

© Коллектив авторов, 2023

УДК 612.285.1

Данилова Г.А., Александров В.Г., Александрова Н.П.

Влияние внутривенного введения провоспалительного цитокина ИЛ-1 β на хеморецепторный контроль дыхания

ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН»,
199034, Санкт-Петербург, Россия, наб. Макарова, д. 6

Введение. Интерлейкин-1бета (ИЛ-1 β) играет ведущую роль в индуцировании цитокинового шторма, являясь ключевым цитокином управляющим развитием провоспалительной активности при повреждении легких. **Цель** исследования – изучение механизмов влияния ИЛ-1 β на хеморецепторный контроль дыхания.

Методика. Исследование проведено на 32 наркотизированных трахеостомированных спонтанно дышащих крысах. Регистрация параметров внешнего дыхания производилась пневмотахографическим методом. Для оценки вентиляционной реакции на гипоксию использовался метод возвратного дыхания. Для оценки влияния ИЛ-1 β на хеморецепторный контроль дыхания производилось сравнительное исследование вентиляционного ответа на гипоксию при повышении содержания ИЛ-1 β в циркуляторном русле и при сочетанном действии ИЛ-1 β и диклофенака – ингибитора циклооксигеназной активности.

Результаты. Показано, что внутривенное введение ИЛ-1 β вызывает статистически значимое снижение вентиляционного ответа на гипоксическую стимуляцию, ослабляя тем самым компенсаторные возможности системы внешнего дыхания. Ингибирование циклооксигеназной активности устраняет влияние ИЛ-1 β на гипоксический вентиляционный ответ.

Заключение. Полученные данные позволяют предполагать, что активация циклооксигеназных путей может быть одним из основных механизмов влияния провоспалительных цитокинов на рефлекторный контроль дыхания.

Ключевые слова: цитокины; интерлейкин-1бета; гипоксия; вентиляция легких; хеморефлекторная регуляция дыхания

Для цитирования: Данилова Г.А., Александров В.Г., Александрова Н.П. Влияние внутривенного введения провоспалительного цитокина ИЛ-1 β на хеморецепторный контроль дыхания. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2023; 67(1): 63-70.

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.01.63-70

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Данилова Г.А., Александрова Н.П.; сбор и обработка материала – Данилова Г.А.; подготовка иллюстративного материала – Данилова Г.А., Александров В.Г.; статистическая обработка материала – Данилова Г.А.; написание текста – Александров В.Г., Александрова Н.П.; редактирование – Александрова Н.П. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

Для корреспонденции: Александрова Нина Павловна, e-mail: aleks@infran.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.12.2022

Принята к печати 26.01.2023

Опубликована 17.03.2023

Danilova G.A., Aleksandrov V.G., Aleksandrova N.P.

Effect of intravenous administration of the proinflammatory cytokine IL-1 β on the chemoreceptor control of respiration

Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences,
Naberezhnaya Makarova 6, St. Petersburg, 199034, Russian Federation

Interleukin-1 beta (IL-1 β) plays a leading role in inducing cytokine storm, since it is the key cytokine that is responsible for the development of the proinflammatory activity in lung injury. **Aim.** To study the mechanisms of the effect of IL-1 β on the chemoreceptor control of respiration. To achieve that, the ventilatory response to hypoxia in the presence of increased blood concentration of IL-1 β was compared with the hypoxic response in the presence of a combination of IL-1 β and diclofenac, an inhibitor of cyclooxygenase activity.

Methods. The study was performed on 32 anesthetized and tracheostomized, spontaneously breathing rats. Respiratory parameters were recorded with a pneumotachograph. To assess the hypoxic ventilatory response, the rebreathing technique was used.

Results. The intravenous administration of IL-1 β induced a significant decrease in the ventilatory response to hypoxic stimulation, thereby weakening the compensatory capabilities of the respiratory system. The inhibition of the cyclooxygenase activity abolished the effect of IL-1 β on the hypoxic ventilatory response.

Conclusion. The study suggests that the activation of the cyclooxygenase pathways is one of the main mechanisms of the effect of proinflammatory cytokines on the reflex control of breathing.

