоксической гипоксии было установлено, что угнетение легочной вентиляции начинается при уменьшении концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе до 6 % и ниже. По всей вероятности, при достаточно кратковременном (7 мин) прогрессивном нарастании гипоксия не оказывает угнетающего влияния на $I\alpha$ -нейроны, так как в нашем исследовании величина ДО не снижалась даже при очень низком содержании $F_{I}O_2$ в дыхательной смеси (5-3%) вплоть до

остановки дыхания. По-видимому, гораздо более чувствительными к недостатку кислорода оказываются ритмогенерирующие нейроны вентрального отдела дыхательного центра, т.к. снижение легочной вентиляции в данной модели гипоксии происходило исключительно за счет снижения частоты дыхания. Об ухудшении работы генератора дыхательного ритма в результате ухудшения оксигенации крови, вызванного дыханием гипоксической смесью, подтверждается переходом на терминальный тип дыхания - гаспинг, при котором активность инспираторных нейронов значительно усилена, но сокращена по длительности. Предполагается, что при углублении гипоксии, вызывающей нарушение работы синаптических механизмов, необходимых для генерации нормального паттерна дыхания, в течение некоторого периода еще не утрачиваются пейсмекерные свойства инспираторных нейронов, проявляющиеся в виде гаспинга, который заканчивается остановкой дыхания (Сафонов, 2004). Важно отметить, что инспираторное окклюзионное давление - показатель, отражающий силу сокращений дыхательных мышц и в определенной мере центральную инспираторную активность, даже при дыхании 6 % гипоксической смеси оставалось выше значений, наблюдаемых при дыхании воздухом (Донина, Баранова, Александрова, 2015). Зарегистрированное увеличение работы инспираторных мышц в условиях гипоксии, сопряжено, по-видимому, с преодолением эластического компонента сопротивления дыханию, которое возрастает в связи с ростом дыхательного объема. Это подтверждается тем, что в условиях быстро развивающейся кратковременной гипоксии не наблюдается ухудшения функционального состояния и снижения силы сокращений дыхательных мышц. Апноэ происходит вследствие угнетения центральных механизмов регуляции дыхания, главным образом, за счет снижения активности ритмогенерирующих структур дыхательного центра. Как уже указывалось, в диапазоне падения O_2 во вдыхаемой смеси от 19 до 8% легочная вентиляция поддерживалась на высоком уровне, почти в 2 раза превышающем фоновые значения. Выраженное уменьшение вентиляции

легких наблюдалось при падении содержания кислорода ниже 8%. Полученные нами результаты согласуются с данными другого исследования, в котором было показано, что в динамических условиях при уменьшении содержания кислорода во вдыхаемой газовой смеси со скоростью 7.7 торр/мин переход от умеренной к декомпенсированной степени гипоксии происходит в диапазоне 9-6 % (Вётош, 2011). Обсуждая полученные результаты, необходимо также принимать во внимание факт, что усиленная вентиляция легких, как правило, сопровождается гипокапнией.

Предполагается, что только при сверхострой форме гипоксии (5-6 % $F_{I}O_2$) и глубокой гипокапнии, возникающей в результате гипервентиляции, когда напряжение диоксида углерода понижается в артериальной крови до уровня 20-30 мм рт. ст. и утрачивается влияние гиперкапнического стимула в регуляции дыхания, наступает последующее снижение вентиляции, переходящее в апноэ (Corne et al., 2003). В наших исследованиях также имело место совместное угнетающее влияние на центральный дыхательный механизм гипоксии и гипокапнии, что и приводило к перестройке дыхания на терминальный режим, последовательно переходящий в гаспинг и остановку дыхания.

Важно отметить, что в проведенном исследовании нарушение ритма дыхания и терминальная экспираторная пауза, переходящая в апноэ, возникали на фоне существенного снижения артериального давления. Весьма вероятно, что резкое падение АД могло сопровождаться расстройством микроциркуляции мозга и кислородным голоданием нейронов, в том числе и в тех морфологических структурах, где происходит взаимодействие дыхательной и сердечно-сосудистой системы на уровне центральных механизмов регуляции. Существуют достаточно противоречивые литературные сведения о реакциях гемодинамики на острое гипоксическое воздействие. Так, в ряде работ приводятся данные, свидетельствующие о снижении артериального давления и одновременном увеличении частоты сердцебиений (Hirakawa et al., 1997; Marshall, Metcalfe, 1989; Marcus et al,

2009), в других работах, напротив, установлено повышение АД и снижение ЧСС (Bao et al., 1997). Данные расхождения в гемодинамических реакциях, вероятно, обусловлены различными условиями проведения экспериментов, степенью и скоростью нарастания гипоксического воздействия. В работе, выполненной на крысах, было установлено, что при градуально нарастающей гипоксии среднее АД снижается синхронно с падением SpO_2 при одновременном увеличении легочной вентиляции (Morgan et al., 2014). Как свидетельствуют результаты нашего исследования, постепенное снижение SpO_2 от 97 до 60 % действительно вызывает увеличение легочной вентиляции в результате повышения дыхательного объема, но не сопровождается синхронным уменьшением САД, которое поддерживается на стабильном уровне, наблюдается лишь незначительная тенденция к его снижению. Резкое прогрессирующее падение САД происходит лишь при очень острой степени гипоксии, когда содержание F_{IO_2} в дыхательной смеси падает до 8 % и насыщение крови кислородом становится ниже 50 %. В работе N. J. Marcus и соавторов (Marcus et al., 2009) также было показано, что тяжелая степень гипоксии сопровождается снижением АД как у бодрствующих, так и анестезированных крыс. При обсуждении причин, приводящих к необратимым последствиям в результате острого кислородного дефицита, нельзя также не учитывать функциональное взаимодействие респираторной и сердечно-сосудистой систем, поскольку хеморефлекс играют значимую роль в регуляции вентиляционной функции легких и параметров сердечно-сосудистой системы - артериального давления и частоты сердечных сокращений. Как известно, взаимозависимое влияние хеморецепторов и барорецепторов имеет существенное значение в модуляции вентиляторных и гемодинамических реакций (Somers et al., 1991; Chugh et al., 1996; Schultz, Sun, 2000; Sugimura, 2008; Донина и др., 2013; Molkov et al., 2014). Поэтому обнаруженные нами эффекты гипоксической гипоксии могут быть обусловлены рефлексом с барорецепторов аортальной и синокартидной зоны, взаимным влиянием гемодинамических факторов и хеморецепторов на

функциональное состояние центрального дыхательного механизма (Heistad et al., 1975; Brunner et al., 1982; Бреслав, 1984; Cooper et al., 2005). Предполагается, что взаимодействие афферентации от баро- и хеморецепторов сердечно-сосудистой системы происходит в ядре солитарного тракта и парамедианном ретикулярном ядре продолговатого мозга (Heistad et al., 1980). От артериальных хеморецепторов возбуждение передается к чувствительным нейронам ядра одиночного тракта продолговатого мозга, нейронам сосудодвигательного центра, повышая его тонус. В результате сосуды сужаются, что приводит к повышению давления. При этом, тяжелая гипоксия может вызвать прогрессирующее падение артериального давления, которое в используемой нами модели динамической гипоксии наблюдалось при снижении содержания кислорода до 8 % и ниже. Причиной этого может быть прямое угнетающее влияние гипоксии на вазомоторный центр, результатом которого является снижение минутного объема сердца и расширение периферических сосудов (Бреслав, Иванов, 1990). Обсуждая гемодинамические сдвиги, наблюдаемые в нашей экспериментальной модели развития гипоксической гипоксии, необходимо иметь в виду, что реакция сердечно-сосудистой системы на гипоксемию не сводится исключительно к рефлекторным реакциям. Важным эффектом тяжелой степени гипоксии является вазодилатация, которая происходит вследствие прямого действия гипоксии на стенки сосудов и вызывает падение системного АД. В наших экспериментах падение САД в ответ на острую степень гипоксии могло быть вызвано прямым вазодилататорным эффектом гипоксемии. Тем более что по известным данным значительная вазодилатация развивается в том случае, когда PO_2 в артериальной крови падает ниже 40 мм рт. ст, что соответствует концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси 5-6 % (Daugherty et al., 1967; Heistad et al., 1980). Именно при таком газовом составе дыхательной смеси мы и наблюдали максимальное снижение САД. Другой причиной падения АД могло быть уменьшение симпатического влияния на сосуды, что также приводит к снижению тонуса их стенки,

увеличению просвета и снижению периферического сопротивления. Это предположение подтверждается тем, что в наших экспериментах одновременно со снижением САД, ЧСС не повышалась, а снижалась. Это может свидетельствовать об ослаблении активности симпатической нервной системы. В соответствии с установленными данными, повышенный тонус артериальных хеморецепторов усиливает симпатические влияния на сосуды, препятствуя тем самым гипотензивному эффекту вазодилатации (Kontos et al., 1970; Fukuda et al., 1989). Также известно, что возбуждение периферических хеморецепторов, происходящее при гипоксии, приводит к одновременной активации симпатического и парасимпатического отдела нервной системы, воздействуя на сердечную деятельность. Снижение ЧСС при тяжелой степени гипоксии, свидетельствует о преобладании парасимпатических влияний на сердце над симпатическими. Кроме того, показано, что важным фактором, оказывающим влияние на кардиоваскулярные эффекты гипоксии, является активность рецепторов растяжения легких, которая увеличивается при возрастании дыхательного объема и легочной вентиляции (Daly et al., 1978). Определенное воздействие на величину кардиоваскулярного ответа на гипоксию оказывает возрастающая в этих условиях активность центрального генератора паттерна дыхания (Trzebski, Kubin, 1981). Наконец, возможно прямое действие гипоксии на центральные механизмы регуляции кровообращения. Очевидно, что изменения сердечного ритма и АД в условиях гипоксии является результатом многих сложных взаимодействий. Именно поэтому реакции сердечно-сосудистой системы на гипоксию значительно отличаются у разных животных и в разных экспериментальных условиях (Daly, 1983), они зависят также от степени гипоксии и применяемого анестетика (Korner et al., 1968).

Выводы:

1. В первой фазе компенсаторной реакции на гипоксическое воздействие ($F_{I}O_2$ от 19 до 13 %), происходит повышение МОД за счет роста ДО, частота дыхания не вносит существенного вклада в повышение вентиляции легких.
2. Вторая фаза изменений кардиореспираторных показателей начинается при уменьшении содержания кислорода до 7 % и ниже, что проявляется в угнетении легочной вентиляции за счет снижения частоты дыхания на фоне продолжающегося падения ДО.
3. В условиях быстро развивающейся острой гипоксии не наблюдается ухудшения функционального состояния и снижения силы сокращений дыхательных мышц. Остановка дыхания происходит вследствие угнетения центральных механизмов регуляции дыхания и прежде всего, активности ритмогенерирующих структур дыхательного центра.
4. Угнетение легочной вентиляции совпадает по времени с резким прогрессирующим падением САД, которое происходит также при тяжелой степени гипоксии, когда $F_{I}O_2$ в дыхательной смеси падает до 8%, SpO_2 при этом соответствует 50 %.
5. Спонтанное восстановление дыхания в постгипоксическом периоде и выживаемость животных составляет 100 %.

Таким образом, полученные в данной серии результаты вполне сопоставимы с данными других авторов, полученных в исследованиях с гипоксическим воздействием, что свидетельствует об адекватности используемой нами экспериментальной модели нарастающей острой гипоксии для изучения реакций кардиореспираторной системы.

ГЛАВА 4. РЕАКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМ НА НАРАСТАЮЩУЮ ГИПОКСИЮ ПРИ ПОВЫШЕНИИ СИСТЕМНОГО УРОВНЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ

В патогенезе и тяжести протекания патологического состояния особое значение имеют многочисленные воспалительные медиаторы, среди которых важная роль принадлежит провоспалительным цитокинам и, в частности, интерлейкину – 1 бета (ИЛ-1 β). При участии цитокинов происходит формирование иммунного ответа, интегрирование различных элементов иммунитета, развивается системная реакция острой фазы воспаления и запускается каскадная экспрессия цитокинов (Hocker, 2017; Behrens, Koretzky, 2017). В литературе имеется большое количество факторов о роли цитокинов в регуляции различных физиологических функций в ответной реакции организма на экстремальные факторы, в том числе и на гипоксическое воздействие. Установлено, что в гипоксических условиях уровень цитокинов многократно увеличивается (Azkur, 2020).

Как известно, ключевым провоспалительным цитокином, который экспрессируется в первую очередь и наибольших количествах при развитии иммунного ответа является ИЛ-1 β (Мюльберг, Гришина 2006; Симбирцев, 2004). Это предположение определило наш выбор ИЛ-1 β для проведения исследований влияния повышенного системного уровня провоспалительных цитокинов на функции дыхания и кровообращения. Вместе с тем известно, что при развитии системного воспаления повышается циркуляторный уровень не только ИЛ-1 β , но и других цитокинов и, прежде всего, ИЛ-6 и ФНО- α , которые также относятся к ключевым провоспалительным цитокинами, экспрессия которых усиливается в первую очередь и в наибольшем количестве при развитии иммунного ответа. Поэтому в задачи исследования входило проведение сравнительной оценки влияния данных цитокинов на паттерн дыхания, артериальное давление и оксигенацию крови в нормоксических условиях с целью выяснения того, какой из цитокинов вызывает наиболее выраженные сдвиги исследуемых параметров.

4.1. Сравнительная оценка влияния ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6 на параметры кардиореспираторной системы в условиях нормоксии.

Результаты проведенных экспериментов показали, что наиболее выраженные изменения показателей внешнего дыхания были вызваны введением ИЛ-1 β . ИЛ-6 и ФНО- α не приводили к статистически значимым изменениям дыхательных параметров, а увеличение МОД и ДО после введения ФНО- α было достоверно ниже, чем после введения ИЛ-1 β (рис.4.1.2.).

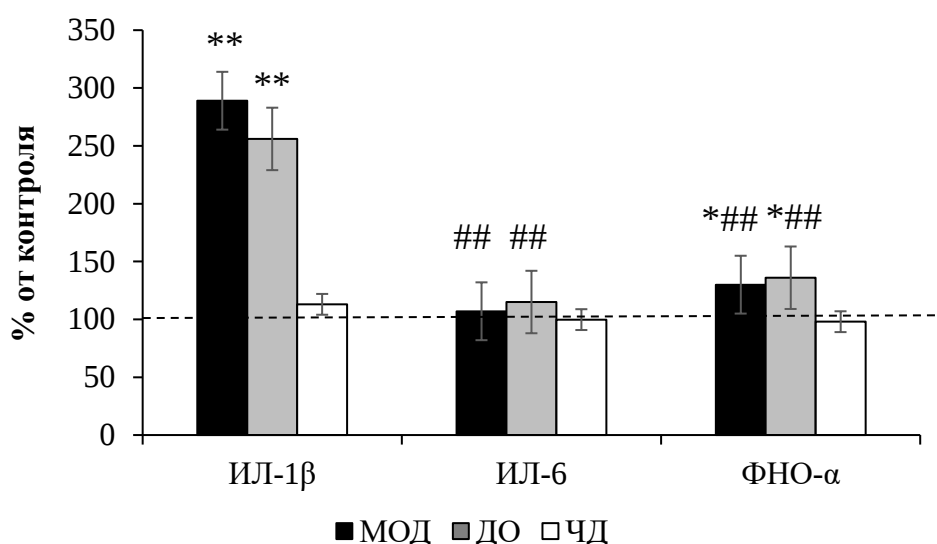


Рисунок 4.1.2. Влияние ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α на дыхательный объем (ДО), частоту дыхания (ЧД) и минутный объем дыхания (МОД) при дыхании атмосферным воздухом.

По оси абсцисс – исследуемые группы ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α ;

по оси ординат – МОД, ДО, ЧД в % от контроля.

**) - $p < 0,001$ – по сравнению с контролем, #) - $p < 0,001$ - по сравнению с ИЛ-1 β

За 100% принят контроль. (n=14 в каждой группе).

Также было установлено, что у крыс с введением ИЛ-1 β происходило снижение САД до 62 ± 5 мм рт.ст., т.е. на 38% по сравнению с интактными крысами.

В отличие от действия ИЛ-1 β ИЛ-6 и ФНО- α не вызывало изменений артериального давления, САД при этом соответствовало контрольным

значениям. Статистически значимых отличий степени снижения насыщения артериальной крови кислородом между группами с повышенным уровнем ИЛ-6 и ИЛ-1 β не обнаружено. У животных с введением ФНО- α сатурация изменялась незначительно по сравнению с контрольными значениями (рис.4.1.3.).

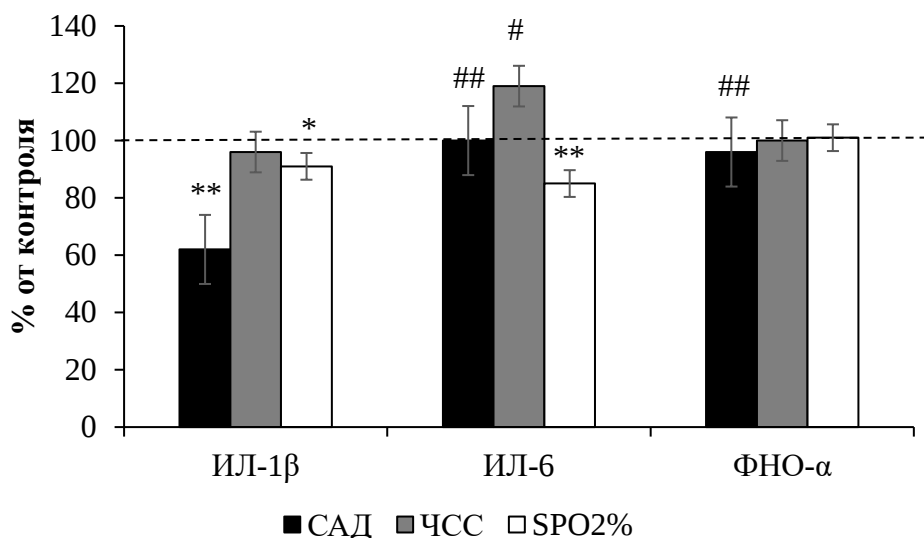


Рисунок 4.1.3. Влияние ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α на среднее артериальное давление (САД), частоту сердечных сокращений (ЧСС) и насыщение артериальной крови кислородом (SpO₂%) при дыхании атмосферным воздухом.

**) - $p < 0,05$ – по сравнению с контролем, ##) - $p < 0,05$ - по сравнению с ИЛ-1 β . За 100% принят контроль. (n=14 в каждой группе).

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что в условиях нормоксии увеличение системного уровня ИЛ-1 β приводит к повышению дыхательного объема и частоты дыхания, сопровождающемуся соответствующим ростом минутной вентиляции легких. Одновременно наблюдается снижение САД и насыщение гемоглобина кислородом.

Полученные материалы дают основание полагать, что в условиях нормоксии наиболее выраженным действием на кардиореспираторную систему обладает ИЛ-1 β . Учитывая полученные результаты, в дальнейшем основное внимание было направлено на изучение влияния ИЛ-1 β на гипоксические реакции кардиореспираторной системы.

4.2. Влияние ИЛ-1 β на параметры внешнего дыхания в условиях нарастающей гипоксии.

Следующий этап работы был посвящен изучению особенностей сочетанного влияния повышенного уровня ИЛ-1 β и прогрессивно развивающейся острой гипоксии на показатели респираторной системы и центральной гемодинамики.

Результаты проведенного исследования на 14 животных показали, что в условиях экспериментального моделирования гипоксического апноэ, наступающего по мере прогрессивно нарастающей гипоксии, изменения показателей кардиореспираторной системы в контрольной группе животных отличались от изменений, зарегистрированных в группе с введением ИЛ-1 β .

При гипоксическом воздействии, по мере снижения концентрации $F_{I}O_2$ во вдыхаемой газовой смеси происходило прогрессирующее изменение параметров внешнего дыхания (рис. 4.2.1. А, Б, В, Г). Как видно из представленных графиков, сдвиги в системе внешнего дыхания, как у контрольной, так и экспериментальной группы животных имели четкую зависимость от интенсивности гипоксического воздействия. На фоне введения ИЛ-1 β прирост МОД по мере нарастания гипоксии имел менее выраженный характер по сравнению с контрольной группой, снижение прироста МОД происходило в основном за счет снижения прироста ДО, поскольку динамика ЧД практически не имела различий между группами.

Апноэ у экспериментальной группы животных с ИЛ-1 β происходило раньше. Так, в контроле остановка дыхания наступала в диапазоне от 4 до 3% $F_{I}O_2$, а в экспериментальной группе – при 8-7% $F_{I}O_2$.

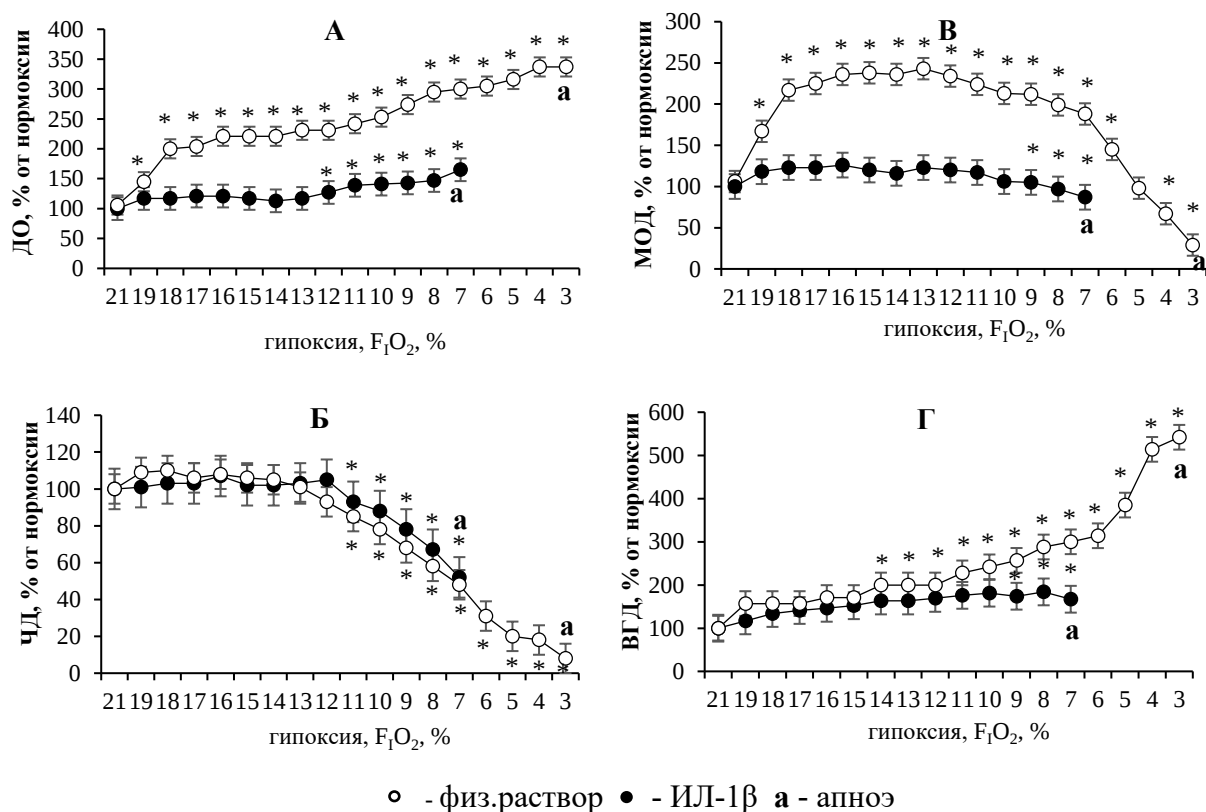


Рисунок 4.2.1. Динамика параметров внешнего дыхания в ходе нарастающей гипоксии при увеличении системного уровня ИЛ-1 β

По оси абсцисс: $F_{I}O_2$ во вдыхаемой газовой смеси;

По оси ординат: А – дыхательный объем (ДО), Б – частота дыхания (ЧД), В – минутный объем дыхания (МОД), Г – внутригрудное давление (ВГД).