Keywords: cytokines; interleukin-1 beta; hypoxia; lung ventilation; chemoreflex control of breathing

For citation: Danilova G.A., Aleksandrov V.G., Aleksandrova N.P. Influence of intravenous administration of the proinflammatory cytokine IL-1 β on chemoreceptor control of respiration. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2023; 67(1) 63-70. (in Russian)

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.01.63-70

Author's contribution: concept and design of the study – Danilova G.A., Aleksandrova N.P.; collection and processing of material – Danilova G.A.; preparation of illustrative material – Danilova G.A., Aleksandrov V.G.; statistical processing – Danilova G.A.; text writing – Aleksandrov V.G., Aleksandrova N.P.; editing – Aleksandrova N.P. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: *Nina P. Aleksandrova*, Doctor of Biological Sciences, Head of Laboratory of Respiratory Physiology, «Federal State Budgetary Scientific Institution «Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences»», 6, Makarova emb., St. Petersburg, 199034, Russian Federation, e-mail: aleks@infran.ru

Information about the authors:

Danilova G.A., <https://orcid.org/0000-0001-8091-0618>

Aleksandrov V.G., <https://orcid.org/0000-0002-5079-633X>

Aleksandrova N.P., <https://orcid.org/0000-0002-5564-161X>

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Received 15.12.2022

Accepted 26.01.2023

Published 17.03.2023

Введение

В настоящее время в связи возникновением и широким распространением коронавирусной инфекции COVID-19 особую актуальность приобретает исследование молекулярных механизмов влияния гиперцитокинемии, так называемого «цитокинового шторма», на физиологические функции организма. Именно с развитием цитокинового шторма связаны осложнения и летальные случаи этого заболевания [1, 2]. В развитии цитокинового шторма принимают участие цитокины различных семейств: интерлейкины (ИЛ), интерфероны, хемокины, колонии стимулирующие факторы, факторы некроза опухоли (ФНО) [3]. Важно выявить роль каждого из них для разработки таргетной терапии цитокинового шторма. В настоящее время в качестве ключевого провоспалительного цитокина, играющего ведущую роль в индуцировании цитокинового шторма рассматривается ИЛ-1 β [1, 4, 5].

Цитокиновый шторм имеет широкий спектр неблагоприятных последствий, среди которых наиболее тяжелым является острый респираторный дистресс синдром (ОРДС) [2, 6]. В его основе лежит эндотелиальная дисфункция, диффузное и экссудативное повреждение альвеол, вследствие которых резко ухудшается диффузионная способность легких и оксигенация крови, развивается гипоксемия и дыхательная недостаточность [7–9]. Однако, имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют предполагать, что влияние гиперцитокинемии на систему внешнего дыхания

не ограничивается только морфологическими повреждениями легочных структур, но затрагивает также нейрональные, рефлекторные механизмы регуляции дыхания, в которой важная роль принадлежит периферической хеморецепции. Известно, что повышение системного уровня провоспалительных цитокинов вызывает морфологические изменения каротидных тел – периферических артериальных хеморецепторов, участвующих в реализации гипоксического хеморефлекса. Установлено, что гломусные клетки каротидных тел экспрессируют рецепторы цитокинов ФНО- α (TNF-R1 и TNF-R2) и ИЛ-1 β (типа I) [10, 11]. Поэтому логично предположить, что повышение системного уровня этих цитокинов будет влиять на гипоксический хеморефлекс, обеспечивающий компенсаторное увеличение вентиляции легких в ответ на снижение напряжения кислорода в артериальной крови.

Влияние цитокинов на физиологические функции может быть опосредовано несколькими путями: высвобождением простагландинов, норадреналина, рилизинг-фактора, кортикотропина и оксида азота [12, 13]. В отношении влияния цитокинов на периферическую хеморецепцию наиболее вероятным механизмом является активации циклооксигеназных путей, способствующая усилению синтеза простагландинов (PG). Еще в 1974 году было показано, что PGE2 при введении в сонную артерию вызывает дозозависимое снижение активности каротидных хеморецепто-

ров [14]. Тогда как ацетилсалициловая кислота, ингибирующая циклооксигеназную активность, усиливает разряды синусного нерва, передающего афферентную информацию от каротидных тел в дыхательный центр ствола мозга [15]. Вместе с тем, на сегодняшний день по-прежнему имеется очень мало данных о возможной модулирующей роли мессенджеров циклооксигеназы в процессе каротидной хеморецепции.

Цель исследования – изучение влияния повышенного системного уровня ИЛ-1 β на вентиляционную чувствительность к изменению газового состава крови и выявление в этом процессе роли циклооксигеназных механизмов. Для этого производилось сравнительное исследование вентиляционного ответа на гипоксию в обычных условиях, при повышении содержания ИЛ-1 β в циркуляторном русле и при сочетанном действии ИЛ-1 β и диклофенака, ингибитора циклооксигеназной активности.

Методика

Исследование выполнено на 32 наркотизированных трахеостомированных спонтанно дышащих крысах самцах линии Wistar массой 270 ± 20 г (ЦКП Биокolleкция ИФ РАН). Все животные находились под общей анестезией (уретан, 1400 мг/кг интраперитонеально). При работе с животными соблюдались все этические стандарты, соответствующие принципам Базельской декларации и требованиям Комиссии по контролю над содержанием и использованием лабораторных животных при Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН.

Для регистрации скорости инспираторного потока (Винсп), частоты дыхательных движений (ЧД) и дыхательного объема (ДО) использовалась пневмотахографическая методика. К трахеостомической канюле подключалась пневмометрическая трубка MLT-1L (AD Instruments, Австралия), соединенная с пневмотахографом. Минутный объем дыхания (МОД) рассчитывали, как произведение дыхательного объема на частоту дыхания. Парциальное давление кислорода и углекислого газа в конечной порции выдыхаемого воздуха (PE T_{O_2} и PE T_{CO_2}) измерялось с помощью респираторного газоанализатора (Gemini, США).

Животные были разделены на 4 группы, по 8 животных в каждой группе. Животным 1-й группы в хвостовую вену вводили рекомбинантный человеческий ИЛ-1 β (1,5 мкг/кг, ФГУП ГосНИИ ОЧБ ФМБА). Животным 2-й группы за 20 мин до введения ИЛ-1 β производилось внутрибрюшинное введение диклофенака, ингибитора циклооксигеназы (1 мг/кг, Nemofarm). В 3-й группе вводили только диклофенак для выявле-

ния возможного собственного респираторного эффекта диклофенака. Животным 4-й группы вводили внутривенно 0,25 мл физиологического раствора.

Вентиляционную реакцию на гипоксический стимул исследовали классическим методом возвратного дыхания, адаптированным нами к использованию на мелких лабораторных животных. Дыхание производилось в замкнутом контуре, заполненном азотно-гипоксической газовой смесью (15% O $_2$ в азоте). Содержание CO $_2$ в дыхательной смеси не увеличивалось за счет его удаления с помощью адсорбента из выдыхаемого воздуха, поступающего в мешок (объем 50 мл) для возвратного дыхания. При дыхании из мешка происходило постепенное снижение O $_2$ в дыхательной смеси, что приводило к усилению стимуляции периферических хеморецепторов и увеличению легочной вентиляции. Продолжительность проведения пробы с возвратным дыханием составляла 4 мин. Гипоксический вентиляционный ответ оценивался до введения препаратов, а затем на 20-й, 40-й, 60-й и 90-й мин после их введения.

Для статистической обработки экспериментальных данных использовался программный пакет STATISTICA 7.0. Все значения представлены как среднее \pm стандартная ошибка. Для проверки нормальности распределения данных применялись критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Значения до и после введения препаратов оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Установлено, что внутривенное введение ИЛ-1 β оказывает активирующее влияние на систему внешнего дыхания, вызывая увеличение средней скорости инспираторного потока, дыхательного объема и минутного объема дыхания (табл.).

Максимальные изменения в величине этих параметров наблюдались через 40 мин после введения ИЛ-1 β . Существенного увеличения частоты дыхательных движений не наблюдалось, хотя отмечалась тенденция к ее повышению. При проведении 2 контрольных серий экспериментов, с введением физиологического раствора и диклофенака, не было выявлено статистически значимых изменений дыхательных параметров.