а - наступление апноэ.

Белые кружки – контрольная группа, черные – экспериментальная (ИЛ-1 β), (n=14 в каждой группе).

*) - $p < 0,05$ – по сравнению с контрольной группой.

Значения параметров легочной вентиляции, при которых происходила остановка дыхания, также отличались в контрольной и в экспериментальной группе животных. Так в контрольной группе ДО увеличился на $230 \pm 31\%$ ($p < 0,05$), ЧД снизилась на 92% ($p < 0,001$), МОД уменьшился на $70 \pm 13\%$ ($p < 0,001$), ВГД повысилось на $420 \pm 57\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с дыханием на воздухе. В экспериментальной группе прирост ДО составил $65 \pm 17\%$ ($p < 0,05$), ЧД снизилась на $40 \pm 7\%$ ($p < 0,05$), МОД снижался на $13 \pm 5\%$ ($p < 0,05$), ВГД возросло на $50 \pm 8\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с периодом дыхания воздухом перед началом гипоксического воздействия.

Длительность апноэ, т.е. время до спонтанного восстановления дыхания у контрольной группы составляло 44 ± 5 сек, с введением ИЛ-1 β - 31 ± 5 сек (рис. 4.2.2). При этом у экспериментальной группы животных полное восстановление дыхания (выживание), в постгипоксическом периоде наблюдалось только в 50% случаев, тогда как в контроле после апноэ, восстановление дыхания происходило у 100% животных.

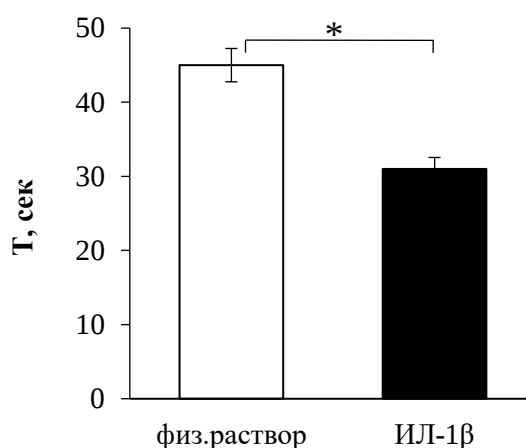


Рисунок 4.2.2. Влияние повышенного уровня ИЛ-1 β на длительность гипоксического апноэ.

По оси абсцисс: контроль – белые столбики (n=14); экспериментальная группа – черные столбики (n=14).

По оси ординат – время, с

*) - $p < 0,05$ – по сравнению с контролем.

4.2.1. Влияние ИЛ-1 β на артериальное давление и частоту сердечных сокращений в условиях нарастающей гипоксии.

По мере нарастания гипоксии наблюдалось постепенное снижение среднего артериального давления. В контрольной группе оно изменялось в среднем от 110 мм рт.ст. при нормоксии до 70 мм рт. ст. при снижении $F_{I}O_2$ до 7%. Резкое интенсивное падение САД происходило лишь при тяжелой степени гипоксии, когда содержание кислорода во вдыхаемой газовой смеси падало до 6%. У экспериментальной группы животных САД резко снижалось еще в условиях дыхания воздухом, сразу после введения ИЛ-1 β (от 110 ± 12 мм

рт.ст. до 68 ± 9 мм рт.ст.) и перед остановкой дыхания не превышало 40 мм рт.ст. (рис.4.2.1.1.).

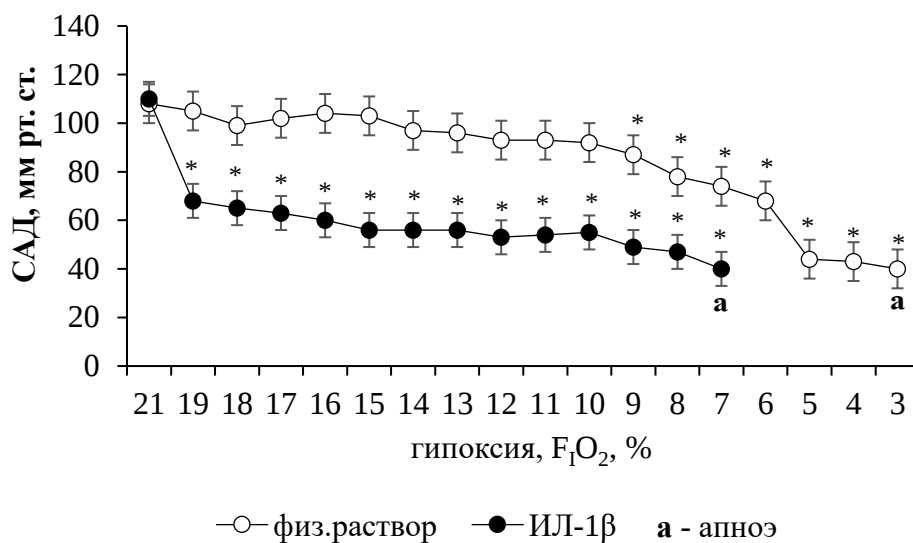


Рисунок 4.2.1.1. Динамика САД в ходе нарастающей гипоксии при увеличении системного уровня ИЛ-1 β .

По оси абсцисс: $F_{I}O_2$ во вдыхаемой газовой смеси;

по оси ординат: среднее артериальное давление (САД)

Белые кружки – контрольная группа (n=14), черные – экспериментальная (ИЛ-1 β), (n=14).

*) - $p < 0,05$ – по сравнению с контролем.

При нарастающей гипоксии различий в динамике изменений частоты сердечных сокращений между контрольной и экспериментальной группой не отмечалось (рис. 4.2.1.2). В обеих группах наблюдалась стабилизация ЧСС до 9% O_2 . Однако, в последующем, дальнейшее снижение содержания кислорода, вплоть до остановки дыхания, приводило к брадикардии как у крыс контрольной группы, так и в группе с ИЛ-1 β .

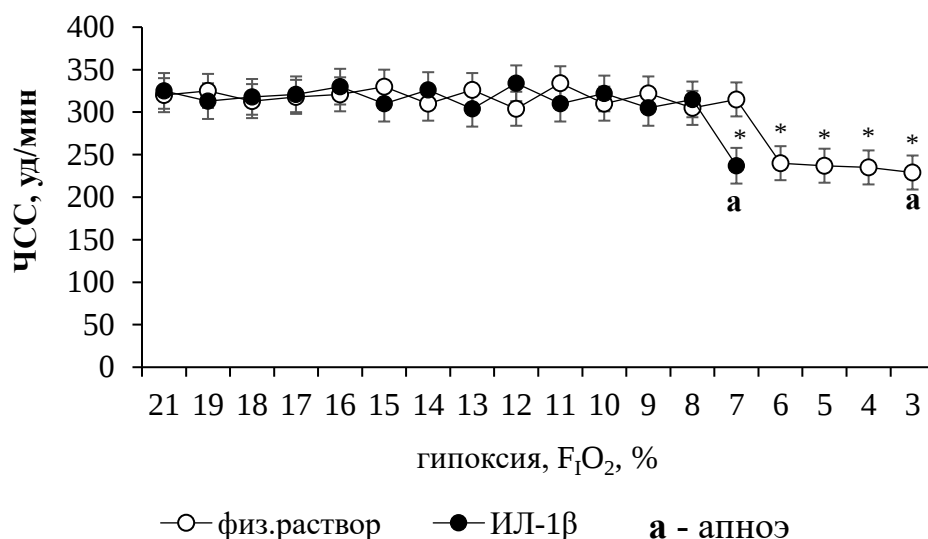


Рисунок 4.2.1.2. Динамика ЧСС в ходе нарастающей гипоксии при увеличении системного уровня ИЛ-1β.

По оси абсцисс: $F_{I}O_2$ во вдыхаемой газовой смеси;

по оси ординат: частота сердечных сокращений (ЧСС)

Белые кружки – контрольная группа (n=14), черные – экспериментальная (ИЛ-1β), (n=14).

*) - $p < 0,05$ – по сравнению с контролем.

4.2.2. Влияние ИЛ-1β на насыщение артериальной крови кислородом в условиях нарастающей гипоксии и продолжительность гипоксического апноэ.

В процессе прогрессивно нарастающей гипоксии в обеих исследованных группах наблюдалось снижение насыщения крови кислородом. Причем при снижении содержания $F_{I}O_2$ в дыхательной смеси до 10% значения SpO_2 в экспериментальной группе животных практически не отличались от значений в контрольной группе (рис. 4.2.2.1.). Однако снижение концентрации $F_{I}O_2$ ниже 10% приводило к более значительному падению SpO_2 в группе с повышенным уровнем ИЛ-1β по сравнению с контрольной группой. Перед остановкой дыхания у контрольных животных SpO_2 соответствовало $39 \pm 5\%$ (при $F_{I}O_2$ 3%), тогда, как в экспериментальной группе – $26 \pm 4\%$ (при $F_{I}O_2$ 7%). При этом у контрольной группы при снижении $F_{I}O_2$ до 8% SpO_2 поддерживалось на уровне 60%, т.е. в два раза превышало уровень SpO_2 у экспериментальных животных.

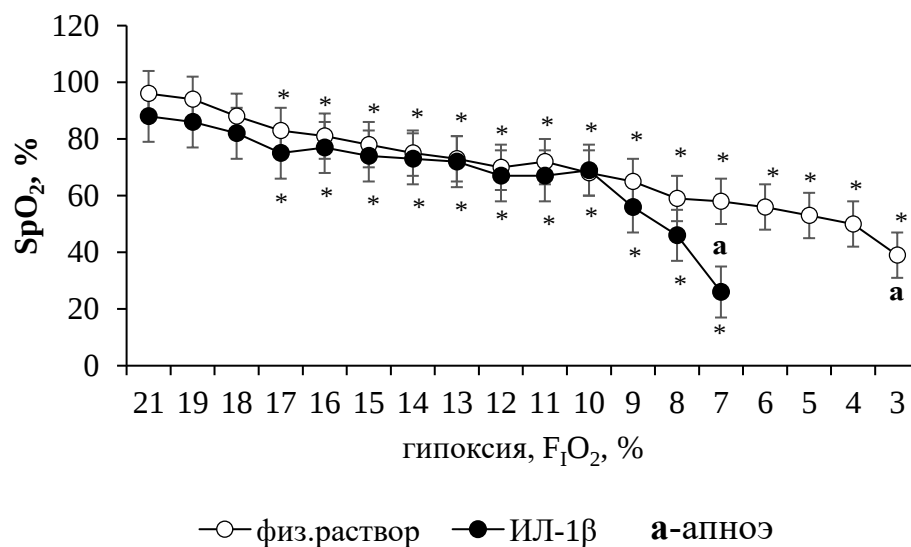


Рисунок 4.2.2.1. Динамика насыщения артериальной крови кислородом в ходе нарастающей гипоксии при увеличении системного уровня ИЛ-1 β .

По оси абсцисс: содержание $F_{I}O_2$ во вдыхаемой газовой смеси;

по оси ординат: насыщение артериальной крови кислородом (SpO_2 %)

Белые кружки – контрольная группа (n=14), черные – экспериментальная (ИЛ-1 β), (n=14).

*) - $p < 0,05$ – по сравнению с контролем.

Длительность апноэ у крыс с инъекцией ИЛ-1 β в среднем составляла 31 ± 5 с, а у контрольных 44 ± 5 с. Спонтанное восстановление дыхания после апноэ у контрольных животных происходило в 100%, а у крыс с введением ИЛ-1 β выживаемость составляла только 50% (рис. 4.2.2.2.).

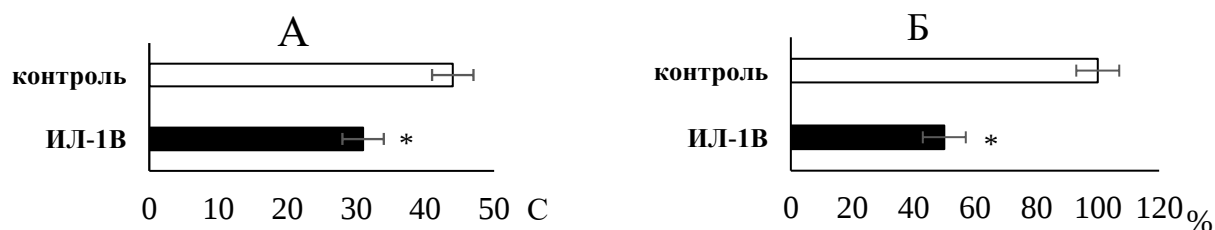


Рисунок 4.2.2.2. Длительность апноэ (А) и спонтанное восстановление дыхательных движений после апноэ в постгипоксическом периоде (Б).

Панель А: Длительность гипоксического апноэ у крыс с инъекцией ИЛ-1 β ;

Панель Б: Выживаемость в постгипоксическом периоде (в %);

белые столбцы – контроль; черные столбцы - с инъекцией ИЛ-1 β .

*) - $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Обсуждение.

Как показали результаты проведенного исследования, повышение системного уровня ИЛ-1 β в нормоксических условиях приводит к повышению ДО, ЧД и МОД по сравнению с контрольными животными (Донина, Баранова, Александрова, 2016). Характер изменений соответствует результатам, полученным в аналогичных исследованиях (Preas et al., 2001; Александрова и др., 2009).

Анализ результатов сочетанного влияния прогрессирующей гипоксии и повышенного уровня ИЛ-1 β свидетельствует о модулирующем влиянии этого провоспалительного цитокина на механизмы регуляции дыхания. Это согласуется с данными, в которых было показано, что цитокины в качестве медиаторов участвуют в нейроиммунных взаимодействиях в центральной нервной системе (Степаничев, 2005; Мюльберг, Гришина, 2006). Цитокины, взаимодействуя с соответствующими рецепторами на клетках мозга, могут изменять функциональное состояние нервных сетей, воздействуя непосредственно на структуры дыхательного центра. Экспрессия цитокинов и их рецепторов обнаружена в различных отделах головного мозга (Dantzer et al., 2000). Было установлено, что циркулирующий ФНО- α стимулирует экспрессию *c-fos* в ядрах, принимающих участие в регуляции автономных функций, в том числе ядре солитарного тракта и вентролатеральном отделе продолговатого мозга (Nadeau, Rivest, 1999).

Принимая во внимание полученные нами результаты и литературные сведения, можно предположить, что при прогрессивном нарастании гипоксии проявляется модулирующее влияние интерлейкина, результатом которого является повышение активности I α нейронов, поскольку прирост ДО при легкой и средней тяжести гипоксии у животных с ИЛ-1 β был более значимым, чем в контроле. Возможно, более чувствительными к дефициту кислорода оказываются нейроны вентрального отдела дыхательного центра, ответственные за генерацию дыхательного ритма, т.к. снижение МОД при

тяжелой степени гипоксии происходило в результате снижения частоты дыхания, а не дыхательного объема.

В экспериментах с нарастающей гипоксией было установлено (Баранова, 2019), что на фоне повышенного системного уровня ИЛ-1 β гипоксическое апноэ наступает при меньшей степени гипоксии, снижается способность животных к восстановлению дыхания в постгипоксическом периоде. Несмотря на то, что продолжительность эпизодов апноэ стала короче, они чаще заканчиваются летальным исходом. Остановка дыхания происходит, даже несмотря на то, что величины ДО и МОД значительно превышают фоновые показатели. Не снижается и величина инспираторных колебаний внутригрудного давления, как в контрольной, так и в экспериментальной группе животных. Как известно, величина этого параметра зависит от суммарной силы сокращений всех инспираторных мышц участвующих в генерации вдоха и является косвенным показателем их сократительной активности. Поэтому сохранение ВГД на высоком уровне свидетельствует о том, что гипоксическое воздействие и повышенный уровень ИЛ-1 β не вызывало ослабления сократительной способности дыхательных мышц. Из этого следует, что эпизоды апноэ не были вызваны повреждением сократительного процесса в мышечных волокнах диафрагмы или других инспираторных мышц. Соответственно на высоком уровне оставалась и величина дыхательного объема. Полученные нами результаты указывают на то, что предвестником остановки дыхания вызываемой действием прогрессирующей гипоксии является не ослабление дыхательных движений, а снижение частоты дыхания, т.е. не частое и поверхностное дыхание, а медленное и глубокое, что может быть важным прогностическим признаком.

Вместе с тем, прирост ВГД, отражающего инспираторное усилие, в группе с ИЛ-1 β был существенно меньше, а апноэ наступало раньше, чем в контроле, что свидетельствует о снижении резервных возможностей респираторной системы у экспериментальной группы животных. По-видимому, это явилось результатом депрессивного влияния ИЛ-1 β на

центральные механизмы регуляции дыхания, формирующие «моторный» выход и поддерживающие дыхательные усилия (гаспинг) в претерминальный период. Об этом свидетельствует более низкая амплитуда гаспингов у экспериментальной группы животных. С этим фактом может быть связана и большая степень летальности в экспериментальной группе, неспособностью дыхательных мышц к возобновлению дыхания в постгипоксическом периоде. В пользу этого предположения могут служить данные о том, что нейромодуляторы могут ингибировать механизмы синаптической передачи возбуждения (Lieske et al., 2000), тем самым изменяя активность дыхательного центра.

Это предположение не исключает и других механизмов действия ИЛ-1 β на дыхание и кровообращение при острой гипоксии. Известно, что основные провоспалительные цитокины (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6) экспрессируются на гломусных клетках каротидного тельца, выполняющего роль кислородного сенсора, и могут оказывать влияние на хеморефлекторные механизмы регуляции дыхания. Было показано, что повышение уровня ИЛ-1 β и ФНО- α стимулирует активность синусного нерва (Fernandez et al., 2008), но в то же время снижают чувствительность хеморецепторных клеток каротидного тела (Gauda et al., 2013). Следовательно, в нашем исследовании, наблюдаемые сдвиги паттерна дыхания при острой гипоксии, видимо, были обусловлены модулирующим влиянием ИЛ-1 β не на периферические, а на центральные механизмы регуляции дыхания. В то же время нельзя не принимать во внимание сведения, полученные за последние годы, указывающие на то, что не только клетки каротидного тела являются кислородными сенсорами, а все клетки тела могут ощущать недостаток кислорода и вызывать активацию экспрессию генов-мишеней, ответственных за реакцию на дефицит кислорода. Важнейшую роль в этом процессе играет транскрипционный гипоксия-индуцибельный фактор (HIF-1 α), обеспечивая адекватную реакцию на гипоксический стресс (Semenza, 2004). Показано, что экспрессия HIF-1 α дозозависимо возрастает при снижении концентрации F₁O₂ ниже 20%, а при

реоксигенации его распад происходит через минуту (Yu et al., 1998). Считается, что быстрая динамика HIF-1 α стимулирует синтез мощного вазодилататора - оксида азота (NO) (Neubauer, 2001). В нашем исследовании падение артериального давления на фоне повышения системного уровня ИЛ-1 β происходило еще в нормоксических условиях, что также могло быть обусловлено продукцией NO, пусковым механизмом активации которого является цитокинемия (Малышев, Манухин. 1998).

По-видимому, в основе развития гипотонии и циркуляторного коллапса в проведенном исследовании могло быть изменение функционального состояния вазомоторного центра не только в результате прямого угнетающего влияния гипоксии на вазомоторный центр, но и мультифакторным влиянием повышенного уровня ИЛ-1 β , активизацией HIF-1 α и продукцией NO.

Важно отметить, что в проведенном исследовании нарушение ритма дыхания и терминальная экспираторная пауза, переходящая в апноэ, возникали на фоне существенного снижения артериального давления. Весьма вероятно, что резкое падение АД могло сопровождаться расстройством микроциркуляции мозга и кислородным голоданием нейронов, в том числе и в тех морфологических структурах, где происходит взаимодействие дыхательной и сердечно-сосудистой системы на центральном уровне. В литературе существуют достаточно противоречивые сведения о реакциях гемодинамики на острое гипоксическое воздействие. Так, в ряде работ приводятся данные, свидетельствующие о снижении артериального давления и одновременном увеличении частоты сердцебиений (Hirakawa et al., 1997; Marshall, Metcalfe, 1989; Marcus et al, 2009), в других работах, напротив, установлено повышение АД и снижение ЧСС (Бао et al., 1997). Данные расхождения в гемодинамических реакциях, вероятно, обусловлены различными условиями проведения экспериментов, степенью и скоростью нарастания гипоксического воздействия. В одной из недавно опубликованных работ, выполненной на крысах, было установлено, что при градуально нарастающей гипоксии среднее АД снижается синхронно с падением SpO₂ при

одновременном увеличении легочной вентиляции (Morgan et al., 2014). Как свидетельствуют результаты нашего исследования, постепенное снижение SpO_2 от 100 до 60 % действительно вызывает увеличение вентиляции легких за счет роста дыхательного объема, но не сопровождается синхронным уменьшением САД. Величина артериального давления остается стабильной, наблюдается лишь незначительная тенденция к его снижению. Резкое прогрессирующее падение САД происходит лишь при очень острой степени гипоксии, когда содержание F_{IO_2} в дыхательной смеси падает до 8 % и насыщение крови кислородом становится ниже 50 %. В работе N. J. Marcus и соавт. (Marcus et al., 2009) также было показано, что острая степень гипоксии сопровождается снижением АД как у бодрствующих, так и анестезированных крыс. При обсуждении причин, приводящих к необратимым последствиям в результате острого кислородного дефицита, нельзя также не учитывать функциональное взаимодействие респираторной и сердечно-сосудистой систем, поскольку хеморефлекссы играют значимую роль в регуляции не только вентиляционной функции легких, но и в регуляции параметров сердечно-сосудистой системы - артериального давления и частоты сердечных сокращений. Установлено, что взаимодействие хемо- и барорецепторов имеет существенное значение в модуляции вентиляторных и гемодинамических реакций (Somers et al., 1991; Chugh et al., 1996; Schultz, Sun, 2000; Sugimura, 2008; Донина и др., 2013; Molkov et al., 2014;). Поэтому обнаруженные нами эффекты гипоксической гипоксии могут быть обусловлены рефлексом с барорецепторов аортальной и синокартидной зоны, взаимным влиянием гемодинамических факторов и хеморецепторов на функциональное состояние центрального дыхательного механизма (Heistad et al., 1975; Brunner et al., 1982; Бреслав, 1984; Cooper et al., 2005;). Предполагается, что взаимодействие афферентных потоков от хемо- и барорецепторов сердечно-сосудистой системы происходит на уровне продолговатого мозга в ядре солитарного тракта и парамедианном ретикулярном ядре (Heistad et al., 1980). От артериальных хеморецепторов возбуждение по волокнам синокаротидного

нерва (нерв Геринга - часть языкоглоточного нерва) и аортальной ветви блуждающего нерва достигают чувствительных нейронов ядра одиночного тракта продолговатого мозга, а затем переключаются на нейроны сосудодвигательного центра и вызывают повышение его тонуса. В результате сосуды суживаются и давление повышается. Вместе с тем высокая степень острой гипоксии может вызвать прогрессирующее падение артериального давления, которое в используемой нами модели динамической гипоксии наблюдалось при снижении содержания кислорода в дыхательной смеси до 8 % и ниже. Причиной этого может быть прямое угнетающее влияние гипоксии на вазомоторный центр, результатом которого является снижение минутного объема сердца и расширение периферических сосудов (Бреслав, Иванов, 1990). Однако, объясняя гемодинамические эффекты, наблюдаемые в нашей экспериментальной модели развития гипоксической гипоксии, необходимо иметь в виду, что реакция сердечно-сосудистой системы на гипоксемию не сводится исключительно к рефлекторным реакциям. Важным эффектом острой гипоксии является вазодилатация, которая происходит вследствие прямого действия гипоксии на стенки сосудов и вызывает падение системного АД. В наших экспериментах падение САД в ответ на острую степень гипоксии могло быть вызвано прямым вазодилататорным эффектом гипоксемии. Тем более что по известным данным значительная вазодилатация развивается в том случае, когда PO_2 в артериальной крови падает ниже 40 мм рт. ст., т. е. при содержании F_{IO_2} во вдыхаемой газовой смеси не выше 5-6 % (Daugherty et al., 1967; Heistad et al., 1980). Именно при таком газовом составе дыхательной смеси мы и наблюдали максимальное снижение САД. Другой причиной падения АД могло быть уменьшение симпатического влияния на сосуды, что также приводит к снижению тонуса их стенки, увеличению просвета и снижению периферического сопротивления. Это предположение подтверждается тем, что в наших экспериментах наряду с падением САД наблюдалось не повышение, а снижение ЧСС, что свидетельствует об ослаблении активности симпатической нервной системы. Согласно

некоторым данным, активация артериальных хеморецепторов повышает симпатические влияния на сосуды, препятствуя тем самым гипотензивному эффекту вазодилатации (Kontos et al., 1970; Fukuda et al., 1989). Вместе с тем известно, что возбуждение периферических хеморецепторов, которое происходит при гипоксии, приводит к одновременной активации обоих отделов автономной нервной системы (и симпатического, и парасимпатического), каждый из которых оказывает влияние на сердце. Снижение частоты сердечных сокращений, которое наблюдалось в наших экспериментах при острой степени гипоксии, свидетельствует о преобладании парасимпатических влияний на сердце над симпатическими в данных условиях. Кроме того, установлено, что во многих случаях важным фактором, оказывающим влияние на кардиоваскулярные эффекты гипоксии, является активность рецепторов растяжения легких, которая увеличивается при росте ДО и усилении вентиляции (Daly et al., 1978). Определенное влияние на величину кардиоваскулярного ответа на гипоксию оказывает возрастающая в этих условиях активность центрального генератора паттерна дыхания (Trzebski, Kubin, 1981). Наконец, возможно прямое действие гипоксии на центральные механизмы регуляции кровообращения. Очевидно, что изменения сердечного ритма и АД в условиях гипоксии является результатом многих сложных взаимодействий. Именно поэтому кардиоваскулярные ответы на гипоксию значительно отличаются у разных животных и в разных экспериментальных условиях (Daly, 1983), они зависят также от степени гипоксии и применяемого анестетика (Korner et al., 1968).

Анализируя причины более раннего возникновения апноэ у животных с повышенным уровнем ИЛ-1 β , следует отметить, что при возвратном дыхании по мере уменьшения содержания кислорода в дыхательной смеси наблюдалось и соответствующее снижение насыщения крови кислородом, свидетельствующее о развитии гипоксемии. При этом, у животных экспериментальной группы, несмотря на возросший уровень вентиляции легких, наблюдалось более резкое и более значительное падение насыщения

крови кислородом, чем у животных контрольной группы. Возможно, именно этот факт и явился первопричиной ранней остановки дыхания у экспериментальных животных. Одинаковая степень снижения концентрации кислорода в дыхательной смеси вызывала более значимую степень гипоксемии у экспериментальных животных по сравнению с контрольными. Соответственно и остановка дыхания, вызванная ингибирующим действием гипоксии на нейроны дыхательного центра, наступала при повышении системного уровня ИЛ-1 β раньше, при меньшей концентрации кислорода в дыхательной смеси.

Выводы:

1. В условиях нормоксии повышение системного уровня ИЛ-1 β вызывает изменение параметров дыхательной и сердечно-сосудистой системы: наблюдается увеличение минутной вентиляции легких, дыхательного объема и частоты дыхания при одновременном снижении артериального давления и насыщения крови кислородом.
2. Повышение системного уровня ИЛ-1 β при острой нарастающей гипоксии угнетает компенсаторное увеличение легочной вентиляции, способствует более ранней остановке дыхания (апноэ), при меньшей степени гипоксии, а также снижает возможность спонтанного восстановления дыхания в постгипоксическом периоде.
3. Снижение прироста минутного объема дыхания в ответ на тяжелую степень гипоксии (менее 9%O₂) происходит за счет снижения прироста частоты дыхания, а не дыхательного объема, что свидетельствует о большей чувствительности к дефициту кислорода нейронов вентрального отдела дыхательного центра, ответственных за генерацию дыхательного ритма, чем инспираторных нейронов дорсальной респираторной группы.
4. Прогностическим признаком приближающейся остановки дыхания при острой прогрессирующей гипоксии является не уменьшение дыхательного

объема, а резкое снижение частоты дыхания, характерное для патологического дыхания по типу *гастинг-дыхание*.

5. ИЛ-1 β угнетает компенсаторные возможности системы внешнего дыхания в условиях острой гипоксии.

ГЛАВА 5. РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В МЕХАНИЗМАХ ВЛИЯНИЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЦИТОКИНА ИЛ-1 БЕТА НА РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОРГАНИЗМА КРЫС К НАРАСТАЮЩЕЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Результаты, изложенные в предыдущих главах, свидетельствуют о влиянии повышенного системного уровня ИЛ-1 β на динамику параметров внешнего дыхания, артериального давления и насыщения артериальной крови кислородом в условиях прогрессивно нарастающей острой гипоксии. По сравнению с интактными животными снижается компенсаторное увеличение легочной вентиляции, остановка дыхания происходит раньше по времени и при большей концентрации O₂ во вдыхаемой смеси, ослабевают способность к спонтанному восстановлению дыхания и снижается выживаемость животных в постгипоксическом периоде.

В соответствии с современными данными, влияние ИЛ-1 β на центральные механизмы регуляции кардиореспираторной системы осуществляется не в результате его прямого влияния на нейроны дыхательного и вазомоторного центров, а опосредовано действием вторичных мессенджеров, роль которых могут выполнять простагландины (PGE1, PGE2) и оксид азота (NO), выделяемые эпендимными, периваскулярными клетками и клетками эндотелия церебральных сосудов при активации цитокиновых рецепторов (Симбирцев, 2004; Мюльберг, Гришина, 2006; Eltzschig, Carmeliet, 2011).

Эффекты NO находятся в зависимости от его концентрации, в незначительных количествах он выполняет регуляторные функции, наиболее важной из которых является регуляция работы сердечно-сосудистой системы. В высоких дозах он может оказывать токсическое действие на клеточный и генетический аппарат (Moncada, Higgs, 2006). В настоящее время известно, что образование NO в клетках увеличивается при гипоксии. Глубокая степень гипоксии способна ограничивать продукцию NO на 60-80% в результате ингибирования всех изоформ NOS, менее тяжелая степень

гипоксии сопровождается умеренным угнетением синтеза NO (Le Cras, McMurtry, 2001). Все изоформы NOS присутствуют в респираторной системе и принимают участие в патогенезе различных бронхолегочных заболеваний (Antosova, et al., 2017).

Учитывая, что NO играет существенную роль в адаптации к гипоксии, можно предположить, что при повышении уровня провоспалительных цитокинов, усиленный синтез NO может инициировать изменение механизмов регуляции деятельности кардиореспираторной системы.

Целью данного раздела явилось исследование роли NO-зависимых механизмов в реакциях кардиореспираторной системы на острую гипоксию при повышении системного уровня ИЛ-1 β .

Для этого была поставлена серия экспериментов, в которой инъекция ИЛ-1 β производилась после предварительного введения L-NAME – неселективного ингибитора синтазы оксида азота. Реакции показателей кардиореспираторной системы на острую гипоксию в этой серии экспериментов, сравнивали с результатами, полученными в контрольной и в экспериментальной серии с введением только ИЛ-1 β .

5.1. Влияние ИЛ-1 β на параметры внешнего дыхания в условиях нарастающей острой гипоксии на фоне действия L-NAME.

Исходные значения параметров внешнего дыхания в условиях нормоксии представлены в таблице 5.1.1. Полученные результаты свидетельствуют о том, что достоверные изменения величины регистрируемых показателей происходили как после введения ИЛ-1 β , так и ИЛ-1 β на фоне действия L-NAME еще до начала гипоксического воздействия в условиях дыхания воздухом по сравнению с контрольными животными. Однако при действии ИЛ-1 β на фоне предварительно введенного L-NAME изменения величины ВГД, ДО и МОД были выражены в меньшей степени, чем при действии только ИЛ-1 β .

Таблица 5.1.1.

Средние значения показателей внешнего дыхания при введении физиологического раствора, ИЛ-1 β и ИЛ-1 β + L-NAME в условиях нормоксии (n=14)

Показатели	Контроль	ИЛ-1 β	ИЛ-1 β + L-NAME
ДО, мл	0,9 $\pm$ 0,2	2,3 $\pm$ 0,1*	1,3 $\pm$ 0,2*#
ЧД, мин ⁻¹	80 $\pm$ 4	93 $\pm$ 2*	121 $\pm$ 28*#
МОД, л/мин	76 $\pm$ 3	214 $\pm$ 6*	150 $\pm$ 10*#
ВГД, см вод.ст.	0,5 $\pm$ 0,1	1,3 $\pm$ 0,1*	1,0 $\pm$ 0,1*#
SpO ₂ , %	96 $\pm$ 2	88 $\pm$ 1	82 $\pm$ 7*

Примечания: *) - $p < 0,05$ по сравнению с контролем ; #) - $p < 0,05$ по сравнению с ИЛ-1 β ,

в таблице приводятся среднее арифметическое и ошибка среднего ($M \pm SE$).

В представленных ниже графиках показана динамика параметров внешнего дыхания в ходе прогрессивно нарастающей гипоксии, из которых следует, что реакции на гипоксию ДО, ЧД и МОД имели однонаправленный характер во всех экспериментальных сериях, в том числе и при сочетанном введении ИЛ-1 β и L-NAME (рис. 5.1.1). Концентрация O₂ в дыхательной смеси, при которой происходила остановка дыхания была зафиксирована при введении ИЛ-1 β на фоне действия L-NAME на уровне F_IO₂ 7-8%, т.е. не отличалась от величины, зарегистрированной при действии только ИЛ-1 β .

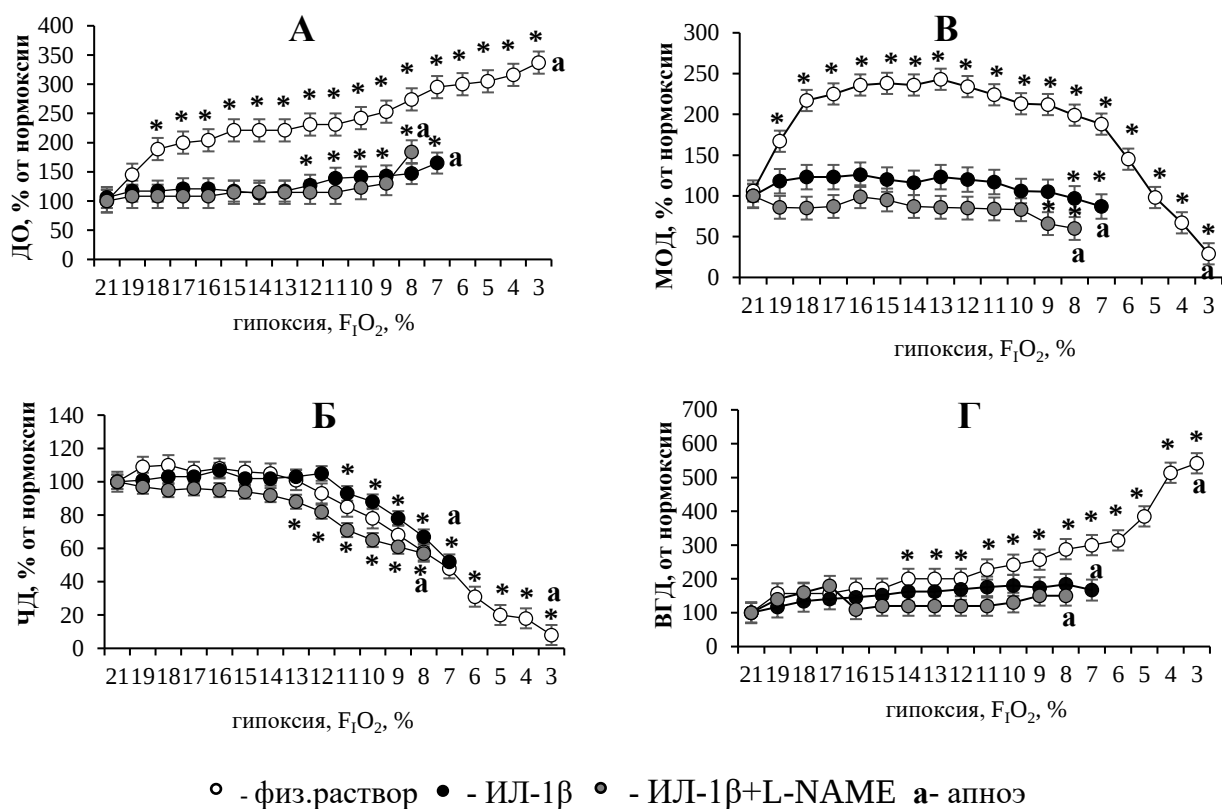


Рисунок 5.1.1. Динамика прироста параметров внешнего дыхания в условиях прогрессивно нарастающей гипоксии при введении физиологического раствора, ИЛ-1 β , ИЛ-1 β +L-NAME.

По оси абсцисс: содержание O_2 во вдыхаемой газовой смеси;

по оси ординат: А – дыхательный объем (ДО), Б – частота дыхания (ЧД), В – минутный объем дыхания (МОД), Г – внутригрудное давление (ВГД).

а - обозначены моменты наступления апноэ.

Белые кружки – контрольная группа, черные – экспериментальная (ИЛ-1 β), серые – экспериментальная группа (ИЛ-1 β +L-NAME). (n=14 в каждой группе). *) - $p < 0,05$ по сравнению с нормоксией.

Длительность апноэ в серии экспериментов с совместным введением ИЛ-1 β и L-NAME также была короче, чем в контроле (как и при действии только ИЛ-1 β) и составляла 18 ± 2 с. В постгипоксическом периоде стойкое самопроизвольное восстановление ритмичного дыхания происходило только в 25% случаев, тогда как в контроле и в группе с ИЛ-1 β возобновление дыхания наблюдалось соответственно в 100% и в 50% случаев.

Сравнительная оценка реакций дыхательной системы на гипоксическую стимуляцию на уровне F_{IO_2} 10 % также не выявила устранения действия ИЛ-1 β на фоне ингибирования NO-синтазной активности L-NAME: повышение

системного уровня ИЛ-1 β по-прежнему вызывало снижение гипоксического прироста МОД по сравнению с контрольной группой. Эффект ИЛ-1 β даже усилился: рефлекторного повышения вентиляции легких в ответ на гипоксию не происходило. Вентиляция легких в этой экспериментальной группе при F_IO₂ 10 % была ниже, чем при нормоксии (рис. 5.1.2.).

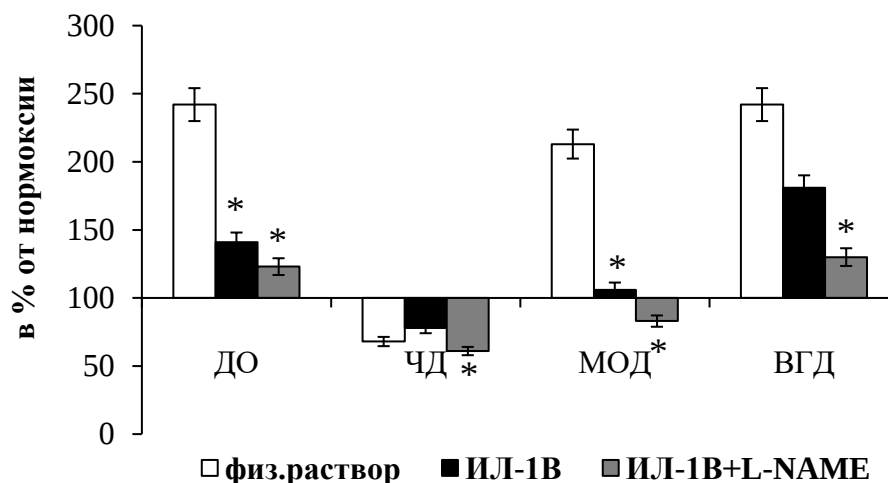


Рисунок 5.1.2. Изменения параметров внешнего дыхания в ответ на острую гипоксию (10% O₂).

По оси абсцисс – параметры дыхания: дыхательный объем (ДО), частота дыхания (ЧД), минутный объем дыхания (МОД) и внутригрудное давление (ВГД). Белые столбики – контрольная группа, черные – экспериментальная (ИЛ-1 β), серые – экспериментальная группа (ИЛ-1 β +L-NAME). (n=14 в каждой группе).

По оси ординат – изменения величины параметров в % от их уровня при нормоксии.

*) - $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Так же, как и в группе с повышенным уровнем ИЛ-1 β , угнетение вентиляторной реакции на гипоксический стимул в экспериментальной группе с предварительным введением L-NAME происходило в результате уменьшения прироста ДО и снижения ЧД. Так, если увеличение ДО на гипоксический стимул у контрольных животных составило $140 \pm 11\%$, то у крыс с повышенным уровнем ИЛ-1 β в обычных условиях и фоне ингибирования NOS (ИЛ-1 β + L-NAME) – только $40 \pm 4\%$ и $23 \pm 5\%$ соответственно (рис. 5.1.2. ДО). ЧД в контрольной группе снижалась на $15 \pm$

3%, а в экспериментальных на $21 \pm 3\%$ и $34 \pm 6\%$ по сравнению с нормоксическим периодом (рис. 5.1.2, ЧД). Предварительное введение L-NAME не устраняло и снижение гипоксического прироста внутригрудного давления при действии ИЛ-1 β . Так, если в контроле на уровне 10% O₂ ВГД увеличивалось на $220 \pm 17\%$, то в группах с повышенным уровнем ИЛ-1 β и блокадой синтеза оксида азота этот прирост был менее выражен и составлял не более 18–30%.

5.2. Влияние ИЛ-1 β на насыщение артериальной крови кислородом в условиях нарастающей острой гипоксии на фоне действия L-NAME.

В предыдущих экспериментах, описанных в гл.4 было установлено, что в условиях повышенного системного уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1 β острая прогрессирующая гипоксия вызывает более значительное снижение оксигенации артериальной крови кислородом по сравнению с контрольными животными. Эксперименты с предварительным введением L-NAME, показали, что при ингибировании NO-синтазной активности повышение системного уровня ИЛ-1 β не снижает насыщение артериальной крови кислородом при нарастающей гипоксии (Рис. 5.2.1.).

Так, в контрольной группе, при снижении содержания кислорода в дыхательной смеси до 10%, SpO₂ снижалось до $70 \pm 4\%$, в группе с введением ИЛ-1 β до $68 \pm 3\%$, а в серии ИЛ- 1 β + L-NAME SpO₂ соответствовало контрольным значениям и составляло $85 \pm 2\%$ (рис. 5.2.2). Вместе с тем, следует отметить, что при нормоксии у крыс с повышенным уровнем ИЛ-1 β на фоне действия L-NAME, также как и в группе введением только ИЛ-1 β , сатурация крови была значительно ниже, чем в контрольной группе, составляя $87 \pm 3\%$ и $88 \pm 1\%$ соответственно. В контрольной группе животных SpO₂ при нормоксии достигала 96%.

Насыщение артериальной крови кислородом при остановке дыхания у животных с введением ИЛ-1 β составляло $26\pm 3\%$, а в группе ИЛ-1 β +L-NAME SpO₂ в этот же период соответствовало $87\pm 4\%$ ($p<0,05$, соответственно).

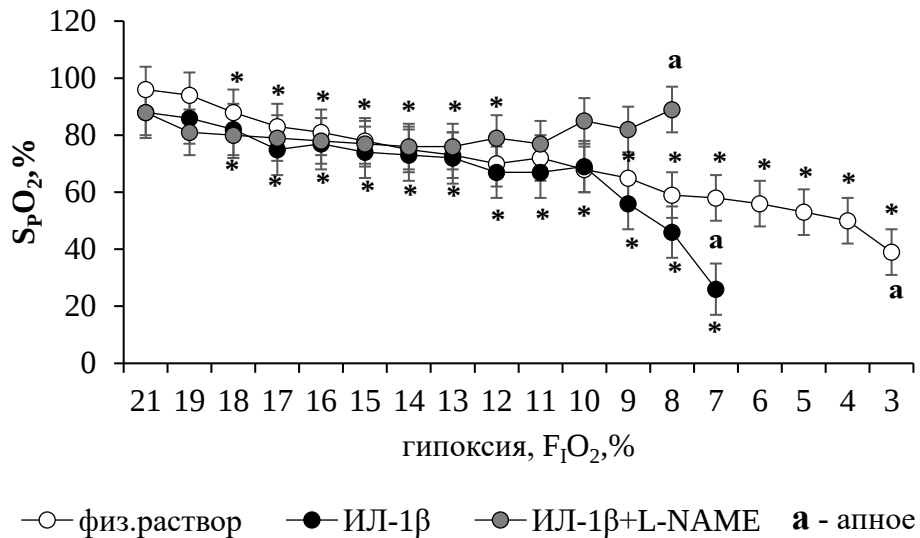


Рисунок 5.2.1. Динамика насыщения артериальной крови кислородом в условиях прогрессивно нарастающей гипоксии при введении физиологического раствора, ИЛ-1 β , ИЛ-1 β +L-NAME

По оси абсцисс – содержание кислорода во вдыхаемой газовой смеси (F_IO₂); по оси ординат – насыщение артериальной крови кислородом (SpO₂%).

*) - $p<0,05$ по сравнению с контролем.

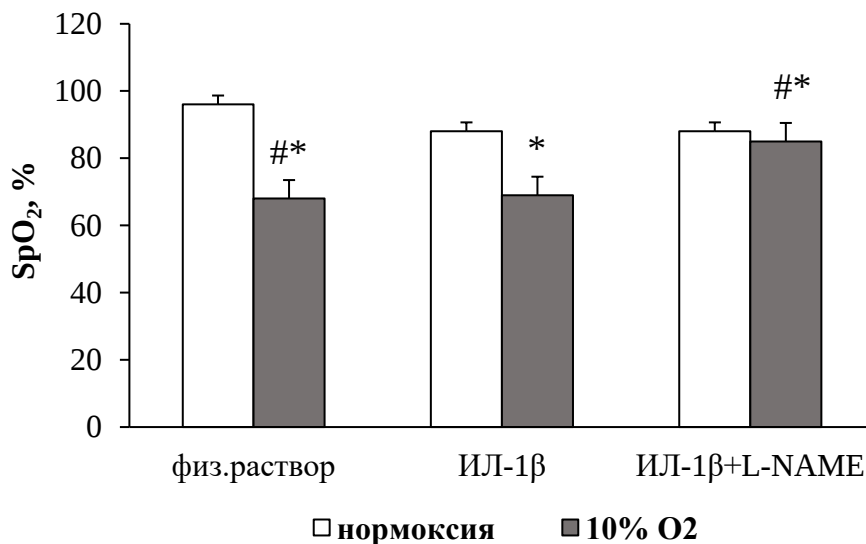


Рисунок 5.2.2. Насыщение артериальной крови кислородом в условиях нормоксии и при гипоксической стимуляции (F_IO₂10%).

По оси абсцисс: экспериментальные группы

По оси ординат: насыщение артериальной крови кислородом ($SpO_2\%$), абсолютные значения.

*) - $p < 0,05$ по сравнению с нормоксией

#) - $p < 0,05$ по сравнению с действием ИЛ- β в условиях гипоксии.

5.3. Влияние ИЛ-1 β на артериальное давление и частоту сердечных сокращений в условиях нарастающей гипоксии на фоне действия L-NAME.

При нормоксии в условиях дыхания атмосферным воздухом повышение системного уровня ИЛ-1 β вызывало достоверное снижение САД (до 68 мм рт. ст., т.е. на $41 \pm 3\%$ ($p < 0,05$)) и незначительное повышение ЧСС. Введение ИЛ-1 β на фоне действия L-NAME не приводило к снижению САД по сравнению с контролем. Напротив, отмечалось небольшое повышение САД и снижение ЧСС (табл. 5.3.1.)