Анализ вентиляционного ответа на гипоксию выявил значительное изменение чувствительности дыхательной системы к гипоксической стимуляции при внутривенном введении ИЛ-1 β . Было показано, что после введения ИЛ-1 β уменьшается угол наклона ли-

ний тренда, усредняющих вентиляционные ответы на гипоксическое воздействие (рис. 1, А, В, С). Как и следовало ожидать, при возвратном дыхании гипоксической газовой смесью по мере уменьшения парциального давления O_2 в крови наблюдалось увеличение $V_{инсп}$ и МОД как до введения ИЛ-1 β , так и после его введения. Однако после введения ИЛ-1 β линии тренда становились более пологими, гипоксический прирост вентиляционных параметров замедлялся, что сви-

детельствовало о снижении вентиляционной чувствительности к гипоксии.

Проведение количественных расчетов показало статистически значимое снижение вентиляционного ответа на гипоксическую стимуляцию на фоне действия ИЛ-1 β . Вентиляционная чувствительность к гипоксии также статистически значимо снижалась через 20 мин действия ИЛ-1 β и не восстанавливалась даже через 90 мин после его введения. Максималь-

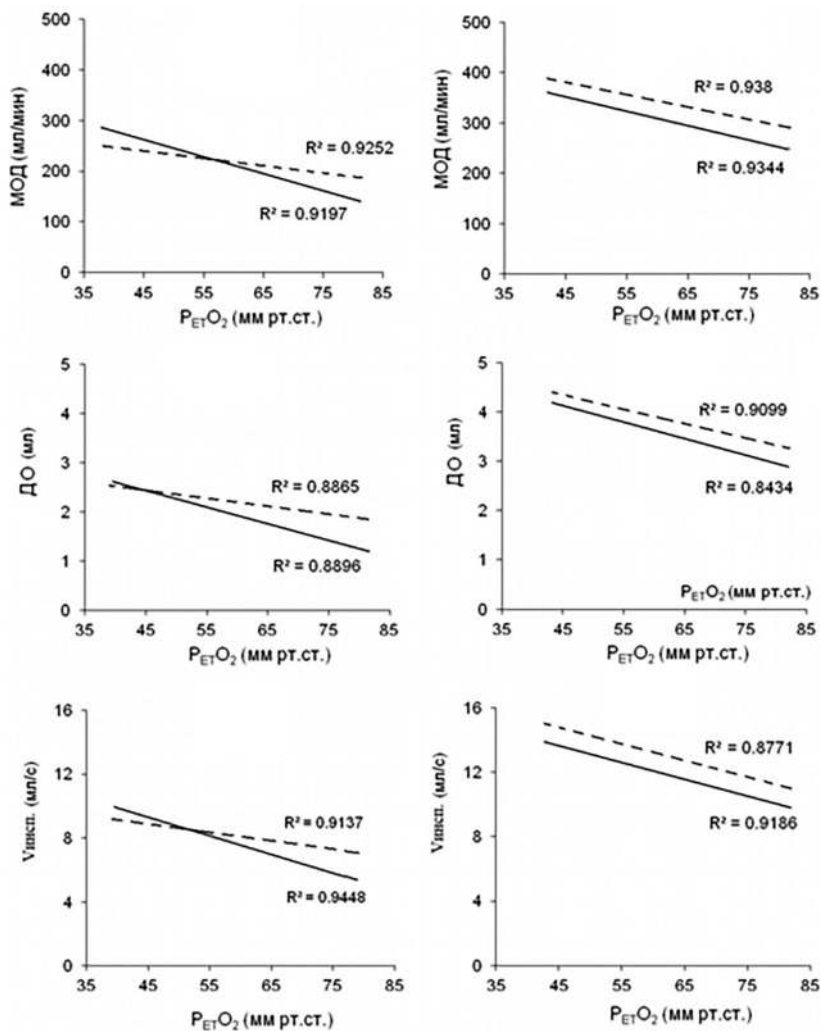


Рис. 1. Вентиляционные ответы на гипоксию в группе с введением ИЛ-1 β без предварительного введения диклофенака (А–С) и после предварительного введения диклофенака (D–F). Сплошная линия – ответ на гипоксию до введения ИЛ-1 β , штриховая линия – ответ на гипоксию после введения ИЛ-1 β . R_2 – коэффициент аппроксимации. По оси ординат – величина регистрируемого параметра; по оси абсцисс – содержание кислорода в конечной порции выдыхаемого воздуха.