Таблица 5.3.1.

Средние значения артериального давления и частоты сердечных сокращений при нормоксии в группах с введением физиологического раствора (контроль), ИЛ-1 β и ИЛ-1 β + L-NAME (n=14)

Показатели	Контроль	ИЛ-1 β	ИЛ-1 β + L-NAME
САД, мм рт.ст.	115 $\pm$ 6	68 $\pm$ 10*	124 $\pm$ 19#
ЧСС, мин-1	313 $\pm$ 13	326 $\pm$ 15	237 $\pm$ 31*#

Примечания: *) - $p < 0,05$ по сравнению с контролем ; #) - $p < 0,05$ по сравнению с ИЛ-1 β , в таблице приводятся среднее арифметическое и ошибка среднего ($M \pm SE$).

По мере нарастания гипоксии наиболее выраженное снижение САД наблюдалось у крыс под действием ИЛ-1 β (рис. 5.3.1.). В этой группе при снижении содержания кислорода в дыхательной смеси до 10% САД снижалось на $20 \pm 3\%$ по сравнению с нормоксическим периодом. В контрольной группе и у животных, которым ИЛ-1 β вводился на фоне действия L-NAME, степень

снижения САД, вызванного гипоксией, была практически одинаковой и составила $12 \pm 1\%$ и $13 \pm 2\%$ соответственно. Дальнейшее прогрессивное нарастание гипоксии ($F_{I}O_2$ в дыхательной смеси менее $10\% O_2$ у всех исследованных групп сопровождалось дестабилизацией показателей сердечно-сосудистой системы, нарушением дыхательного ритма и остановкой дыхания (апноэ). Величина САД, зарегистрированная в момент остановки дыхания, была различной и составляла в контроле 42 ± 3 мм рт. ст., в группе с повышенным уровнем ИЛ-1 β - 36 ± 4 мм рт. ст., в группе с повышенным уровнем ИЛ-1 β на фоне действия L-NAME - 91 ± 5 мм рт. ст.

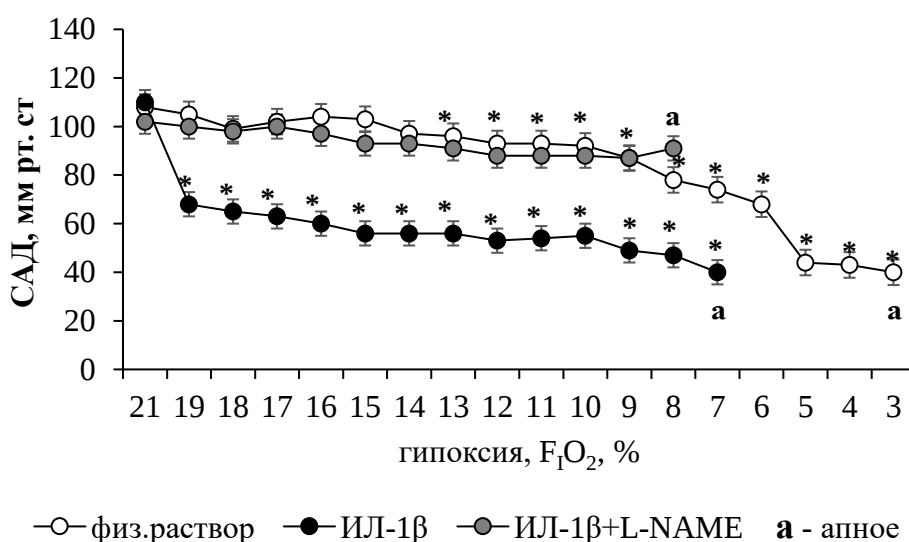


Рисунок 5.3.1. Динамика среднего артериального давления у крыс при введении физиологического раствора, ИЛ-1 β и ИЛ-1 β +L-NAME условиях прогрессивно нарастающей гипоксии.

По оси абсцисс - содержание кислорода во вдыхаемой газовой смеси ($F_I O_2$); по оси ординат - САД в % от величины в контрольной группе при нормоксическом дыхании.

*) - $p < 0,05$ по сравнению с нормоксией

При действии гипоксического стимула ($10\% O_2$) во всех группах животных САД снижалось относительно нормоксического периода. При этом у контрольной группы и у животных, которым ИЛ-1 β вводился на фоне действия L-NAME, степень снижения САД была практически одинаковой и составила $12 \pm 1\%$ и $13 \pm 2\%$ ($p > 0.05$, соответственно), тогда как в группе с

повышенным уровнем ИЛ-1 β артериальное давление снижалось на $50\pm 3\%$ по сравнению с нормоксическим периодом (рис.5.3.3.)

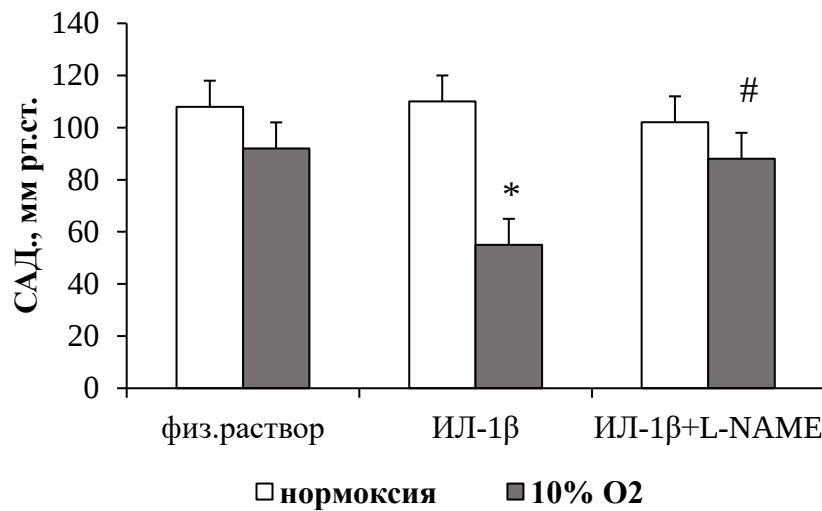


Рисунок 5.3.3. Величина САД при нормоксии и гипоксической стимуляции (10% O₂) в контрольной группе, в экспериментах с введением ИЛ-1 β и ИЛ-1 β на фоне действия L-NAME.

По оси абсцисс: экспериментальные группы.

По оси ординат: САД в мм рт. ст.

*) - $p < 0,05$ по сравнению с контролем; #) - $p < 0,05$ по сравнению с ИЛ-1 β .

Динамика ЧСС при нарастании гипоксии была одинаковой в контрольной группе и в группе с введением ИЛ-1 β . ЧСС стабилизировалась на уровне зарегистрированном при нормоксии, снижение ЧСС отмечалось только при очень низких значениях F_IO₂ (7-8%). В группе с введением ИЛ-1 β +L-NAME ЧСС снижалась при умеренных степенях гипоксии и увеличивалась до уровня контроля при острой степени гипоксии перед наступлением апноэ. (рис. 5.3.2).

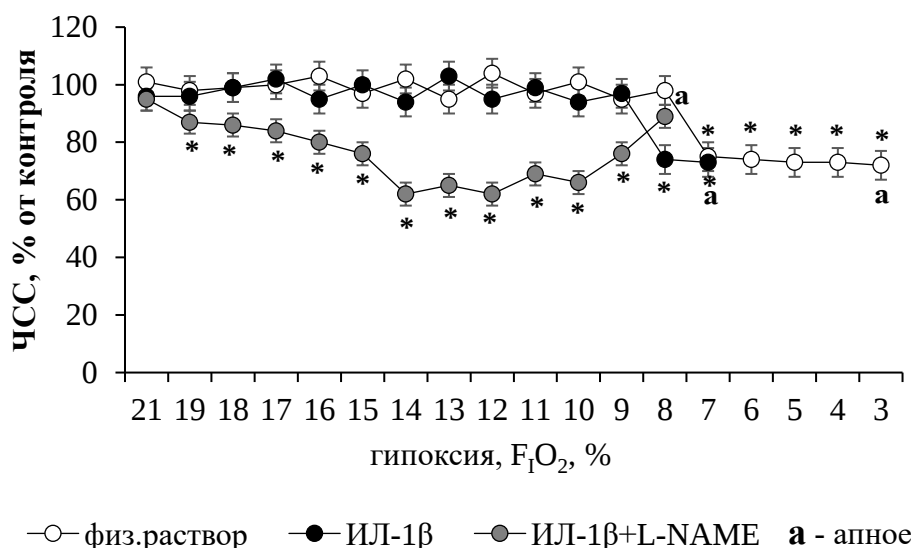


Рисунок 5.3.2. Динамика частоты сердечных сокращений в условиях прогрессивно нарастающей гипоксии у крыс при введении физиологического раствора, ИЛ-1β и ИЛ-1β+L-NAME.

По оси ординат - ЧСС в % от контрольной группы при нормоксическом дыхании. По оси абсцисс – содержание кислорода во вдыхаемой газовой смеси (F₁O₂ %).

*) - $p < 0,05$ по сравнению с нормоксией

Обсуждение.

Полученные результаты свидетельствуют, что при нормоксии влияние ИЛ-1β вызывает повышение вентиляции легких в результате возрастания частоты дыхания и дыхательного объема. Одновременно с этим происходит понижение артериального давления, частоты сердечных сокращений и сатурации. При подавлении активности NO-синтаз влияние ИЛ-1β на вентиляцию легких и дыхательный объем проявлялось в меньшей степени. В отличие от контрольной группы животных, ИЛ-1β снижает прирост дыхательного объема и соответственно вентиляции легких. Эти результаты свидетельствуют о вовлечении NO-зависимых механизмов в развитие реакций респираторной системы на влияние ИЛ-1β.

Исходя из этого, допускается, что при нарастающей гипоксии увеличенный синтез NO, при сочетанном влиянии ИЛ-1β и гипоксии является

возможным механизмов угнетения компенсаторного прироста вентиляции легких при гипоксии (10% O₂) (Донина, Баранова, Александрова, 2019).

Обсуждая роль оксида азота в респираторных реакциях при нарастающей гипоксии возможно допустить, что NO изменяет чувствительность к гипоксии, воздействуя на каротидные хеморецепторы. Это подтверждается данными опытов в условиях *in vitro*, где было показано, что введение донатора оксида азота в препарат каротидного тела снижает его чувствительность к дефициту кислорода (Naxhiu et al., 1995; Iturriaga, Alcaayaga, 2004).

Кроме того, существуют данные, что NO изменяет гипоксические реакции дыхательной системы посредством центральных механизмов регуляции дыхания. Однако при этом компенсаторные реакции возрастают, а не снижаются. Установлено также, что оксид азота, вырабатываемый нейрональной синтазой (nNOS), вызывает повышенную импульсацию диафрагмального нерва при гипоксии (Ogawa et al., 1995; Gozal 2009). Инъекция донатора NO в область солитарного тракта увеличивало импульсацию инспираторных нейронов, приводящей к росту вентиляции легких (Olsson et al., 2003). Приведенные факты в достаточной степени противоречивы, что может свидетельствовать о модулирующем характере действия оксида азота на центральные и периферические механизмы регуляции гипоксических реакций системы дыхания.

Полученные результаты показали, что подавление активности NOS неселективным ингибитором L-NAME не повышало вентиляторную реакцию на гипоксию, угнетенную влиянием ИЛ-1 β . Следовательно, влияние ИЛ-1 β на сдвиги респираторных показателей при гипоксии, не имело зависимости от активности NOS. Падение приростов МОД, ДО и ВГД при сочетанном действии гипоксии и ИЛ-1 β при ингибировании NOS не изменилось. Это показывает, что на ослабление реакции компенсации на гипоксию, обусловленное увеличенным уровнем ИЛ-1 β , не влияло усиление синтеза NO. Возможно, что NO-синтазные пути вовлекаются в осуществление

действия ИЛ-1 β на дыхательную систему в основном при нормоксии. Вместе с тем необходимо принимать во внимание, что в данной работе мы применяли неселективный ингибитор NOS L-NAME. Углубленное исследование действия ИЛ-1 β с использованием селективных ингибиторов даст возможность уточнить роль нейрональной, индуцибельной и эндотелиальной NOS в осуществлении эффектов провоспалительных цитокинов на респираторную систему.

Следует отметить, что реакции системы дыхания на сочетанное влияние гипоксии и ИЛ-1 β могли зависеть не только от NO, а также от многих других физиологических медиаторов, в частности, простагландинов, синтез которых также усиливается при гиперцитокинемии (Ogawa et al., 1995, Emery et al., 2003).

Результаты проведенного исследования показали, что при повышении уровня ИЛ-1 β сатурация при тяжелой гипоксии не отличалась от контрольных животных, а при подавлении NO-синтазной активности в гипоксических условиях (10%O₂) уровень сатурации превышал как в контрольной, так и в группе с ИЛ-1 β .

Из представленных данных также следует, что NO играет важную роль в проявлении эффектов ИЛ-1 β на сосудистую систему. Как видно из результатов, возможной причиной интенсивного падения АД в условиях нормоксии является синтез NO, поскольку при ингибировании активности NOS АД соответствовало значениям, наблюдаемым в контроле. Аналогичная картина наблюдалась и при нарастающей гипоксии, при ингибировании NOS снижения АД не происходило в отличие от животных с действием только ИЛ-1 β . Однако апноэ у этих крыс наступало раньше и при меньшей степени гипоксии, выживаемость в постгипоксическом периоде составляла 25%.

Как показывают полученные в опытах результаты, наряду с понижением САД происходило урежение ЧСС, что может указывать на снижение активности симпатического отдела и преобладании парасимпатических влияний нервной системы на работу сердца (Kontos et al., 1970; Fukuda et al.,

1989). Как известно, важным звеном для обеспечения компенсаторных сдвигов сердечно-сосудистой системы, необходимо усиление активности легочных рецепторов растяжения, нарастающее при повышении дыхательного объема и вентиляции легких (Daly et al., 1978). Кроме того, в данном случае возможно прямое влияние гипоксии на механизмы центральной регуляции кровообращения и коронарное кровоснабжение, ухудшение которого может привести к ишемии миокарда (Trzebski, Kubin, 1981; Свечкова, 1985).

Выводы:

1. Основной причиной резкого снижения артериального давления при повышении системного уровня ИЛ-1 β как при нормоксии, так и при гипоксии, является усиленный синтез оксида азота, вызванный взаимодействием ИЛ-1 β с соответствующими рецепторами, локализованными на клетках сосудистого эндотелия.
2. В реализации респираторных влияний ИЛ-1 β NO-ергические механизмы участвуют преимущественно в условиях нормоксии. Ингибирование NO-синтазной активности не влияет на степень снижения гипоксического прироста МОД, ДО и инспираторных колебаний ВГД при повышении системного уровня ИЛ-1 β .
3. Ингибирование NO-синтазной активности устраняет влияние ИЛ-1 β на степень снижения насыщения артериальной крови кислородом при гипоксии.

ГЛАВА 6. РОЛЬ ПРОСТАГЛАНДИНОВ В МЕХАНИЗМАХ ВЛИЯНИЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЦИТОКИНА ИЛ-1 БЕТА НА КАРДИОРЕСПИРАТОРНУЮ СИСТЕМУ В УСЛОВИЯХ НАРАСТАЮЩЕЙ ГИПОКСИИ

На предыдущем этапе исследований нами было установлено участие NO-зависимых механизмов в реализации влияний ИЛ-1 β на интегративные реакции дыхательной и сердечно-сосудистой системы на нарастающую гипоксию. Было показано, что при повышении системного уровня ИЛ-1 β причиной более выраженной гипотонии и более низкого уровня сатурации крови является усиление синтеза NO, что является одной из причин снижения резистентности к острой гипоксии.

Вместе с тем, блокада NO-синтазной активности не вызывала восстановления вентиляторной реакции на гипоксию, ослабление которой было вызвано действием ИЛ-1 β . Поэтому мы предположили, что в условиях цитокинемии механизмы угнетения легочной вентиляции на гипоксическую стимуляцию реализуются посредством других медиаторов воспаления, среди которых возможными кандидатами являются простагландины.

В связи с этим, целью настоящего раздела явилось изучение роли циклооксигеназных путей в реакциях кардиореспираторной системы на нарастающую гипоксию на фоне повышенного системного уровня ИЛ-1 β .

В этой части исследования было поставлено 2 серии экспериментов по 14 крыс в каждой. В 1-ой серии интактным крысам вводился неселективный блокатор циклооксигеназ (ЦОГ) – диклофенак из расчета 1.5 мг/кг. Во второй серии животным вводился ИЛ-1 β после предварительного введения диклофенака. Неселективность диклофенака проявляется в том, что он ингибирует оба изофермента циклооксигеназ – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Однако достоверно установлено, что при действии диклофенака в гораздо большей степени ингибируется ЦОГ-2, которая образуется под воздействием цитокинов, запускающих воспалительную реакцию.

Все применяемые препараты вводились в бедренную вену в объеме 1 мл. Производилось сравнение с данными, полученными ранее при введении животным только ИЛ-1 β или физиологического раствора (контрольная группа).

6.1. Влияние ИЛ-1 β на параметры внешнего дыхания в условиях нарастающей гипоксии на фоне действия диклофенака.

Как следует из данных, представленных в таблице 6.1.1., при нормоксии у крыс с введением диклофенака (ДФ) значимых отклонений исследуемых показателей от контроля не наблюдалось, в то время как инъекция ИЛ-1 β оказывала существенное влияние на показатели респираторной системы. Так, ДО возрос на $140 \pm 12\%$ ($p < 0,05$), МОД на $182 \pm 19\%$ ($p < 0,05$), SpO₂ снижалось от $96 \pm 2\%$ до $88 \pm 3\%$, достоверных изменений ЧД и ВГД не наблюдалось. Предварительное введение диклофенака устраняло влияние ИЛ-1 β на параметры внешнего дыхания (см. табл.).

Таблица 6.1.1.

Параметры внешнего дыхания при введении физиологического раствора (контроль), ДФ, ИЛ-1 β и ИЛ-1 β +ДФ в условиях нормоксии ($n=14$ в каждой группе)

Показатели	Контроль ($n=14$)	Диклофенак ($n=14$)	ИЛ-1 β ($n=14$)	ИЛ-1 β +Диклоф енак ($n=14$)
ДО, мл	$0,9 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,1^*$	$1,0 \pm 0,1$
ЧД, мин ⁻¹	80 ± 4	82 ± 3	93 ± 2	82 ± 3
МОД, мл/мин	76 ± 3	76 ± 2	$214 \pm 6^*$	78 ± 4
ВГД, см вод.ст.	$0,5 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1$	$0,4 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1$
SpO ₂ , %	96 ± 2	97 ± 1	$88 \pm 3^*$	97 ± 1

Примечания: в таблице приводятся среднее арифметическое и ошибка среднего ($M \pm SE$).

*) - $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

При нарастающей гипоксии характер динамики регистрируемых показателей при сочетанном действии ИЛ-1 β и диклофенака соответствовал динамике, наблюдаемой в контрольной серии экспериментов (рис. 6.1.1, 6.1.2, 6.1.3). Влияние диклофенака устраняло эффекты, вызванные ИЛ-1 β . Достоверных различий в изменении параметров внешнего дыхания при нарастающей гипоксии у крыс с сочетанным введением ДФ и ИЛ-1 β по сравнению с контрольными животными не наблюдалось. Апноэ регистрировалось при той же степени гипоксии, что и в контрольной серии.

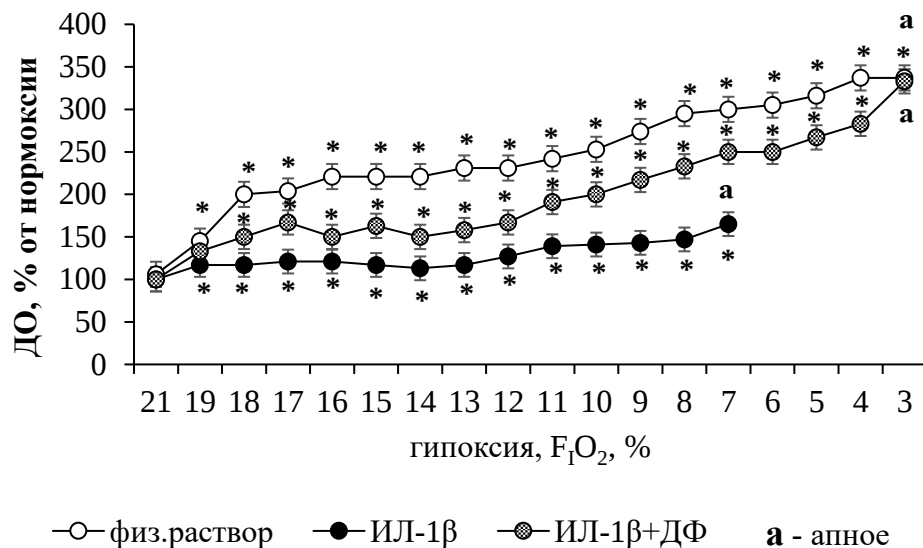


Рисунок 6.1.1. Динамика дыхательного объема (ДО) у крыс при введении ИЛ-1 β + ДФ в условиях прогрессивно нарастающей гипоксии (в % от контроля). По оси абсцисс – содержание кислорода во вдыхаемой газовой смеси ($F_{I}O_2$ %). По оси ординат – дыхательный объем в % от нормоксии. *) - $p < 0,05$ по сравнению с нормоксией. ($n=14$ в каждой группе).

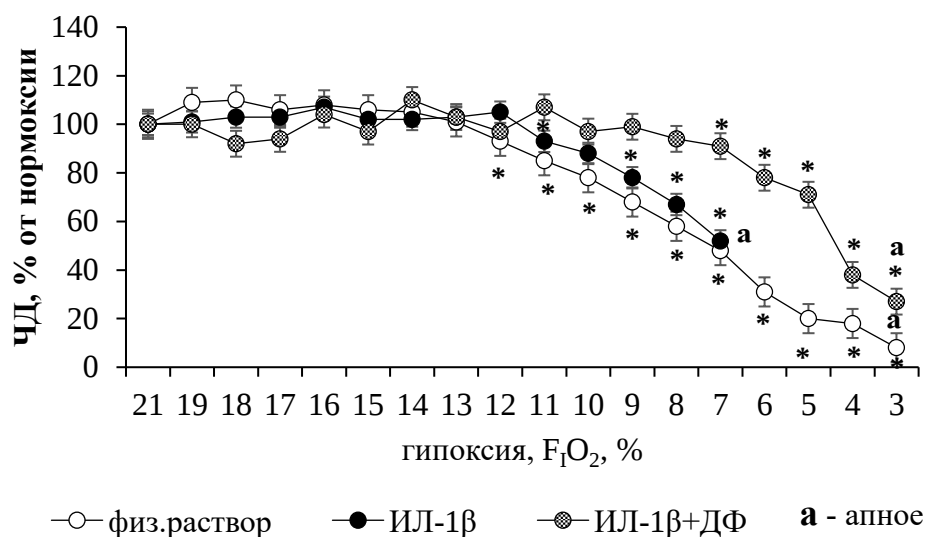


Рисунок 6.1.2. Динамика частоты дыхания у крыс при введении ИЛ-1 β + ДФ в условиях прогрессивно нарастающей гипоксии (в % от контроля).
 По оси абсцисс – содержание кислорода во вдыхаемой газовой смеси ($F_{I}O_2$ %).
 По оси ординат – частота дыхания в % от нормоксии.
 *) - $p < 0,05$ по сравнению с нормоксией. (n=14 в каждой группе).

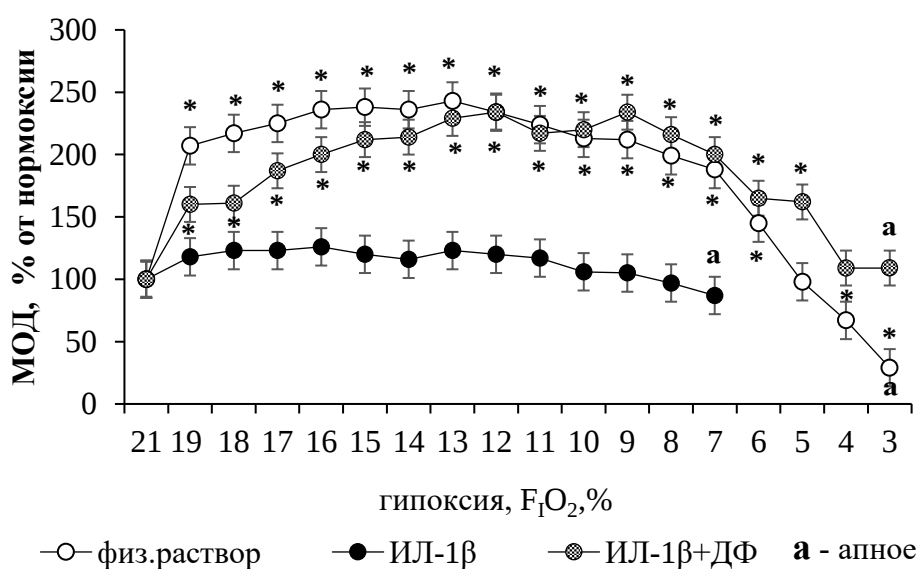


Рисунок 6.1.3. Динамика минутного объема дыхания у крыс при введении ИЛ-1 β + ДФ в условиях прогрессивно нарастающей гипоксии (в % от контроля).
 По оси абсцисс – содержание кислорода во вдыхаемой газовой смеси ($F_{I}O_2$ %).
 По оси ординат – минутный объем дыхания в % от нормоксии.
 *) - $p < 0,05$ по сравнению с нормоксией. (n=14 в каждой группе).

Сравнительная оценка реакций исследованных параметров у разных групп животных проводилась при одинаковом уровне гипоксической

стимуляции ($F_{I}O_2$ 10%). Как показано на рис.6.1.3 прирост минутного объема дыхания при данном уровне гипоксии у крыс контрольной группы составлял $113 \pm 3\%$ по сравнению с дыханием воздухом ($p < 0,05$). Введение ИЛ-1 β угнетало вентиляционную реакцию на гипоксию, минутный объем дыхания возрастал всего на $7 \pm 1\%$ ($p < 0,05$). На фоне действия диклофенака влияние ИЛ-1 β ослабевало, угнетение вентиляционной реакции на гипоксию было выражено в меньшей степени: минутный объем дыхания возрастал на $120 \pm 5\%$ по сравнению с его величиной при дыхании воздухом ($p < 0,05$). Следует отметить, что во всех экспериментальных группах угнетение прироста минутного объема дыхания происходило, прежде всего, за счет уменьшения прироста дыхательного объема. Изменение частотного компонента вентиляционной реакции в группе с введением ИЛ-1 β достоверно не отличалось от контроля. Предварительное введение диклофенака ослабляло влияние ИЛ-1 β : в группе животных с совместным введением этих препаратов снижение прироста дыхательного объема и уменьшение частоты дыхания при гипоксии были достоверно ниже, чем при введении только ИЛ-1 β (рис. 1 А, Б). Предварительное введение диклофенака устраняло влияние ИЛ-1 β на параметры внешнего дыхания. На фоне действия диклофенака влияние ИЛ-1 β ослабевало, угнетение вентиляционной реакции на гипоксию было выражено в меньшей степени

В группе с введением ИЛ-1 β по сравнению с контрольной группой наблюдалось также достоверное снижение прироста величины инспираторных колебаний внутригрудного давления в ответ на гипоксическое воздействие. Так, если в контроле при данной степени гипоксии инспираторные колебания внутригрудного давления возрастали на $140 \pm 23\%$, т.е. более чем в два раза, то при действии ИЛ-1 β прирост снижался до $80 \pm 8\%$. Введение ИЛ-1 β на фоне действия диклофенака не вызывало достоверного уменьшения прироста инспираторных колебаний внутригрудного давления, отражающих силу сокращений инспираторных мышц (рис. 1 Г).

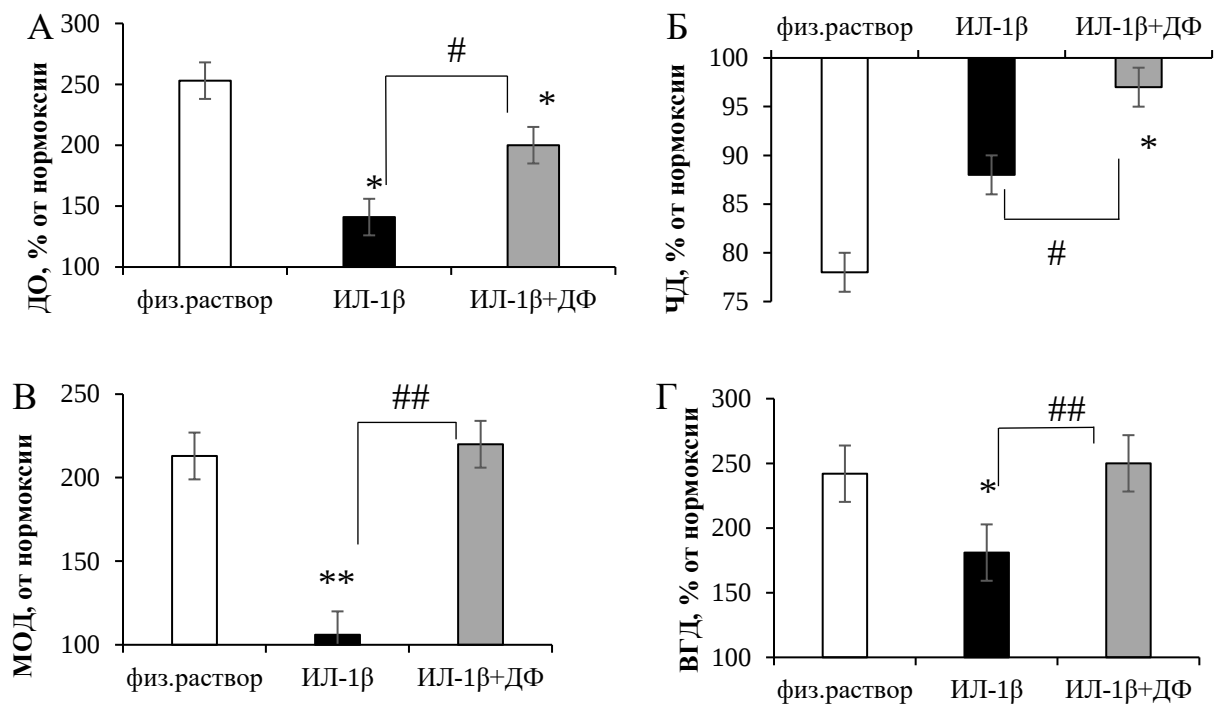


Рисунок 6.1.4. Изменения параметров внешнего дыхания при гипоксии 10% O_2 у крыс контрольной группы (физиологический раствор), с ИЛ-1 β и ИЛ-1 β + ДФ по сравнению с нормоксией. (n=14 в каждой группе).

По оси абсцисс: исследуемые группы;

по оси ординат: А – дыхательный объем (ДО); Б - частота дыхания (ЧД); В - минутный объем дыхания (МОД); Г - внутригрудное давление (ВГД).

За 100% принята нормоксия.

*) - $p < 0,05$; **) - $p < 0,001$ по сравнению с контролем; #) - $p < 0,05$; ##) - $p < 0,001$ между экспериментальными группами.

Экспериментальные данные, характеризующие резистентность к острой гипоксии, показали, что влияние ИЛ-1 β в условиях нарастающей гипоксии в 1,5 раза сокращало продолжительность периода дыхания до точки апноэ по сравнению с контрольной группой. Остановка дыхания происходила при меньшей степени гипоксии: FIO_2 в 2,4 раза превышало соответствующее значение в контрольной группе животных. Длительность апноэ у животных, самостоятельно восстановивших дыхание, имела тенденцию к уменьшению по сравнению с остальными группами. Однако, несмотря на это, в группе с повышенным уровнем ИЛ-1 β спонтанное восстановление дыхания после снятия гипоксической нагрузки наблюдалось только у 50% животных. В группе крыс, которым ИЛ-1 β вводился на фоне действия диклофенака,

достоверных изменений регистрируемых параметров по сравнению с контрольными значениями не наблюдалось, восстановление дыхания происходило у всех животных (табл. 6.1.2).

Таблица 6.1.2.

Параметры гипоксической резистентности у крыс контрольной группы (физиологический раствор), с ИЛ-1 β и ИЛ-1 β +ДФ

Условия эксперимента	"Время жизни", мин	F _I O ₂ ,% в точке апноэ	Длительность апное, с	Выживаемость, %
NaCl	9,2 $\pm$ 0,8	3,4 $\pm$ 0,9	44,2 $\pm$ 1,5	100 $\pm$ 2
ИЛ-1 β	5,9 $\pm$ 0,9*#	8,5 $\pm$ 0,8*#	31,4 $\pm$ 0,3*	50 $\pm$ 1*#
ИЛ-1 β + ДФ	8,5 $\pm$ 0,8	3,5 $\pm$ 0,9	35,7 $\pm$ 1,0	100 $\pm$ 1

Примечания: в таблице приводятся среднее арифметическое и ошибка среднего (M $\pm$ SE).

*) - $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой (физиологический раствор);

#) - $p < 0,05$ по сравнению с ИЛ-1 β + ДФ. (n=14 в каждой группе).

6.2. Влияние ИЛ-1 β на насыщение артериальной крови кислородом в условиях нарастающей острой гипоксии на фоне действия диклофенака.

Как и в предыдущих разделах, нами была проанализирована динамика насыщения крови кислородом в процессе прогрессивного нарастания гипоксии от нормоксии до полного прекращения дыхательных движений. Было установлено, что у контрольных крыс и у животных с введением ИЛ-1 β на фоне действия диклофенака гипоксическое апноэ наступало при одной и той же степени гипоксии (3% O₂ во вдыхаемой газовой смеси). При этом уровень оксигенации в момент апноэ у этих групп животных был значительно выше, чем в группе с повышенным уровнем ИЛ-1 β без предварительного введения диклофенака и составлял соответственно 40 $\pm$ 2%, 60 $\pm$ 4% и 26 $\pm$ 5% (рис. 6.2.1.)

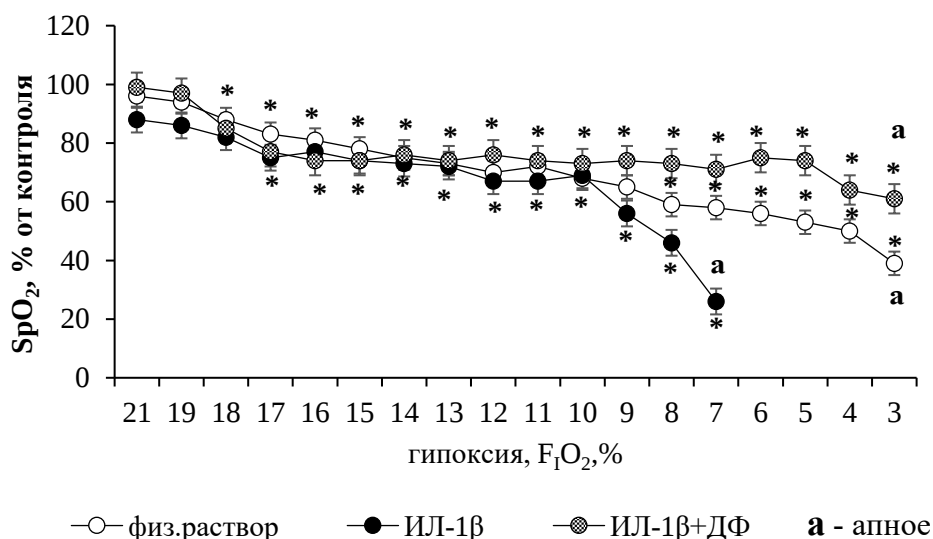


Рисунок 6.2.1. Динамика насыщения артериальной крови кислородом у крыс при введении ИЛ-1 β и ИЛ-1 β +ДФ в условиях прогрессивно нарастающей гипоксии (в % от контроля).

По оси абсцисс – содержание кислорода во вдыхаемой газовой смеси ($F_{I}O_2$ %); по оси ординат – насыщение артериальной крови кислородом в % от величины при нормоксическом дыхании в контрольной группе.

*) - $p < 0,05$ по сравнению с нормоксией.

Сравнительный анализ, проведенный при гипоксической стимуляции на уровне $F_{I}O_2$ 10%, показал, что у всех групп животных наблюдалось снижение насыщения артериальной крови кислородом по сравнению с нормоксией (рис. 6.2.2.). Однако в группе с введением ИЛ-1 β падение сатурации O_2 крови оказалось более выраженным, чем в остальных группах: SpO_2 снижалась до $56 \pm 3\%$. У крыс с предварительным введением диклофенака действие ИЛ-1 β не оказывало дополнительного эффекта: SpO_2 при гипоксической стимуляции снижался до $69 \pm 3\%$, так же, как и в контрольной группе.

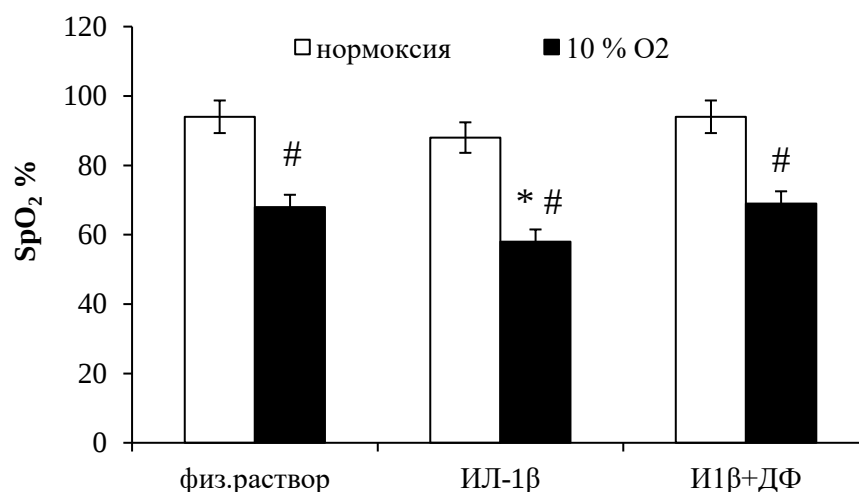


Рисунок 6.2.2. Снижение насыщения артериальной крови кислородом при гипоксии 10% O₂ у крыс контрольной группы (физиологический раствор), с ИЛ-1β и ИЛ-1β + ДФ.

#) - $p < 0,01$ по сравнению с нормоксией; *) - $p < 0,05$ по сравнению с гипоксией в контрольной группе и с ИЛ-1β + ДФ ($n = 14$ в каждой группе).

6.3. Влияние ИЛ-1 β на артериальное давление и частоту сердечных сокращений в условиях нарастающей гипоксии на фоне действия диклофенака.

Результаты, полученные при изучении влияния диклофенака на артериальное давление и частоту сердечных сокращений при нормоксии представлены в табл. 6.3.1, из которой следует, что при ингибировании циклооксигеназной активности повышение системного уровня ИЛ-1β не вызывает существенных сдвигов артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Таблица 6.3.1.

Средние значения артериального давления и частоты сердечных сокращений при введении физиологического раствора, ИЛ-1β и ИЛ-1β+ ДФ при нормоксии ($n=14$ в каждой группе)

Показатели	Контроль (физиологический раствор)	ИЛ-1 β	ИЛ-1 β +ДФ
Среднее артериальное давление, мм рт.ст.	110 $\pm$ 6	68 $\pm$ 10*	100 $\pm$ 19
Частота сердечных сокращений, мин-1	313 $\pm$ 13	326 $\pm$ 15	300 $\pm$ 31

Примечания: в таблице приводятся среднее арифметическое и ошибка среднего ($M \pm SE$).

* - $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой (физиологический раствор).

Динамика изменений САД и ЧСС в ходе нарастания гипоксии представлена на рис. 6.3.1. и 6.3.2. Достоверных различий в динамике этих показателей между контрольной группой животных и группой с сочетанным введением ИЛ-1 β и диклофенака не выявлено.

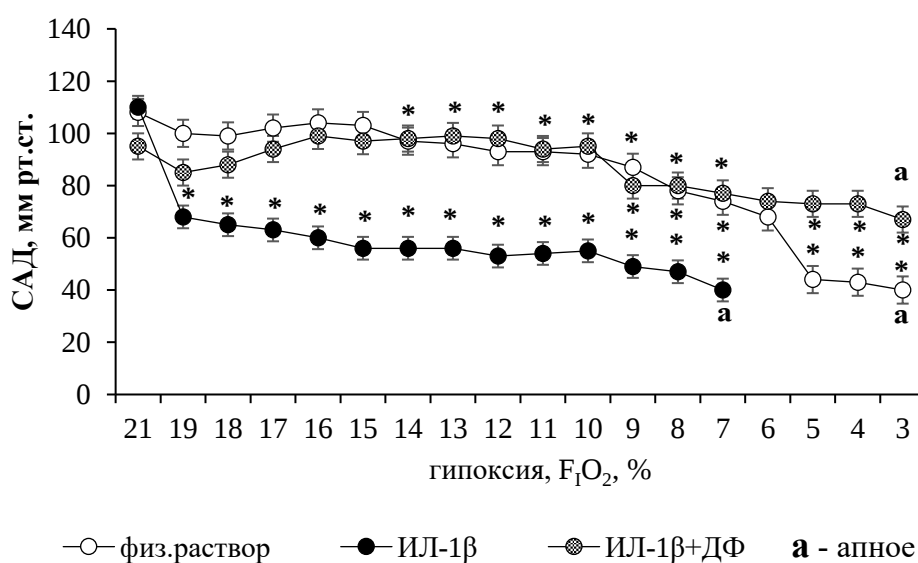


Рисунок 6.3.1. Динамика среднего артериального давления у крыс при введении ИЛ-1 β и ИЛ-1 β +ДФ в условиях прогрессивно нарастающей гипоксии.

По оси абсцисс – содержание кислорода во вдыхаемой газовой смеси (F₁O₂%). По оси ординат – САД в % от нормоксии. (n=14 в каждой группе).

*) - $p < 0,05$ по сравнению с нормоксией.

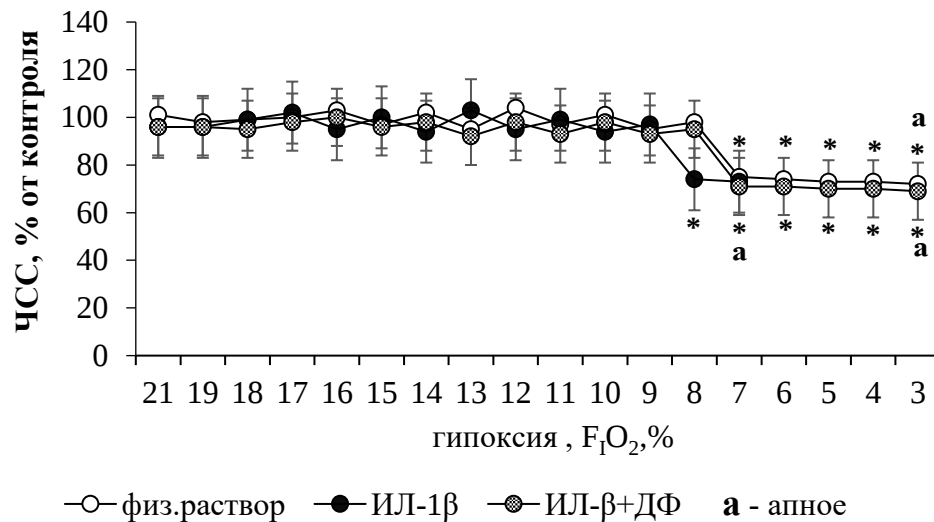


Рисунок 6.3.2. Динамика частоты сердечных сокращений у крыс при введении ИЛ-1 β и ИЛ-1 β +ДФ в условиях прогрессивно нарастающей гипоксии (в % от контроля).

По оси абсцисс – содержание кислорода во вдыхаемой газовой смеси ($F_{I}O_2$ %). По оси ординат – ЧСС в % от нормоксии. (n=14 в каждой группе).

*) - $p < 0,05$ по сравнению с нормоксией.

Сравнительная оценка изменения величин САД и ЧСС при гипоксической стимуляции на уровне $F_{I}O_2$ 10% в группах с введением ИЛ-1 β и ИЛ-1 β в сочетании с диклофенаком показала отсутствие достоверного снижения САД и ЧСС при действии ИЛ-1 β на фоне ингибирования циклооксигеназной активности по сравнению с контрольной группой. У крыс с сочетанным влиянием ИЛ-1 β и ДФ также как и в контрольной группе гипоксическая стимуляция не вызывала достоверного снижения артериального давления. ЧСС в этой группе также не снижалась при данной величине гипоксического воздействия, в отличие от группы с повышенным уровнем только ИЛ-1 β .

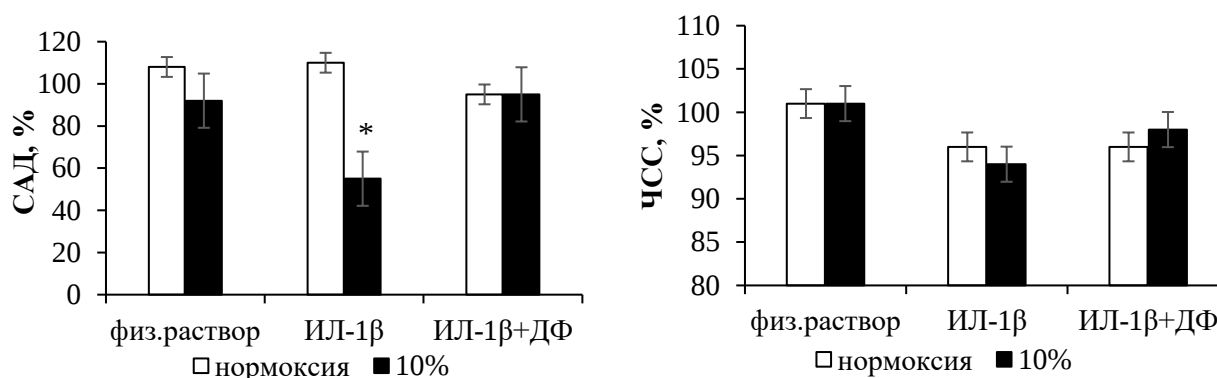


Рисунок 6.3.3. Влияние ИЛ-1 β и ИЛ-1 β +ДФ на артериальное давление и частоту сердечных сокращений при гипоксической стимуляции на уровне 10% O₂.

По оси абсцисс: экспериментальные группы;

по оси ординат: среднее артериальное давление (I), частота сердечных сокращений (II).

*) - $p < 0,05$ - по сравнению с контрольной группой. (n=14 в каждой группе).

6.4. Влияние ИЛ-1 β на резистентность к острой гипоксии при ингибировании циклооксигеназных и NO-зависимых механизмов.

Для выяснения механизмов снижения устойчивости (резистентности) к быстро развивающейся гипоксии при повышении системного уровня ИЛ-1 β было проведено сравнение продолжительности дыхания до полной остановки дыхательных движений (время жизни), фракционное содержание O₂ во вдыхаемой газовой смеси в момент остановки дыхания, длительность гипоксического апноэ, насыщение артериальной крови кислородом (SpO₂%) и способность к спонтанному восстановлению дыхания в четырех экспериментальных группах: в контроле, в группе с повышенным уровнем ИЛ-1 β и в группах с сочетанным введением интерлейкина с L-NAME и с диклофенаком.