Fig 1. A representative ventilatory responses to hypoxia in the IL-1 β administration group without diclofenac pretreatment (A–C) and after diclofenac pretreatment (D–F). The response to hypoxia before the administration of IL-1 β (solid line), the response to hypoxia after the administration of IL-1 β (dashed line). R_2 is the approximation coefficient. The ordinate axis is the value of the registered parameter; the abscissa axis is the oxygen content in the final portion of exhaled air.

ное снижение вентиляционного ответа на гипоксию отмечалось на 40-й мин. При этом прирост МОД при уменьшении P_{EtO_2} на 1 мм рт. ст. снижался на 31%, прирост ДО – на 30% и Винс – на 46% по сравнению с фоновыми величинами (рис. 2).

Внутривенное введение ИЛ-1β на фоне действия диклофенака, ингибитора циклооксигеназ, не вызвало ослабления вентиляционного ответа на гипоксию: угол наклона линий тренда, характеризующий зависимость дыхательных параметров от величины гипоксической стимуляции, не изменялся после введения ИЛ-1β (рис. 1). На протяжении всего эксперимента не наблюдалось статистически значимого снижения приростов МОД, ДО и Винс относительно фоновых значений (рис. 2). Кроме того, были выявлены значимые различия в величине гипоксических приростов вентиляционных параметров между разными экспериментальными группами: в группе с введением ИЛ-1β приросты были существенно ниже, чем в группе с введением ИЛ-1β на фоне действия диклофенака.

Обсуждение

В представленной работе выполненной на наркотизированных крысах для выяснения влияния провоспалительных цитокинов на хеморефлекторный контроль дыхания использовался рекомбинантный человеческий ИЛ-1β. Эксперименты с различными вариантами рекомбинантных молекул интерлейкина 1 показали, что его введение в организм млекопитающих приводит к развитию целого ряда биологических реакций, одной из которых является пирогенность. Пирогенный эффект считается одной из главных характеристик ИЛ-1 [16]. В основополагающих экспе-

риментальных исследованиях *in vivo* девяностых годов неоднократно было показано, что интрацеребровен-

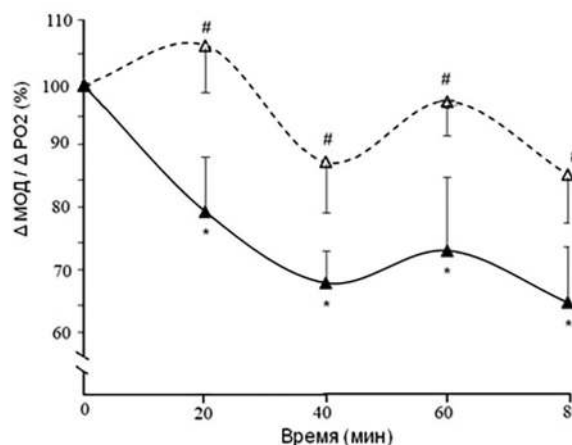


Рис. 2. Динамика вентиляционного ответа на гипоксию в группе с внутривенным введением ИЛ-1β (сплошная линия) и в группе с сочетанным введением ИЛ-1β и диклофенака (пунктирная линия). По оси ординат – величина прироста МОД при снижении P_{EtO_2} на 1 мм рт. ст., выраженная в процентах. За 100% принята величина данного параметра до введения ИЛ-1β. По оси абсцисс – время после внутривенного введения ИЛ-1β. Данные представлены как $m \pm SEM$; Статистическая значимость: * – $p \leq 0,05$ – отличие показателя от исходного значения (до введения ИЛ-1β) внутри группы; # – $p \leq 0,05$ – между группами.

Fig. 2. Dynamics of the ventilatory responses to hypoxia in the group after the intravenous administration of IL-1β (solid line) and in the group with combined administration of IL-1β and diclofenac (dashed line). On the y-axis – the increase in minute ventilation with a decrease in P_{EtO_2} by 1 mm Hg., expressed as a percentage. The value of this parameter before the introduction of IL-1β was taken as 100%. The abscissa shows the time after intravenous administration of IL-1β. Data are presented as $m \pm SEM$. * – $p \leq 0,05$, significant difference from the initial value (before the introduction of IL-1β) within the group; # – $p \leq 0,05$, significant differences between groups.