В таблице 6.4.1 представлены показатели, характеризующие устойчивость к быстро развивающейся гипоксии в разных экспериментальных группах животных.

Таблица 6.4.1

Показатели гипоксической резистентности у экспериментальных животных (n=14 в каждой группе).

Условия эксперимента	"Время жизни", мин	FIО ₂ в момент апноэ, %	Длительность апноэ, с	Восстановление дыхания, %
Контроль	9±1	3±1	44 ±15	100
ИЛ-1β	6±1*	8±1*	31±3*	50*
Диклофенак+ ИЛ-1β	8±2	3 ±1	35 ±10	100
L-NAME + ИЛ-1β	10±1	7 ±1*	18 ±8*	25*

Примечания: в таблице приводятся среднее арифметическое и ошибка среднего (M±SE).

*) - $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Как показали результаты сравнительного анализа, достоверные отличия всех регистрируемых параметров от контрольных значений наблюдались только в группе с повышенным уровнем ИЛ-1β. На фоне предварительного введения диклофенака ИЛ-1β не вызывал достоверных изменений в показателях устойчивости к гипоксии. Важно отметить, что при этом спонтанное восстановление дыхательных движений при переходе на дыхание воздухом после гипоксического апноэ происходило, как и в контроле, у всех животных. Соответственно и выживаемость животных составляла 100%. При ингибировании NO-синтазной активности основные показатели устойчивости к гипоксии при действии ИЛ-1β не улучшались. Восстанавливалась только продолжительность дыхания до наступления апноэ. При этом выживаемость животных по-прежнему оставалась значительно ниже контрольного уровня. Для количественной оценки показателей гипоксической устойчивости в разных группах животных был введен коэффициент индивидуальной

устойчивости к гипоксии (КИУ), который рассчитывали, как отношение времени жизни до наступления апноэ к концентрации кислорода во вдыхаемой смеси в момент остановки дыхания (ВЖ/ O_2). Расчеты показали, что при повышении системного уровня ИЛ-1 β величина КИУ достоверно снижалась по сравнению с контролем. В группе с предварительным введением диклофенака действие ИЛ-1 β не вызывало снижения КИУ, тогда как в группе с предварительным введением L-NAME величина КИУ была значительно ниже, чем в контроле.

Полученные данные указывают на то, что ингибирование синтеза оксида азота не влияет на изменение величины КИУ при действии ИЛ-1 β , тогда как ингибирование синтеза простагландинов повышает ее до контрольного уровня. Таким образом, основным механизмом, способствующим снижению устойчивости к острой гипоксии на фоне повышенного уровня ИЛ-1 β является повышение синтеза простагландинов.

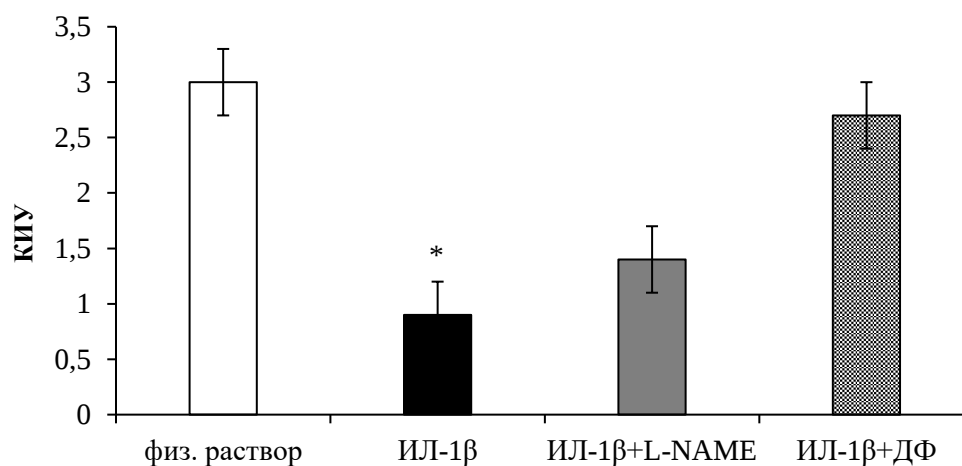


Рисунок 6.4.1. Коэффициент индивидуальной устойчивости к гипоксии (КИУ).

По оси абсцисс – исследуемые группы; контроль, ИЛ-1 β , ИЛ-1 β +ДФ, ИЛ-1 β +L-NAME

По оси ординат – коэффициент индивидуальной устойчивости к гипоксии.

*) - $p < 0,05$ по сравнению с контролем. ($n=14$ в каждой группе).

Обсуждение.

При воспалительных процессах и гипоксии усиливается экспрессия циклооксигеназ ЦОГ-1 и ЦОГ-2 – ферментов, которые катализируют превращение арахидоновой кислоты в простагландины (Каратеев, Алейникова, 2016) и являясь вторичными мессенджерами могут оказывать влияние на минутную вентиляцию легких. Анализ результатов, полученных в этом разделе, показал, что при гипоксическом воздействии угнетение синтеза простагландинов, уменьшает воздействие ИЛ-1 β на компенсаторное увеличение легочной вентиляции. При 10% гипоксии влияние ИЛ-1 β приводило к нарастанию вентиляции легких всего на 7% по сравнению с контролем, в то время как в группе с ИЛ-1 β +ДФ происходило повышение значений вентиляции легких на 120% по сравнению с контролем. Представленные нами данные подтверждают мнение, что влияние ИЛ-1 β на дыхательную систему обусловлены усиленным синтезом ЦОГ.

Некоторые авторы считают, что компенсаторное увеличение легочной вентиляции на гипоксию вызвано рефлекторной стимуляцией с каротидных и аортальных хеморецепторов (Lopez-Barneo, 2016; Semenza et al., 2018). Мы предполагаем, что угнетение компенсаторного увеличения легочной вентиляции на повышение ИЛ-1 β могло происходить в результате нарушения функции синокаротидных хеморецепторов (Донина, Баранова, Александрова, 2020). Согласно существующим сведениям, провоспалительные цитокины – ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α изменяют активность хеморецепторов в результате их воздействия на сенсорные клетки каротидного тела (Porzionato et al., 2013). К тому же, стимуляция цитокинами синусного нерва, одновременно снижает чувствительность гломусных клеток к дефициту кислорода (Gauda et al., 2013). Было показано, что применение противовоспалительных препаратов (ибупрофена или дексаметазона) блокировало транспорт иммунных клеток, подавляло, индуцированную гипоксией экспрессию цитокинов в области каротидного тела и восстанавливало чувствительность хеморецепторов (Liu et al., 2009). Эти результаты свидетельствуют, что регуляция дыхания на

периферическом уровне осуществляется при участии нейроиммунных влияний, по всей-вероятности, нарушающие функцию гломусных клеток I типа каротидного тела, хемочувствительных афферентных нейронов (Powell, 2007).

На основе полученных результатов можно предположить, что усиление синтеза простагландинов при повышении ИЛ-1 β влияет на реактивность нервных сетей, регулирующих респираторную функцию, изменяя тонус инспираторных нейронов. Это приводит к изменению паттерна дыхания, угнетению вентиляторной реакции на гипоксию, сокращает длительность дыхания до апноэ и увеличивает смертность животных в постгипоксическом периоде.

Полученные в настоящей работе данные показывают также, что блокирование циклооксигеназной активности увеличивает длительность периода гипоксического воздействия до остановки дыхания. Коэффициент индивидуальной устойчивости к гипоксии соответствует контрольным значениям, увеличивается выживаемость животных при действии ИЛ-1 β . Результаты наших экспериментов наиболее близко сопоставимы с данными, полученными при изучении синдрома внезапной детской смертности у недоношенных младенцев с воспалительными процессами (Olsson et.al., 2003; Hofstetter et al., 2007; Herlenius, 2011; Popa, 2011). Однако эти эксперименты были проведены на новорожденных крысах, у которых регуляторные механизмы еще не полностью сформированы. Кроме того, нарастающая гипоксия создавалась аноксическим воздействием – продувкой камеры азотом. Нарастающая гипоксия, используемая в настоящем исследовании, выполненном на взрослых крысах, на фоне повышенного уровня ИЛ-1 β наиболее полно моделирует состояние острой дыхательной недостаточности с сопутствующей гипоксемией. В целом полученные нами данные показывают, что цитокинемия лежит в основе развития критических состояний, приводящих к летальному исходу вследствие остановки дыхания. Активация циклооксигеназных путей при действии провоспалительных цитокинов,

может быть, одним из основных механизмов, опосредующих их влияние на респираторную функцию и резистентность к нарастающей гипоксии.

Выводы:

1. Основным механизмом, способствующим снижению устойчивости к острой быстро нарастающей гипоксии при повышении системного уровня ИЛ-1 β является повышение синтеза простагландинов.
2. Ингибирование циклооксигеназной активности устраняет влияние ИЛ-1 β на параметры внешнего дыхания при нормоксии и ослабляет угнетающее влияние ИЛ-1 β на рефлекторное усиление вентиляции легких при гипоксии.
3. При ингибировании циклооксигеназной активности повышение системного уровня ИЛ-1 β не вызывает существенных сдвигов артериального давления и частоты сердечных сокращений.
4. Повышение системного уровня ИЛ-1 β на фоне ингибирования циклооксигеназной активности не влияет на снижение сатурации артериальной крови при нарастающей гипоксии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогрессивно нарастающая нормобарическая гипоксия, которая создавалась в наших экспериментах при помощи метода возвратного дыхания, приводит к сложным и многообразным приспособительным реакциям кардиореспираторной системы. По мере развития острого гипоксического состояния наблюдались последовательно развивающиеся фазы ответной реакции кардиореспираторной системы: увеличение вентиляции легких на фоне стабильного артериального давления, уменьшение частоты дыхания и снижение вентиляции на фоне уменьшения артериального давления, терминальный тип дыхания типа гаспинг, переходящий в апноэ. Как было показано, эта реакция характеризуется регулярным воспроизведением, поэтому может применяться в качестве модели гипоксического апноэ для исследования возможного модулирующего действия физиологически активных веществ на функциональное состояние дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Результаты исследования, проведенного нами в условиях моделирования гипоксического апноэ, указывают на то, что повышение системного уровня провоспалительных цитокинов, и, в частности, интерлейкина-1 β , усугубляет негативное воздействие острой нарастающей гипоксии на кардиореспираторную систему. При этом снижение устойчивости организма к острой гипоксии проявляется в угнетении вентиляторной реакции на гипоксию, интенсивным снижением среднего артериального давления, ухудшением сатурации, остановке дыхания (апноэ) при меньшей степени гипоксии, в затруднении спонтанного восстановления дыхания и снижении выживаемости после гипоксического апноэ.

Важно отметить, что инспираторное окклюзионное давление - параметр, отображающий сократительные свойства инспираторных мышц даже при дыхании газовой смесью, содержащей только 6 % O₂, оставался выше значений, наблюдаемых при дыхании воздухом. Этот факт подчеркивает, что в условиях быстро развивающейся острой гипоксии не происходит снижения

работы дыхательных мышц, т.е. эпизоды апноэ не были вызваны повреждением сократительного процесса в мышечных волокнах диафрагмы и в других дыхательных мышцах. Из этого следует, что остановка дыхания наступала вследствие угнетения центральных механизмов регуляции дыхания и в основном из-за снижения активности структур дыхательного центра, генерирующих частоту дыхания.

Полученные данные позволяют предположить, что нейроны вентрального отдела дыхательного центра обладают большей чувствительностью к дефициту кислорода, т.к. падение легочной вентиляции при нарастающей гипоксии было вызвано не в результате снижения объема дыхания, а главным образом из-за урежения дыхательных движений.

По известным данным все нейроны дыхательного центра не только взаимосвязаны, но и осуществляют автоматическую регуляцию дыхания, однако регуляция частоты дыхания обеспечивается прежде всего нейронами вентрального отдела, тогда как нейроны дорсальной респираторной группы формируют центральную инспираторную активность и регулируют глубину дыхания, но практически не принимают участия в регуляции частоты дыхания (Bianchi, et al., 1995; Инюшкин, 2001). О нарушении работы генератора дыхательного ритма в результате ухудшения оксигенации крови, вызванного дыханием гипоксической газовой смесью, свидетельствовал и переход на терминальный тип дыхания - гаспинг. Предполагается, что при углублении гипоксии, вызывающей нарушение работы синаптических механизмов, необходимых для генерации нормального паттерна дыхания, в течение некоторого времени еще сохраняются пейсмекерные свойства дыхательных нейронов, проявляющиеся в виде гаспинга, который заканчивается остановкой дыхания (Сафонов, 2004).

Следует также заметить, что нарушение ритма дыхания и терминальная экспираторная пауза, переходящая в апноэ, возникали на фоне существенного снижения артериального давления. Как известно, сердечно-сосудистые реакции на гипоксию имеют существенные различия у разных видов

животных и в разных экспериментальных условиях (Daly, 1983), они зависят также от степени гипоксии и используемого анестетика (Korner et al., 1968). В применяемой нами модели острой нарастающей гипоксии резкое падение АД наблюдалось при снижении содержания кислорода в дыхательной смеси до 8 % и ниже. Причиной этого могло быть как прямое угнетающее влияние гипоксии на вазомоторный центр и центральные механизмы регуляции кровообращения, так и уменьшение симпатического влияния на сосуды и вазодилатация, происходящая в результате прямого влияния гипоксии на стенки сосудов. По-видимому, в нашем исследовании при нарастающей гипоксии в наибольшей степени был выражен прямой вазодилататорный эффект. По известным данным значительная вазодилатация развивается в том случае, когда PO_2 в артериальной крови падает ниже 40 мм рт. ст., т. е. при содержании O_2 во вдыхаемой газовой смеси не выше 5-6 % (Daugherty et al., 1967; Heistad et al., 1980). Именно при такой степени гипоксии во вдыхаемом воздухе мы наблюдали максимальное снижение артериального давления. Весьма вероятно, что падение артериального давления могло сопровождаться расстройством микроциркуляции мозга и кислородным голоданием нейронов, в том числе и в тех морфологических структурах, где происходит взаимодействие дыхательной и сердечно-сосудистой системы на центральном уровне.

Анализируя причины более раннего возникновения апноэ у животных с повышенным уровнем ИЛ-1 β , следует отметить, что одинаковая степень снижения концентрации кислорода в дыхательной смеси вызывала более значимое снижение степени насыщения крови кислородом у животных экспериментальной группы по сравнению с контрольной группой. Возможно, именно этот факт являлся основной причиной апноэ при меньшей степени гипоксии, после введения экспериментальным животным ИЛ-1 β .

Однако наши последующие эксперименты показали, что гипотензия и ухудшение сатурации крови не являлось основным фактором, определяющим снижение резистентности к гипоксии у группы с повышенным системным

уровнем ИЛ-1 β . Восстановление величины артериального давления до контрольного уровня и улучшение насыщения крови кислородом при ингибировании синтеза NOS не снижало процент летальности в группе животных с повышенным уровнем ИЛ-1 β , не повышало вентиляционную реакцию на гипоксию и коэффициент индивидуальной устойчивости к гипоксии (КИУ). Вместе с тем, обнаруженный факт резкого снижения артериального давления при действии ИЛ-1 β в условиях нормоксии и увеличение до уровня контрольных значений при ингибировании NOS указывает на то, что NO имеет важное значение в формировании реакций сердечно-сосудистой системы при гиперцитокинемии.

Исходя из полученных нами результатов можно допустить, что в основе механизма, снижающего устойчивость к нарастающей гипоксии на фоне повышения ИЛ-1 β , является усиление синтеза циклооксигеназ. Нами было показано, что подавление активности ЦОГ, приводящее к снижению синтеза простагландинов, ослабляя при этом влияние ИЛ-1 β на компенсаторное увеличение вентиляции легких на острое гипоксическое воздействие. Было установлено, что влияние ИЛ-1 β при гипоксии 10% вызывало прирост минутного объема дыхания всего лишь на 7% в отличие от контроля, где этот прирост соответствовал 113%, а у крыс при совместном действии ИЛ-1 β с диклофенаком отмечалось восстановление прироста минутного объема дыхания при таком же гипоксическом воздействии до 120% от контроля. Результаты проведенного исследования указывают также на то, что ингибирование ЦОГ увеличивает продолжительность дыхания при нарастающей гипоксии до остановки дыхания. Коэффициент индивидуальной устойчивости к гипоксии и процент выживаемости животных при этом соответствуют контрольному уровню. Кроме того, на фоне ослабленного синтеза простагландинов повышение системного уровня ИЛ-1 β не приводит к значимым сдвигам артериального давления и частоты сердечных сокращений, а также дополнительного снижения сатурации при нарастающей гипоксии. Это свидетельствует об участии простагландинов в модуляции не только

функции системы внешнего дыхания, но сердечно-сосудистой системы при острой степени гипоксии, развивающейся на фоне гиперцитокинемии.

Следовательно, результаты проведенного исследования свидетельствуют, что сочетанное влияние острой нарастающей гипоксии и цитокинемии на дыхательную и сердечно-сосудистую систему, вызывающее гипоксическое апноэ, вызвано повышенным синтезом оксида азота и простагландинов. Причем усиленное образование простагландинов, по-видимому, является одним из основных механизмов, определяющих резистентность организма к острой гипоксии в условиях повышенного уровня ИЛ-1 β . Прогрессивное нарастание гипоксии, которое применялось в нашем исследовании, имеет существенное значение в развитии острой дыхательной недостаточности. Учитывая полученные результаты, мы предполагаем, что в патогенезе острой дыхательной недостаточности сочетанное действие острой гипоксии и гиперцитокинемии, так называемого “цитокинового шторма”, может быть одной из существенных причин развития критических состояний, приводящих 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-1 β 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-1 β 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-1 β является активация циклооксигеназных путей.

5. Причиной резкого снижения артериального давления и насыщения крови кислородом при повышении системного уровня ИЛ-1 β 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-1 β .

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанян Н. А. Гипоксические, гипокапнические и гиперкапнические состояния // Н. А. Агаджанян, А. Я. Чижов. - М.: Медицина – 2003. – 96 с.
2. Агаджанян Н. И. Функции организма в условиях гипоксии и гиперкапнии // Н. И. Агаджанян, А. И. Елфимов. - М.: Медицина. – 1986. - 272 с.
3. Александрова Н. П. Изменение объемновременных параметров внешнего дыхания при экзогенном повышении церебрального уровня интерлейкина 1β / Н. П. Александрова, В. А. Меркурьев, Г. А. Данилова // Вестник ТГУ. Серия: Биология и экология. -2009. - Вып. 16. № 37.- С. 7.
4. Балыкин М. В. Влияние прерывистой гипобарической гипоксии на экспрессию Hif-1 α и морфофункциональные изменения в миокарде / М. В. Балыкин, С. А. Сагидова, А. С. Жарков, Е. Д. Айзятулова, Д. А. Павлов, И. В. Антипов // Ульяновский медико-биологический журнал. - 2017. - №2.
5. Балыкин М. В. Гипоксия: системные, органные, молекулярно-клеточные механизмы компенсации и адаптации / М.В. Балыкин, С.А. Сагидова, Е. Д. Айзятулова, И. В. Антипов, А. В. Жарков // Ульяновский медико-биологический журнал. - 2016. - №4. - С.12-14.
6. Балыкин М. В. Изменения системной и регионарной гемодинамики при интенсивной мышечной деятельности (Экспериментальное исследование) / М. В. Балыкин, Х. Д. Каркобатов, Ю. Х.-М. Шидаков, И. В. Антипов // Человек. Спорт. Медицина. – 2019. - Т.19, №.3. - С. 46–56.
7. Баранов В. М. Физиологический анализ возможных причин гипоксемии в невесомости / В. М. Баранов // Физиология человека. - 2011. - Т.37, №4. - С.1-7.
8. Баранова Е.В. Резистивность наркотизированных крыс к прогрессирующей нормобарической гипоксии / Е. В. Баранова, В. А. Килимник, Ж. А. Донина // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2015. - № 2. - С. 96-100.
9. Баранова Е.В. Влияние провоспалительного цитокина ИЛ-1 β на центральные и периферические механизмы регуляции дыхания на фоне тяжелой гипоксии / Е. В. Баранова // Медицинский академический журнал. Спецвыпуск. - 2019. - Т. 19. - № 1S. - С. 15-16.
10. Благинин А. А. Гипоксическая тренировка как метод коррекции пограничных функциональных состояний организма операторов сложных эргатических систем / А. А. Благинин, И. И. Жильцова, Г. Ф. Михеева // – Нижневарт. гос. ун-та. - 2015. – С. 106.

11. Борисова Т. В. Особенности цитокинового профиля, фенотипа и фагоцитарной активности нейтрофилов крови больных бронхиальной астмой в период обострения / Т. В. Борисова, С. И. Сокуренок, А. В. Караулов // Клиническая практика. - 2013. - № 3. - С.11-19.
12. Бочаров М. И. Реакция гемодинамики человека на разные по величине гипоксические воздействия / М. И. Бочаров // Ульяновский медико-биологический журнал. - 2012. - №3. - С.138—145.
13. Бреслав И. С. Дыхание и работоспособность человека в горных условиях / И.С. Бреслав, А. С. Иванов // Алма-Ата. Гылым. - 1990. - С.184.
14. Бреслав И. С. Паттерны дыхания: Физиология, экстремальные состояния, патология / И.С. Бреслав // Л. Наука. - 1984. – С. 2008.
15. Бреслав И. С. Регуляция дыхания / И. С. Бреслав, В. Д. Глебовский // Ленинград. – 1981. – С. 280.
16. Бреслав И. С. Дыхание: висцеральный и поведенческий аспекты/ И. С. Бреслав, А. Д. Ноздрачев // СПб. –2005. – С. 287.
17. Бреслав И.С. Центральная и периферическая хеморецепция системы дыхания / И. С. Бреслав, В.Ф. Пятин // Физиология дыхания. СПб - 1994. - С. 416-472.
18. Ван Лир Э. Гипоксия / Э. Ван Лир, К. Стикней // - М.: Медицина, 1967. – 368 с.
19. Вётош А. Н. Физиологические характеристики организма крыс породы Wistar в условиях нарастающего гипоксического стимула. / А. Н. Вётош, О. С. Алексеева // Патогенез. – 2011. – 9 (3). - С. 23.
20. Габдрахманов Р. Ш. Центральные механизмы взаимодействия дыхательной и сердечно-сосудистой системы / Р. Ш. Габдрахманов, Ю. М. Попов, Н. А. Гордиевская // Функциональная организация дыхательного центра и его связи с другими системами. - Куйбышев, - 1990.
21. Галактионов В.Г. Иммунология: Учебник. М.: МГУ. - 1998. - 480 с.
22. Гейманс К. Дыхательный центр / К. Гейманс, Д. Кордые // В пер. и под ред. Б. Д. Кравчинского. – Москва, Ленинград: Медгиз, Ленингр. отделение. - 1940. - 200 с.
23. Гордиевская Н. А. Возможные механизмы взаимодействия дыхательного и сердечно-сосудистого центров: Физиология вегетативной нервной системы / Н. А. Гордиевская, В. Ф. Молчатская // Куйбышев. - 1988. - С.38.
24. Гришин О. В. Реакции внешнего дыхания и интенсивность энергетического обмена у неадаптированных к гипоксии людей в условиях нарастающей гипоксии / О. В. Гришин, С. В. Басалаева, Н. В. Устюжанинова, Н. Д. Уманцева, С.Н. Гладырь // Бюлл. Физиологии и патологии дыхания. - 2014. - Вып.51. - С.8-14

25. Гусев Е. Ю. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса / Е. Ю. Гусев, В. А. Черешнев, Л. Н. Юрченко // Цитокины и воспаление. - 2007. - Т.6. - №4. - С. 9-21.
26. Давыдов В. Г. Физическая работоспособность после курса интервальных гипоксических тренировок / В. Г. Давыдов А. В. Дергунов, В. Н. Цыган, А. В. Апчел, В. И. Ионцев, Ю. Н. Королев, Е. А. Дергачева // Вестник Российской военно-мед. академии. - 2013. - Т.3. - №43. - С.99-101.
27. Данилова Г. А. Влияние интерлейкина-1 β на вентиляторную чувствительность к гиперкапнии / Г. А. Данилова, Н. П. Александрова // Вестник Тверского Государственного Университета. Серия «Биология и экология». - 2011. - Вып. 23. №20. - С. 29-36.
28. Донина Ж. А. Межсистемные соотношения дыхания и гемодинамики в начальном периоде постуральных воздействий / Ж. А. Донина, И. Н. Лаврова, В. М. Баранов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т.155. - № 3. – С. 271-275.
29. Донина Ж.А. Сопряженные реакции дыхания и гемодинамики наркотизированных крыс на прогрессирующую острую нормобарическую гипоксию / Ж.А. Донина, Е.В. Баранова, Н.П. Александрова // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2015. -Т.101. - № 10. – С. 1169-1180.
30. Донина Ж.А. Влияние провоспалительного цитокина интерлейкина 1- β на резистентность организма к острой гипоксии / Ж.А. Донина, Е.В. Баранова, Н.П. Александрова // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. - 2016. - Т.102. - № 11. - С. 1333-1342.
31. Донина Ж.А. Ингибирование гиперпродукции оксида азота в условиях прогрессивно нарастающей гипоксии на фоне действия ИЛ-1 β снижает выживаемость крыс после острой гипоксии / Ж.А. Донина, Е.В. Баранова, Н.П. Александрова // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. - 2019. – Т. 105. - № 12. - С. 1514–1525.
32. Донина Ж.А. Влияние ингибирования циклооксигеназных путей на резистентность к нарастающей гипоксии у крыс с повышенным уровнем интерлейкина-1 бета / Ж.А. Донина, Е.В. Баранова, Н.П. Александрова // Российский физиологический журн. им. И.М. Сеченова. – 2020. - Т. 106. - № 11. – С. 1400-1411.
33. Иванов К. П. Потребление кислорода и его критическое напряжение для коры головного мозга *in situ* / К. П. Иванов, М. К. Калинина // Физиол. журн. СССР. - 1972. -Т. 58. - №.10. – С. 1469-1475.
34. Инюшкин А. Н. Влияние тиролиберина на мембранный потенциал и спонтанную активность и калиевый А-ток нейронов ядра солитарного тракта / А. Н. Инюшкин // Современные проблемы физиологии вегетативных функций. – Самара, 2001. – С. 17–31.

35. Каратеев А. Е. Эйкозаноиды и воспаление / А. Е. Каратеев, Т. Л. Алейникова // Современная ревматология. – 2016. – Т.10. - №4. – С.73–86.
36. Кетлинский С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. - СПб.: «Фолиант» - 2008. - 552 с.
37. Колчинская А. З. Дыхание при гипоксии. Физиология дыхания. – СПб.: Наука. - 1994. - С.589-619.
38. Колчинская А. З. Интервальная гипоксическая тренировка, эффективность, механизмы действия / под ред. Колчинской. – Киев: Елта. - 2011. -159 с.
39. Колчинская А. З. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте / А. З. Колчинская, Т. Н. Цыганова, Л. А. Остапенко. – М.: Медицина. -2003. – 408 с.
40. Костюк П. Г. Внутриклеточные механизмы гипоксических нарушений функции нервной клетки / П. Г. Костюк, Р. И. Станика, Е. А. Лукьянец // В кн. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и клинические аспекты. Под ред. Лукьяновой Л. Д. - М. - 2004. - С.84-95.
41. Кузнецова В. К. Механика дыхания. В кн.: Руководство по клинической физиологии дыхания. - М.: Наука. - 1980. - с.37-109.
42. Лукьянова Л. Д. О прогностической роли адениннуклеотидного пула при гипоксии. Митохондрии, клетки и активные формы кислорода / Л. Д. Лукьянова, А. М. Дудченко, Г. Н. Чернобаева // Пущино. - 2000. - с. 99-102.
43. Лукьянова Л. Д. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты / Л. Д. Лукьянова, И. Б. Ушаков // - М., Воронеж: Истоки. – 2004. – 584 с.
44. Лукьянова Л. Д. Сигнальные механизмы адаптации к гипоксии и их роль в системной регуляции. Рецепция и внутриклеточная сигнализация / Л. Д. Лукьянова, Ю. И. Кирова, Г. В. Сукоян // Пущино. - 2011. - С.16-23.
45. Малкин В. Б. Острая и хроническая гипоксия. / В. Б. Малкин, Е. Б. Гипперейтер // - М.: Наука - 1977. Т.35. - С. 319.
46. Малкин В. Б. Острая гипоксия. Руководство по физиологии. - М.: Медицина. - 1979. - 100 с.
47. Малышев И. Ю. Стресс, адаптация и оксид азота / И. Ю. Малышев, Е. Б. Манухин // Биохимия. - 1998. - Т.63. - С.992-1006.
48. Маркелова Е. В. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях / Е.В. Маркелова, А. В. Костюшко, В. Е. Красников // Тихоокеанский мед. журнал. – 2008. - №3. - С. 24-29.
49. Мюльберг А. А. Цитокины как медиаторы нейроиммунных взаимодействий / А. А. Мюльберг, Е. В. Гришина // Успехи физиол. наук. - 2006. - Т. 37. - № 1. - С. 18 – 27.

50. Новиков В.С. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника / В.С. Новиков, В. Ю. Шанин, К. Л. Козлов // Руководство для врачей. – СПб.: СпецЛит. - 2000.- 343 с.
51. Ноздрачев А. Д. Анатомия крысы. (Лабораторные животные) / А. Д. Ноздрачев, Е. Л. Поляков // СПб.: Изд. «Лань» – 2001. – 464 с.
52. Попова Л.М. Нарушения дыхания / Л.М. Попова // Руководство по клинической физиологии дыхания - Л., 1980 - С. 316-336.
53. Ройт А. Основы иммунологии. - М.: МИР. - 1991. - 327 с.
54. Самойлов В. О. Гетерогенность хемосенсорных систем / В.О. Самойлов // Л.: Наука. - 1983. - 224 с.
55. Самойлов В. О. Некоторые проблемы каротидной хеморецепции / В.О. Самойлов // Сенсорные системы. Л. - 1977. - С.76-103.
56. Самойлов М. О. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и клинические аспекты / М. О. Самойлов, Д. Г. Семенов, Е. А. Тюлькова [и др.]. Москва. Истоки. – 2004. - С. 96-112.
57. Сафонов В. А. Как дышим, так и живем. М.: Издательство ООО "Национальное обозрение" - 2004. - С. – 135.
58. Сафонов В. А. Нейрофизиология дыхания / В. А. Сафонов, В. Н. Ефимов, А. А. Чумаченко. - Москва: Медицина. - 1980. - 221.
59. Сверчкова В. С. Гипоксия-гиперкапния и функциональные возможности организма. Алма-Ата: Наука. - 1985. - 176 с.
60. Сергиевский М. В. Структура и функциональная организация дыхательного центра / М.В. Сергиевский, Р.Ш. Габдрахманов, А.М. Огородов, В. А. Сафонов, В. Е. Якунин // Новосибирск.: Изд-во НГУ. – 1993. – С. 192.
61. Серебровская Т. В. Опыт использования интервальной гипоксии для предупреждения и лечения заболеваний сердечнососудистой системы / Т. В. Серебровская // Обзор. Кровообиг Та Гемостаз. - 2014. - №1-2. - С.16-33.
62. Сеченов И. М. Избр. произв.: В 2-х т. М. – 1956. - Т.2. - 942 с.
63. Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. - 2004 – Т.3. - №2. – С.16-23.
64. Симбирцев А. С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. - 2002. – Т.1. -№1. – С. 9-17.
65. Симбирцев А. С. Цитокины в лабораторной диагностике. / А. С. Симбирцев, А. А. Тотолян // Инфекционные болезни: новости, мнение, обучение. – 2015. - №2. – С. 82-98.
66. Сороко С. И. Комплексное многопараметрическое исследование системных реакций организма человека при дозированном гипоксическом воздействии / С. И. Сороко, Э. А. Бурых, С. С. Бекшаев, Е.Г. Сергеева // Физиология человека. - 2005. - Т.31. - №5. - С. 88-109.

67. Сосин Д. В. Механизмы формирования острой экзогенной гипоксии и возможности ее фармакологической коррекции антигипоксантами / Д. В. Сосин, О. В. Шалаева, А. В. Евсеев, П. Д. Шабанов // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. - 2015. - Т.13. - С. 3-24.
68. Степаничев М. Ю. Цитокины как нейромодуляторы в центральной нервной системе / М. Ю. Степаничев // *Нейрохимия* - 2005 - Т. 22. - № 1- С. 5.
69. Тихонов М. А. Физиология человека и животных / Под ред. Г. А. Степанского (Внешнее дыхание). М. - 1972. - Т. 9. - С.72-131.
70. Ткаченко В. Л. Принципы регуляции кровообращения / В.Л. Ткаченко, В.А. Левтов // *Регуляция кровообращения*. Л.: Наука. - 1986. - С.5.
71. Тотолян А. А. Клетки иммунной системы. / А. А. Тотолян, И. С. Фрейдлин // *СПб.: Наука*. – 2000. - Т.1-2. – С. 231.
72. Успенский В. И. Внешнее (легочное дыхание) у мелких лабораторных животных в норме и при различных воздействиях на организм / В. И. Успенский, Г. С. Цейтлина // *Современные проблемы дыхания и клиника*. - 1970. – Т.2. - С. 143-145.
73. Ушаков И. Б. Современные аспекты проблемы гипоксии в теории и практике высотной физиологии и авиационной медицине / И. Б. Ушаков, В. М. Усов, М. В. Дворников, И.В. Бухтияров // В кн.: *Проблемы гипоксии*. Под ред. Л. Д. Лукьяновой, И. Б. Ушакова. – М. –2004. – С. 170-200.
74. Фрейдлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунотерапии. *Иммунология*. - 2001. - №5. - С. 4-7.
75. Цыган В. Н. Ответ (реакция) острой фазы. В кн.: *Патофизиология. Клиническая патофизиология* / В.Н. Цыган, О. В. Леонтьев, А. А. Дергунов, Д. В. Костяков // под. ред. проф. В. Н. Цыгана. Санкт-Петербург: СпецЛит. Патофизиология. - 2018.- Т.1 - С.193-204.
76. Черешнев В. А. Иммунология воспаления: роль цитокинов / В. А. Черешнев, Е. Ю. Гусев // *Медицинская иммунология*. - 2001. – Т.3. - №3. – С.361-368.
77. Шурыгин И.А. Мониторинг дыхания: пульсоксиметрия, капнография, оксиметрия. – СПб.: «Невский диалект», М.: «Издательство БИНОМ». - 2000. – С. 301.
78. Agostoni E. Abdominal and thoracic pressures at different lung volumes / E. Agostoni, H. Rahn // *J. Appl. Physiol.* - 1960. – V.15. – P.1087-92.
79. Aleksandrova N. P. Effect of intracerebroventricular injection of interleukin-1beta on the ventilatory response to hyperoxic hypercapnia / N. P. Aleksandrova, G. A. Danilova // *Eur. J. Med. Res.* - 2010. - V. 15. Suppl. II. -P. 3-6.
80. Andrade C. F. Toll-like receptor and cytokine gene expression in the early phase of human lung transplantation / C. F. Andrade, H. Kaneda, S. Der, M.

- Tsang, M. Lodyga, C. C. Dos Santos, S. Keshavjee, M. Liu // *J. Heart Lung Transplant.* – 2006. – V. 25. – P. 1317–23.
81. Andrade D. V. Acute Effects of Systemic Erythropoietin Injections on Carotid Body Chemosensory Activity Following Hypoxic and Hypercapnic Stimulation / D. V. Andrade, R. Itturriaga, F. Jeton, J. Alcayaga, N. Voituron, R. Del Rio // *Adv. Exp. Med. Biol.* - 2018. – V. 1071. - P.95-102.
 82. Antosova M. Physiology of Nitric Oxide in the Respiratory System / M. Antosova, D. Mokra, L. Pepucha, J. Plevkova, T. Buday, M. Sterusky, A. Bencova // *Physiol. Res.* - 2017. – V.66. – N.2. - P.159–172.
 83. Auron P. E. Human and murine interleukin 1 possess sequence and structural similarities / P. E. Auron, L. J. Rosenwasser, K. Matsushima, T. Copeland, C. A. Dinarello, J. J. Oppenheim, A. C. Webb // *J. Mol. Cell. Immunol.* – 1985. – V. 2. – N.3. – P.169-77.
 84. Azkur A. K. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19 / A. K. Azkur, M. Akdis, D. Azkur, M. Sokolowska, W. Van De Veen, M. C. Bruggen, L. O'Mahony, Y. Gao, K. Nadeau, A. C. Akdis // *Allergy.* – 2020. – V. 75. – P. 1564–1581.
 85. Bao G. Acute blood pressure elevation during repetitive hypocapnic and eucapnic hypoxia in rats / G. Bao, P. M. Randhawa, E. C. Fletcher // *J. Appl. Physiol.* – 1997. -V. 82. – N.4. - P. 1071—1078.
 86. Baumgarten G. Load-dependent and -independent regulation of proinflammatory cytokine and cytokine receptor gene expression in the adult mammalian heart / G. Baumgarten, P. Knuefermann, D. Kalra, F. Gao, G. Taffet, L. Michel, P.J. Blackshear, E. Carballo, N. Silvasubramanian, D.L. Mann // *Circulation.* – 2002. - V. 105. - P. 2192–2197.
 87. Behrens E. M. Review: Cytokine storm syndrome: Looking toward the precision medicine era / E. M. Behrens, G. A. Koretzky // *Arthritis & Rheumatology.* – 2017. – V. 69. – N.6. – P. 1135–1143.
 88. Berger A. J. Control of breathing // *Textbook of respiratory physiology.* – Philadelphia. - 2000. - P. 179-197.
 89. Berger M. Facing acute hypoxia: from the mountains to critical care medicine / M. Berger, M. Grocott // *Br. J. Anaesth.* - 2017. – V. 118. – N.3. – P. 283:286.
 90. Bianchi A. L. Central control of breathing in mammals: neuronal circuitry, membrane properties, and neurotransmitters / A. L. Bianchi, M. Denavit-Saubie, J. Champagnat // *Physiol Rev.* – 1995. – V. 75. – N.1. -P.1-45.
 91. Biscoe T. J. Carotid body: structure and function // *Physiol. Rev.* -1971. – V. 51. – N.3. - P.437-95.
 92. Biscoe T. J. Cellular basis of transduction in carotid chemoreceptors / T. J. Biscoe, M. R. Duchon // *Am. J. Physiol.* – 1990. – V.258. – N.6. Pt.1. - P.271-278.
 93. Bizzintino J. Association between human rhinovirus C and severity of acute asthma in children / J. Bizzintino, W-M. Lee, I. A. Laing, F. Vang, T.

- Pappas, G. Zhang, A. C. Martin, S-K. Khoo, D. W. Cox, G. C. Geelhoed, P. C. McMinn, J. Goldblatt, J. E. Gern, P. N. Le Souef // *Eur. Respir. J.* - 2011. – V. 37. – P.1037–1042.
94. Blackwell C. C. Cytokine responses and sudden infant death syndrome: genetic, developmental, and environmental risk factors / C.C. Blackwell, S. M. Moscovis, A. E. Gordon, Al O.M. Madani, S. T. Hall, M. Gleeson, R. J. Scott, J. Roberts-Thomson, D. M. Weir, A. Busuttil // *J. Leukoc. Biol.* – 2005. – V. 78. - N.4. – P.1242–1254.
 95. Blatteis C. M. Pyrogenic signaling via vagal afferents: what stimulates their receptors? / C. M. Blatteis, S. Li // *Auton. Neurosci.* – 2000. – V.85. – P.66–71.
 96. Blatteis C. M. The onset of fever: new insights into its mechanism // *Prog Brain Res.* – 2007. – V. 162. – P.3–14.
 97. Blood-Siegfried J. The role of infection and inflammation in sudden infant death syndrome // *Immunopharmacol Immunotoxicol.* – 2009. – V. 31. – P.516–523.
 98. Borison H. L. Respiration unaffected by anemia in chemodenervated cats / H. L. Borison, J. H. Hurst, L. E. McCarthy // *Respiration.* – 1982. – V.43. – N.1. - P.1-7.
 99. Brunner M. Carotid sinus baroreceptor reflex control of respiration / M. J. Brunner, M. S. Sussman, A. S. Greene, C. H. Kallman, A. A. Shoukas // *Circ. Res.* – 1982. -V. 51. – N.5. - P. 624—636.
 100. Casadevall C. Upregulation of pro-inflammatory cytokines in the intercostal muscles of COPD patients / C. Casadevall, C. Coronell, A. L. Ramírez-Sarmiento, J. Martínez-Llorens, E. Barreiro, M. Orozco-Levi, J. Gea // *Eur. Respir. J.* – 2007. – V.30. – N.4. – P.701-707.
 101. Chugh S. S. Peripheral chemoreflex in chronic heart failure: Friend and foe / S. S. Chugh, T. P. Chua, A. J. S. Coats // *Am. Heart J.* – 1996. – V. 132. - N.4. - P. 900—904.
 102. Chung K. F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* - 2001.-V.18. - P.50-59.
 103. Cinel I. Advances in pathogenesis and management of sepsis / I. Cinel, R.P. Dellinger // *Curr. Opin. Infect. Dis.* - 2007. – V. 20. – N.4. – P. 345-52.
 104. Cohen S. Similarities of T cell function in cell_mediated immunity and antibody production / S. Cohen, P. Bigazzi, T. Yoshida // *Cell. Immunol.* - 1974. - V. 12. - P. 150–159.
 105. Cooper V. L. Interaction of chemoreceptor and baroreceptor reflexes by hypoxia and hypercapnia — a mechanism for promoting hypertension in obstructive sleep apnoea / V. L. Cooper, S. B. Pearson, C. M. Bowker, M. W. Elliott, R. Hainsworth // *J. Physiol.* – 2005. - V. 568. -N. 2. – P. 677-687.
 106. Corne S. Hypoxic respiratory response during acute stable hypocapnia / S. Corne, K. Webster, M. Younes // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* -2003. - V. 167. - P. 1193—1199.

107. Costello J.T. Effects of normobaric hypoxia on oxygen aturation variability / J. T. Costello, A. M. Bhogal, T. B. Williams, R. Bekoe, A. Sabir, M. J. Tipton, J. Corbett, A. R. Mani // *High. Alt. Med. Biol.* - 2020. – 21. – V. – N.1. – P.76-83.
108. Dale-Nagle E. A. Spinal plasticity following intermittent hypoxia: implications for spinal injury / E. A. Dale-Nagle, M. S. Hoffman, P. M. MacFarlane, I. Satriotomo, M. R. Lovett-Barr, S. Vinit, G. S. Mitchell // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2010. – V.1198. – P.252–259.
109. Daly M. de B. Peripheral arterial chemoreceptors and the cardiovascular system. In: H. Acker, R. G. O'Regan (Eds) // *Physiology of the peripheral arterial chemoreceptors.* Amsterdam. Elsevier. - 1983. - P. 325—393.
110. Daly M. Cardiovascular-respiratory reflex interactions between carotid bodies and upper-airway receptors in the monkey / M. Daly, P. I. Korner, J. E. Angell-James, et al. // *Am. J. Physiol.* – 1978. – V. 234. - P. 293—299.
111. Dantzer R. Neural and humoral pathways of communication from the immune system to the brain: parallel or convergent? / R. Dantzer, J. P. Konsman, R. M. Bluthé, K.W. Kelley // *Auton. Neurosci.* – 2000. – V. 85. - N 1-3. – P. 60-65.
112. Daugherty R. M. Effects of generalized hypoxemia and hypercapnia on forelimb vascular resistance / R. M. Daugherty, J. B. Scott, F. J. Haddy // *Am. J. Physiol.* – 1967. – V.213. – N.5. – P. 1111—1114.
113. De Cort S.T. Effect of positive and negative step changes in intrathoracic pressure on left ventricular function in conscious man. / S. T. De Cort, J. A. Innes, A. Guz // *The Journal of Physiology* - 1993. – V.472 – N.1. – P.513-20.
114. Decramer M. COPD as a lung disease with systemic consequences--clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. COPD. / M. Decramer, S. Rennard, T. Troosters, D. Mapel, N. Girdino, D. Mannino, E. Wouters, S. Sethi, C.B. Cooper // *COPD.* - 2008. – V.5. – P. 235–256.
115. Dehnert C. Exaggerated hypoxic pulmonary vasoconstriction without susceptibility to high altitude pulmonary edema / C. Dehnert, D. Mereles, S. Greiner, D. Albers, F. Scheurlen, S. Zugel, T. Bohm, P. Vock, M. Maggiorini, E. Grunig, P. Bartsch // *High Altitude Medicine & Biology.* - 2015. – V. 16. – N.1. - P.11-17.
116. Del Rio R. Carotid body-mediated chemoreflex drive in the setting of low and high output heart failure / R. Del Rio, D. C. Andrade, C. Toledo, H.S. Diaz, C. Lucero, A. Arce-Alvarez, N.J. Marcus, H.D. Schultz // *Scientific reports.* – 2017. - V.7. – N.1. – P.1-10.
117. Dempsey J. A. Exercise and chemoreception / J. A. Dempsey, G. S. Mitchell, C. A. Smith // *Am Rev Respir Dis.* - 1984. – V.129. – N.2. - Pt 2. - P.31-4.
118. Di Filippo M. Neuroinflammation and synaptic plasticity: theoretical basis for a novel, immune-centred, therapeutic approach to neurological disorders

- / M. Di Filippo, P. Sarchielli, B. Picconi, P. Calabresi // Trends. Pharmacol. Sci. - 2008. – V. 29. – P. 402–412.
119. Dinarello C. A. Cytokines as endogenous pyrogens // J. Infect. Dis. -1999 – V.179. - Suppl 2. – P. 294-304.
 120. Dinarello C. A. The IL-1 family and inflammatory diseases // Clin. And Exp. Rheumatol. - 2002. – V. 20. – N.5. - Suppl.27. - P.1-13.
 121. Ek M. Distribution of the EP3 prostaglandin E (2) receptor subtype in the rat brain: relationship to sites of interleukin-1-induced cellular responsiveness / M. Ek, C. Arias, P. Sawchenko, A. Ericsson-Dahlstrand // J. Comp. Neurol. – 2000. – V.428. – N. 1. – P.5–20.
 122. Eltzschig H. K. Hypoxia and inflammation / H. K. Eltzschig, P. Carmeliet // N. Engl. J. Med. – 2011. – V. 364. – N. 7. – P. 656–665.
 123. Emery C. Vasoreactions to acute hypoxia, whole lungs and isolated vessels compared modulation by NO / C. Emery, G. Teng, X. Liu, G. Barer // Respir. Physiol. Neurobiol. – 2003. – V.134. – P. 115–129.
 124. Ericsson A. Type 1 interleukin-1 receptor in the rat brain: distribution, regulation, and relationship to sites of IL-1-induced cellular activation / A. Ericsson, C. Liu, R. Hart, P. E. Sawchenko // J. Comp. Neurol. – 1995. – V. 361. – N. 4. - P. 681–698.
 125. Fernandez R. Lipopolysaccharide-induced carotid body inflammation in cats: functional manifestation, histopathology and involvement of tumor necrosis factor- α / R. Fernandez, S. Gonzales, S. Rey, P. Cortes, K.R. Maisey, E.P. Reyes, C. Larrain, P. Zapata // Exp.Physiol. – 2008. – V. 93. – P. 892-907.
 126. Fukuda Y. Autonomic nerve and cardiovascular responses to changing blood oxygen and carbon dioxide levels in the rat / Y. Fukuda, A. Sato, A. Suzuki, A. Trzebski // J. Auton. Nerv. Syst. - 1989. -V. 28. – N. 1. – P. 61—74.
 127. Gauda E. Inflammation in the carotid body during development and its contribution to apnea of prematurity / E. Gauda, M. Shirahata, A. Mason, L. Pichard, E. Kostuk, R. Chavez-Valdez // Respir. Physiol. Neurobiol. – 2013. – V.185. – N. 1. – P. 120-131.
 128. Gauthier M. Evolving Concepts of Asthma / M. Gauthier, A. Ray, S. Wenzel // Am J Respir. Crit. Care Med. - 2015. – V. 192. – N.6. – P.660–668.
 129. Ge X. Evidence for involvement of the neural pathway containing the peripheral vagus nerve, medullary visceral zone and central amygdaloid nucleus in neuroimmunomodulation / X. Ge, Z. Yang, L. Duan, Z. Rao // Brain Res. – 2001. – V. 914. – P.149–158.
 130. Gonzales G. Arterial chemoreceptors: cellular and molecular mechanisms in the adaptative and homeostatic function of the carotid body / G. Gonzales, A. Rocher, P. Zapata // Rev. Neurol. – 2003. – V. 36. – N.3. – P. 239-54.
 131. Gosselin L. E. Ventilatory dysfunction in mdx mice: impact of tumor necrosis factor-alpha deletion / L. E. Gosselin, J. E. Barkley, M. J. Spencer, K. M. McCormick, G. A. Farkas // Muscle. Nerve. – 2003. – V. 28. – P.336–343.