Таблица. Влияние физиологического раствора, диклофенака и ИЛ-1β на параметры дыхания

Table. Effect of saline, diclofenac and IL-1β on respiratory parameters

Показатели Indicats	Физиологический раствор Saline (n = 8)		Диклофенак Diclofenac (n = 8)		ИЛ-1β IL-1β (n = 8)	
	фон baseline	40 мин 40 min	фон baseline	40 мин 40 min	фон baseline	40 мин 40 min
Минутный объем дыхания (мл·мин ⁻¹) Minute ventilation (ml·min ⁻¹)	100±5,2	97± 4,0	110±8.2	117±6.5	117±10,6	143±12,8*
Дыхательный объем (мл) Tidal volume (ml)	1,0± 0,02	0,9± 0,05	1.1±0.05	1.12±0.05	1,0±0,08	1,4±0,07*
Частота дыхания (цикл·мин ⁻¹) Respiratory rate (breath·min ⁻¹)	107±2	105±4,1	105±7,1	107±6,0	113±7,2	106±9,0
Скорость инспираторного потока (мл·с ⁻¹) Inspiratory flow (ml·s ⁻¹)	3,8±0,29	3,9±0,17	3.8±0.30	4.1±0,36	3,8±0,18	4,3*±0.28

Примечание. Значения параметров представлены как $m \pm SEM$. * – $p \leq 0,05$ в сравнении с фоном.

Note. Data are presented as $M \pm SEM$. * $p < 0.05$ significant differences vs. baseline.

трикулярное, внутривенное, а также внутрибрюшинное введение рекомбинантного человеческого ИЛ-1 β крысам Вистар оказывает выраженный пирогенный эффект [17–19]. Кроме того, при введении человеческого ИЛ-1 β крысам был зафиксирован и характерный для данного цитокина анорексический эффект [19]. Данные факты говорят о наличии лиганд-рецепторного взаимодействия и передаче сигнала при взаимодействии человеческого рекомбинантного ИЛ-1 β с рецепторами к ИЛ-1 крысы. На этом основании можно с значительной долей уверенности полагать, что и прочие биологические реакции, развивающиеся при введении человеческого рекомбинантного ИЛ-1 β в организм крыс Вистар, будут в значительной мере совпадать с реакциями, развивающимися при введении крысам крысиного варианта данного цитокина. Так, например, показано влияние рекомбинантного человеческого ИЛ-1 β (ФГУП «ГосНИИ особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург), именно этот препарат использовался и в нашем исследовании, на перекисное окисление липидов в эмоциогенных структурах головного мозга крыс [20], на процесс заживления язвы желудка и кожных ран у крыс [21, 22]. Установлено, что ИЛ-1 β крысы ортологичен ИЛ-1 β человека, у рецепторов ИЛ-1 мыши, крысы и кролика продемонстрировано 77, 75 и 78% гомологии последовательности с ИЛ-1 человека. Вероятно, этим объясняется и низкая видоспецифичность ИЛ-1. Исходя из всего вышеизложенного мы посчитали возможным использование рекомбинантного человеческого ИЛ-1 β в экспериментах на крысах.

Результаты, полученные в проведенном исследовании, указывают на то, что внутривенное введение ИЛ-1 β в условиях нормоксии оказывает активизирующее влияние на систему внешнего дыхания, увеличивая минутный объем дыхания, дыхательный объем и среднюю скорость инспираторного потока. В тоже время наблюдается ослабление гипоксического хеморефлекса и снижение вентиляционной чувствительности к гипоксии, что свидетельствует об ухудшении компенсаторных возможностей системы внешнего дыхания. Ранее нами было установлено, что внутривенное введение другого провоспалительного цитокина ФНО- α , близкого по своим свойствам к ИЛ-1 β , оказывает такое же влияние на функциональное состояние дыхательной системы [23].