132. Gozal D. Sleep, sleep disorders and inflammation in children // *Sleep Med.* – 2009. – V.10. – N.1. – P. 12–16.
133. Graff G. R. Cardiorespiratory responses to interleukin-1 beta in adult rats: role of nitric oxide, eicosanoids and glucocorticoids / G. R. Graff, D. Gozal // *Arch. Physiol. Biochem.* - 1999. – V.107. – P. 97.
134. Haase V. H. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors // *Blood Rev.* – 2013. – V.27. – N.1. – P. 41-53.
135. Hamilton C. The oxygen dissociation curve: quantifying the shift / C. Hamilton, B. Steinlechner, E. Gruber, P. Simon, G. Wollenek // *Perfusion.* – 2004. – V. 19. – P. 141–144.
136. Haxhiu M. A. Nitric oxide and ventilatory response to hypoxia / M. A. Haxhiu, C. H. Changch., I. Dreshai, B. Erokwu, N. R. Prabhakar, N. S. Cherniack // *Resp. physiol.* – 1995. – V. 101. – N. 3. – P. 257–266.
137. Heistad D. D. Effect of baroreceptor activity on ventilatory response to chemoreceptor stimulation / D. D. Heistad, F. M. Abboud, A. L. Mark, P. G. Schmid // *J. Appl. Physiol.* – 1975. – V. 39. - P. 411.
138. Heistad D. D. Richards Lecture: Circulatory adjustments to hypoxia / D. D. Heistad, F. M. Abboud, W. Dickinson // *Circulation.* – 1980. – V. 61. -N. 3. - P. 463—470.
139. Helvig-Burgel T. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1): a novel transcription factor in immune reactions / T. Helvig-Burgel, D. P. Stiehl, A. E. Wagner, E. Metzen, W. Jelkmann // *J. Interferon Cytokine Res.* - 2005. – V.25. – N. 6. – P. 297-310.
140. Herlenius E. An inflammatory pathway to apnea and autonomic dysregulation // *Respir. Physiol. Neurobiol.* – 2011. – V.178. – N.3. – P.449–457.
141. Hirakawa H. Effect of carbon dioxide on autonomic cardiovascular responses to systemic hypoxia in conscious rats / H. Hirakawa, T. Nakamura, Y. Hayashida // *Am. J. Physiol.* – 1997. – V. 273. – N. 2. Pt 2. - P. 747—754.
142. Hocker A. D. The impact of inflammation on respiratory plasticity / A. D. Hocker, A. J. Stokes, F. L. Powell, A. G. Huxtable // *Exp. Neurol.* – 2017. – V. 287. – P. 243-253.
143. Hofstetter A. The induced prostaglandin E-2 pathway is a key regulator of the respiratory response to infection and hypoxia in neonates / A. Hofstetter, S. Saha, V. Siljehav, P-J Jakobsson, E. Herlenius // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2007. – V.104. – N.23. – P. 9894–9899.
144. Hulsmann S. Metabolic coupling between glia and neurons is necessary for maintaining respiratory activity in transverse medullary slices of neonatal mouse / S. Hulsmann, Y. Oku, W. Zhang, D. W. Richter // *Eur. J. Neurosci.* – 2000. – V.12. – N.3. – P. 856-62.
145. Huxtable A. G. Systemic inflammation impairs respiratory chemoreflexes and plasticity / A. G. Huxtable, S. Vinit, J. A. Windelborn, S. M. Crader, C.

- H. Guenther, J. J. Watters, G. S. Mitchell // *Respir. Physiol. Neurobiol.* - 2011. – V. 178. – N. 3. – P.482–489.
146. Iturriaga R. Neurotransmission in the carotid body: transmitters and modulators between glomus cells and petrosal ganglion nerve terminals / R. Iturriaga, J. Alcayaga // *Brain Res. Rev.* – 2004. – V.47. - N. 1–3. - P. 46–53.
 147. Jacono F. Lung and brainstem cytokine levels are associated with breathing pattern changes in a rodent model of acute lung injury / F. Jacono, C. Mayer, C. Wilson, T. Dick // *Respir. Physiol. Neurobiol.* - 2011. – V.178. – N.3. – P. 429-438.
 148. Jubran A. Pulse oximetry // *Crit Care.* - 2015 – V.19. – N.1. – P.272.
 149. Koechlin C. Prefaut. Does systemic inflammation trigger local exercise-induced oxidative stress in COPD? / C. Koechlin, A. Couillard, J. P. Cristol, P. Chanez, M. Hayot, D. Le Gallais, C. // *Eur. Respir. J.* – 2004. – V.23. – N.4. – P.538-44.
 150. Komorowski M. Using applied lung physiology to understand COVID-19 patterns / M. Komorowski, S. Aberegg // *Br. J. Anaesth.* – 2020. – V. 125. – P. 250-253.
 151. Kontos H. A. Role of carotid chemoreceptors in circulatory response to hypoxia in dogs / H. A. Kontos, G. W. Vetrovec, D. W. Richardson // *J. Appl. Physiol.* - 1970. – V. 28. – P. 561.
 152. Korner P. I. The effects of chloralose-urethane and sodium pentobarbitone anesthesia on the local and autonomic components of the circulatory response to arterial hypoxia / P. I. Korner, G. Langsford, D. Starr, J. B. Uther, W. Ward, S. W. White // *J. Physiol. (Lond.)*. – 1968. – V. 199. – P. 283- 302.
 153. Kumar P. Prabhakar N.R. Peripheral chemoreceptors: function and plasticity of the carotid body / P. Kumar, N.R. Prabhakar // *Compr. Physiol.* - 2012. – V. 2. -N.1. – P. 141-219.
 154. Ladino J. Ventilatory response to hypoxia during endotoxemia in young rats: role of nitric oxide / J. Ladino, E. Bancalari, C. Suguihara // *Pediatr Res.* – 2007. – V. 62. – N. 5. – P.134-138.
 155. Lazovic B. The regulation role of carotid body peripheral chemoreceptors in physiological and pathophysiological conditions / B. Lazovic, M. Z. Svenda, T. Durmic, Z. Stajic, V. Duric, V. Zugic // *Med Pregl.* - 2016. – V. 69. – N.11-12. – P.385-390.
 156. Le Cras T. Nitric oxide production in the hypoxic lung / T. Le Cras, I. McMurtry // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2001. – V. 280. – N.4. – P. 575–582.
 157. Lieske S.P. Reconfiguration of the neural network controlling multiple breathing patterns: eupnea, sighs, and gasps / S. P. Lieske, M. Thoby-Brisson, P. Telgkamo, J. M. Ramierz // *Nat. Neurosci.* - 2000. – V. 3. - P. 600–607.

158. Lindsey Bruce G. Carotid Bodies and the Integrated Cardiorespiratory Response to Hypoxia. / B. G. Lindsey, S. C. Nuding, S. S. Lauren, K. F. Morris Kendall // *Physiology*. – 2018. – V.33. – N.4. – P.281–297.
159. Lipski J. Synaptic action of RP neurons on phrenic motoneurons studied with spike-triggered averaging. / J. Lipski, L. Kubin, J. Jodkowski. // *Brain Res.* - 1983. – 288 – P. 105-118.
160. Liu X. Adaptation to chronic hypoxia involves immune cell invasion and increased expression of inflammatory cytokines in rat carotid body / X. Liu, L. He, L. Stensaas, B. Dinger, S. Fidone // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* – 2009. – V. 296. – P. 158-166.
161. Loeschcke H. H. Central chemosensitivity and the reaction theory // *J. Physiol.* - 1982. – V.332. – P. 1-24.
162. Lopez-Barneo J. Oxygen sensing by the carotid body: mechanisms and role in adaptation to hypoxia / J. Lopez-Barneo, P. Gonzalez-Rodriguez, L. Gao, M.C. Fernandez-Aguera, R. Pardal, P. Ortega-Saenz // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2016. – V.310. - N.8. – C. 629-42.
163. Marcus N. J. Time-dependent adaptation in the in the hemodynamic response to hypoxia / N. J. Marcus, E. B. Olson, C. E. Bird, N. R. Phillips [et all.] // *Respir. Physiol. Neurobiol.* – 2009. – V. 165. - N.1. – P. 90—96.
164. Marshall J. M. Influences on the cardiovascular response to graded levels of systemic hypoxia of the accompanying hypocapnia in the rat / J. M. Marshall, J. D. Metcalfe // *J. Physiol.* – 1989. – V. 410. – P. 381—394.
165. Matuschak G. M. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: pathophysiology and treatment / G. M. Matuschak, A. J. Lechner // *Mo Med.* - 2010. – V. 107. – N. 4. – P. 252-258.
166. McDeigan G. E. The effect of Escherichia coli endotoxin infusion on the ventilatory response to hypoxia in unanesthetized newborn piglets / G. E. McDeigan, J. Ladino, D. Hehre, C. Devia, E. Bancalari, C. Suguihara // *Pediatr Res.* – 2003. – V. 53. – P. 950–955.
167. McDonald V. Multidimensional assessment of older people with asthma and COPD: clinical management and health status / V. McDonald, J. Simpson, I. Higgins, P. Gibson // *Age Ageing.* - 2011. – V. 40. – P. 42–49.
168. McElroy G. S. Mitochondria control acute and chronic responses to hypoxia / G. S. McElroy, N. S. Chandel // *Exp Cell Res.* – 2017. – V. 356. – N.2. – P. 217-222.
169. Milik-Emili J. Ventilation: Regional differences in the lung. New York. 1977. – P. 167-199.
170. Mitchell R. Respiration // *Ann. Rev. Physiol.* - 1970. - V. 32. - P. 415-438.
171. Molkov Y. I. Physiological and pathophysiological interactions between the respiratory central pattern generator and the sympathetic nervous system / Y. I. Molkov, D. B. Zoccal, D. M. Baekey, A. P. Abdala, B. H. Machado, T. E. Dick, J. F. Paton, I. A. Rybak // *Prog. Brain Res.* – 2014. – V. 212. – P. 1—23.

172. Moncada S. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology / S. Moncada, E. Higgs // *Br. J. Pharmacol.* – 2006. – V.147. – N.1. – P. 193–201.
173. Morgan B. J. Quantifying hypoxia-induced chemoreceptor sensitivity in the awake rodent / B. J. Morgan, R. Adrian, M. L. Bates, J. M. Dopp, J. A. Dempsey // *J. Appl. Physiol.* – 2014. – V.117. - P. 816—824.
174. Nadeau S. Effects of circulating tumor necrosis factor on the neuronal activity and expression of the genes encoding the tumor necrosis factor receptors (p55 and p75) in the rat brain: a view from the blood-brain barrier / S. Nadeau, S. Rivest // *Neurosci.* - 1999. – V. 93. – N.4. – P.1449–1464.
175. Nakamura K. Immunohistochemical localization of prostaglandin EP3 receptor in the rat nervous system / K. Nakamura, T. Kaneko, Y. Yamashita, H. Hasegawa, H. Katoh, M. Negishi // *J. Comp. Neurol.* – 2000. – V.421. – N.4. – P.543–569.
176. Neubauer J.A. Invited review: Physiological and pathophysiological responses to intermittent hypoxia // *J. Appl. Physiol.* – 2001. – V. 90. – N. 4. – P.1593-1599.
177. Nguyen-Thi-Dieu T. Study of clinical characteristics and cytokine profiles of asthmatic children with rhinovirus infection during acute asthma exacerbation at national hospital of pediatrics / T. Nguyen-Thi-Dieu, H. Le-Thi-Thu, H. Le-Thi-Minh, A. Pham-Nhat, S. Duong-Quy // *Can. Respir. J.* – 2018. -V. 2018. -P. 8.
178. Ogawa H. Nitric oxide as a retrograde messenger in the nucleus tractus solitarii of rats during hypoxia. / H. Ogawa, A. Mizusawa, Y. Kikuchi, W. Hida, H. Miki, K. Shirato // *J. Physiol. (Lond.).* - 1995. – V.486. – P. 495–504.
179. Olsson A. IL-1 beta depresses respiration and anoxic survival via a prostaglandin-dependent pathway in neonatal rats / A. Olsson, G. Kayhan, H. Lagercrantz, E. Herlenius // *Pediatr. Res.* – 2003. – V. 54. – N.3. – P. 326–331.
180. Ortega-Saenz P. Physiology of the carotid body: From molecules to disease / P. Ortega-Saenz, J. Lopez-Barneo // *Annu Rev Physiol.* - 2020. – V.82. – P.127-149.
181. Ottestad W. Acute hypoxia in a simulated high-altitude airdrop scenario due to oxygen system failure / W. Ottestad, T. Hansen, G. Pradhan, J. Stepanek, L. Hoiseth, J. Kasin // *J. Appl. Physiol.* - 2017. - V. 123. - P. 1443–1450.
182. Pamenter M. E. Time Domains of the Hypoxic Ventilatory Response and Their Molecular Basis / M. E. Pamenter, F. L. Powel // *Compr. Physiol.* – 2016. – V.6. – N.3. – P.1345-85.
183. Petersson J. Gas exchange and ventilation-perfusion relationships in the lung / J. Petersson, R.W. Glenny // *Eur Respir J.* - 2014. – V.44. – N.4. – P.1023-41.

184. Popa D. Ibuprofen blocks time-dependent increase in hypoxic ventilation in rats. *Respir* / D. Popa, Z. Fu, A. Go, F. Powell // *Physiol. Neurobiol.* – 2011. – V.178. – N.3. – P. 381–386.
185. Porzionato A. Inflammatory and immunomodulatory mechanisms in the carotid body / A. Porzionato, V. Macchi, R. De Caro, C. Di Giulio // *Respir. Physiol. Neurobiol.* – 2013. – V.187. – N. 1. – P. 31–40.
186. Porzionato A. The carotid Sinus nerve-structure, function, and clinical implications / A. Porzionato, V. Macchi, C. Stecco, R. De Caro // *Anat. Rec. (Hoboken).* - 2019. – V. 302. – N. 4. – P.575-587.
187. Powell F. L. The influence of chronic hypoxia upon chemoreception // *Respir Physiol Neurobiol.* – 2007. – V. 157. – N.1. - P.154-61.
188. Prakash Y. S. Mitochondrial dysfunction in airway disease / Y.S. Prakash, C. M. Pabelick, G. C. Sieck // *Chest.* - 2017. – V.152. – N.3. -P.618-626.
189. Preas H. L. Effect of endotoxin on ventilation and breath variability: role of cyclooxygenase pathway / H. L. Preas, A. Jubran, R. W. Vandivier, D. Reda, P. J. Godin, S. M. Banks, M. J. Tobin, A. F. Suffredini // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2001. – V.164. – N.4. – P.620-626.
190. Priestle J. P. The three-dimensional structure of interleukin-1 beta / J. P. Priestle, H. P. Schär, M. G. Grütter // *Biochem Soc Trans.* – 1988. – V.16. - N.6. – P. 949-53.
191. Pulgar-Sepulveda R. Carotid Body Type-I Cells Under Chronic Sustained Hypoxia: Focus on Metabolism and Membrane Excitability 2018 / R. Pulgar-Sepulveda, R. Varas, R. Iturriaga, R. Del Rio, F.C. Ortiz // *Front Physiol.* - 2018. – V.19. – N.9. – P.1282.
192. Qin L. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration / L. Qin, X. Wu, M. L. Block, Y. Liu, G. R. Breese, J-S. Hong, D. J. Knapp, F. T. Crews // *Glia.* – 2007. – V.55. – P.453–462.
193. Schnydrig S. Peripheral lipopolysaccharide administration transiently affects expression of brain-derived neurotrophic factor, corticotropin and proopiomelanocortin in mouse brain / S. Schnydrig, L. Korner, S. Landweer, B. Ernst, G. Walker, U. Otten, D. Kunz // *Neurosci Lett.* – 2007. – V. 429. – P.69–73.
194. Schultz H. D. Chemoreflex function in heart failure / H. D. Schultz, S. Y. Sun // *Heart Fail Rev.* – 2000. – V.5. – N.1. – P. 45—56.
195. Semenza G. L. The role of hypoxia-inducible factors in carotid body (patho) physiology / G. L. Semenza, N. R. Prabhakar // *J. Physiol.* – 2018. -V. 596. – N.15. – P.2977-2983.
196. Semenza G. L. Hydroxylation of HIF-1: oxygen sensing at the molecular level / G. L. Semenza // *Physiology.* – 2004. – V.19. – P. 176-182.
197. Semenza G. L. Oxygen sensing, homeostasis, and disease / G. L. Semenza // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – V.365. - N.6. – P.537–547.
198. Semenza G. L. Signal transduction to hypoxia-inducible factor 1 / G. L. Semenza // *Bioch. Pharmacol.* - 2002. – V. 64. – P.993-998.

199. Silva T. M. Hyperadditive ventilatory response arising from interaction between the carotid chemoreflex and the muscle mechanoreflex in healthy humans / T. M. Silva, L. C. Aranda, Paula-Ribiero M., D. M. Oliviera, W. M. Medeiros, L. C. Vianna, L. E. Nery, B. M. Silva // *J. Appl. Physiol.* – 2018. – V.125. – №1. – P. 215-225.
200. Singh A. K. How does peripheral lipopolysaccharide induce gene expression in the brain of rats? / A. K. Singh, Y. Jiang // *Toxicology.* - 2004. 201:197–207.
201. Solsona J. F. Effect of pulse oximetry on clinical practice in the intensive care unit / J. F. Solsona, J. Marrugat, A. Vazquez, G. Masdeu, F. Alvarez, J. Nolla // *Lancet.* - 1993. – V.342. – N.8866. – P.311-312.
202. Somers V. K. Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflex control of sympathetic nerve activity in normal humans / V. K. Somers, A. L. Mark, F. M. Abboud // *J. Clin. Invest.* – 1991. – V. 87. – N.6. – P. 1953—1957.
203. Speck D. F. The effects of microstimulation and microlesions in the ventral and dorsal respiratory group in medulla of cat / D. F. Speck, J. L. Feldman // *J. Neurosci.* – 1982. – V.2. – N.6. – P. 744—757.
204. Stockley R. A. Progression of chronic obstructive pulmonary disease: impact of inflammation, comorbidities and therapeutic intervention. *Curr. Med. Res. Opin.* - 2009. – V.25. – P.1235–1245.
205. Sugimura M. Influence of acute progressive hypoxia on cardiovascular variability in conscious spontaneously hypertensive rats / M. Sugimura, Y. Hirose, H. Hanamoto, K. Okada, A. Boku, Y. Morimoto, K. Taki, H. Niwa // *Auton. Neurosci.* - 2008. – V.141. – N.1—2. – P. 94—103.
206. Sutton E. T. Pulmonary endothelial and epithelial integrity and neutrophil infiltration after endotoxin in interleukin-1 receptor knockout mice / E. T. Sutton, J. Norman, P. S. Rao, L. B. Graham, C. A. Newton, I. S. Richards // *Shock.* - 2000. – V.13. – N.2. – P.117-25.
207. Teeling J. L. Systemic infection and inflammation in acute CNS injury and chronic neurodegeneration: underlying mechanisms / J. L. Teeling, V. H. Perry // *Neuroscience.* - 2009. – 158. – P. 1062–1073.
208. Teppema L. J. The ventilatory response to hypoxia in mammals: mechanisms, measurement, and analysis / L. J. Teppema, A. Dahan // *Physiol Rev.* - 2010. – V.90. – N.2. - P.675-754.
209. Triedman J.K. Blood pressure modulation by central venous pressure and respiration. Buffering effects of the heart rate reflexes / J. K. Triedman, J. P. Saul // *Circulation.* - 1994. – V.89. – N.1. -P.169-79.
210. Trzebski A. Is the central inspiratory activity responsible for pCO₂-dependent drive of the sympathetic discharge? / A. Trzebski, L. Kubin // *J. Auton. Nerv. Syst.* – 1981. – V.3, N2—3. - P. 401- 420.
211. Vassilakopoulos T. Strenuous resistive breathing induces plasma cytokines: role of antioxidants and monocytes / T. Vassilakopoulos, P. Katsaounou, M. Karatza, A. Kollintza, S. Zakynthinos, C. Roussos // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* - 2002.- V.166. – P.1572-1578.

212. Vernooij J. H. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum / J. H. Vernooij, M. Küçükaycan., J. A. Jacobs, N. H. Chavannes, W. A. Buurman, M. A. Dentener, E. F. Wouters // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2002. – V.166. – N.9. – P.1218-24.
213. Vilcek J. Historical review: Cytokines as therapeutics and targets of therapeutics / J. Vilcek, M. Feldmann // *Trends Pharmacol. Sci.* - 2004. -V. 25. - P. 201–209.
214. Wieczorek M. Physiological and behavioral responses to interleukin-1beta and LPS in vagotomized mice / M. Wieczorek, A. H. Swiergiel, H. Pournajafi-Nazarloo, A. J. Dunn // *Physiol. Behav.* - 2005. – V. 85. – P.500–511.
215. Wong M.L. Localization of interleukin-1 beta converting enzyme mRNA in rat brain vasculature: evidence that the genes encoding the interleukin-1 system are constitutively expressed in brain blood vessels / M.L. Wong, P.B. Bongiorno, P. W. Gold, J. Licinio // *Pathophysiol. Implications, Neuroimmunomodulation.* -1995. – V. 2. – N. 3. – P.141–148.
216. Yokoyama T. Serotonin-mediated modulation of hypoxia-induced intracellular calcium responses in glomus cells isolated from rat carotid body / T. Yokoyama, N. Nakamuta, T. Kusakabe, Y. Yamamoto // *Neurosci. Lett.* - 2015. – V.15. – N.597. – P.149-53.
217. Yu A. Temporal, spatial, and oxygen-regulated expression of hypoxia-inducible factor-1 in the lung / A. Yu, M. Frid, L. Shimoda, C. Wiener, K. Stenmark, G. Semenza // *Am. J. Physiol.* – 1998. – V. 275. – P. 818-826.
218. Zera T. The logic of carotid body connectivity to the brain. / T. Zera, D.J.A. Moraes, P da M Silva, P. James, J. P. Fisher, F. R. Julian, J. F. R. Paton // *Physiology (Bethesda).* - 2019. – V.34. – N.4. -P.264-282.
219. Zheng L. Physiologic hypoxia and oxygen homeostasis in the healthy intestine. A Review in the Theme: Cellular Responses to Hypoxia / L. Zheng, C. J. Kelly, S. P. Colgan // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2015. – V.309. – N.6. - P.350-60.
220. Zhou T. Single cell transcriptome analysis of mouse carotid body glomus cells / T. Zhou, M-S. Chein, S. Kaleem, H. Matsunamu // *The Journal of Physiology.* - 2016. – V. 594. – N.15. – P.4225-4251.