Как известно, интегрированные вентиляционные ответы, которые регистрировались в нашем исследовании, соответствуют ответам синусного нерва, иннервирующего гломусные клетки каротидного тела, которые выполняют функцию артериальных хеморецепторов,

реагирующих на изменение газового состава крови. Гломусные клетки являются первичными сенсорами, которые в ответ на гипоксию, гиперкапнию и ацидоз высвобождают медиаторы, воздействующие на нервные окончания и повышающие частоту разрядов синусного нерва, что приводит к увеличению легочной вентиляции. Установлено, что внутрибрюшинное введение липополисахарида (LPS), приводящее к эндогенному высвобождению провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6), вызывая увеличение частоты разрядов синусного нерва в фоне, в тоже время снижает его активность в ответ на острые возбуждающие (гипоксия, аноксия) или тормозные (гипероксия) стимулы [24]. Эти данные позволяют предполагать, что обнаруженный нами двойственный респираторный эффект ИЛ-1 β связан с его влиянием на каротидные тела. Известно, что цитокины реализуют свои биологические эффекты посредством взаимодействия с мембранными рецепторами. Установлено, что гломусные клетки каротидных тел конститутивно экспрессируют рецепторы ФНО- α и ИЛ-1 β . Эти цитокины могут распознаваться своими мембранными рецепторами, расположенными в гломусных клетках и индуцировать высвобождение ими ингибирующего медиатора, такого как дофамин [24–26]. В результате хемосенсорная чувствительность каротидных тел будет снижена. Поскольку афферентные волокна, идущие от каротидных тел, достигают инспираторных нейронов дорсальной респираторной группы, входящей в состав медуллярного дыхательного центра, можно ожидать, что повышенный уровень ИЛ-1 β или ФНО- α в крови приведет к снижению чувствительности к гипоксии. Результаты нашего исследования подтверждают это предположение. Кроме того, циркулирующие цитокины могут влиять на периферическую артериальную хеморецепцию, вызывая морфологические изменения каротидного тела, приводящие к снижению гипоксической хемочувствительности. У взрослых крыс воспалительная реакция, вызванная системным введением LPS вызывает инфильтрацию белых кровяных клеток внутри кровеносных сосудов и дезорганизует кластеры клеток первого типа. У новорожденных крыс разовая доза LPS данная на 2-й постнатальный день вызывает разрушение клеточной архитектуры внутри каротидного тела. Через 48 ч в ультраструктуре каротидных тел отмечаются расширенные кровеносные сосуды, нерегулярная хроматиновая конденсация, разбухшие митохондрии и комплекс Гольджи в клетках 1-го типа. Клеточные повреждения присутствуют в течении 7 сут после экспозиции LPS [11]. Основываясь на этих данных, мы предполагаем, что респираторные эффекты цитокинов, обнаруженные в наших исследованиях, были свя-

заны с влиянием повышенного уровня провоспалительных цитокинов в циркулирующей крови на хемосенсорную активность каротидного тела.

Кроме того, проведенное исследование, а также результаты, полученные нами ранее [23] показали, что респираторные эффекты ключевых провоспалительных цитокинов, ИЛ-1 β и ФНО- α , опосредованы активацией циклооксигеназных путей: предварительное введение диклофенака устраняло влияние ФНО- α и ИЛ-1 β на гипоксический вентиляционный ответ. Это позволяет предполагать, что ослабление вентиляционного ответа на гипоксию, вызванное действием цитокинов, может осуществляться через усиление синтеза простагландинов (PG), которые образуются в результате метаболизма арахидоновой кислоты при последовательном действии изоформ циклооксигеназы (COX-1 и COX-2). PG могут опосредовать действие воспалительных цитокинов на периферическую хеморецепцию, участвуя в модуляции активности каротидного тела и оказывая ингибирующее действие на артериальные хеморецепторы [26]. Активация циклооксигеназных путей и синтез простагландинов может быть одним из основных механизмов влияния цитокинов на рефлекторный контроль дыхания и лежать в основе влияния воспаления на дыхательные хеморефлексы, играя существенную роль в патогенезе цитокинового шторма.

Заключение

Таким образом, проведенное нами исследование в совокупности с результатами, полученными в работах других авторов, позволяет предполагать, что острое повышение уровня циркулирующих цитокинов, ослабляет активность каротидных хеморецепторов, влияя тем самым на рефлекторные механизмы регуляции дыхания, среди которых важное место занимает гипоксический хеморефлекс. Взаимодействие цитокинов со своими рецепторами на гломусных клетках каротидного тела инициирует каскад событий, уменьшающих возбудимость этих клеток и активность синусного нерва. Как следствие снижается и вентиляционный ответ на гипоксию, что способствует ослаблению компенсаторных возможностей системы внешнего дыхания.

Литература

(п.п. 1-6; 9-15; 17-19; 23-26 см. References)

7. Чучалин А.Г. Тяжелый острый респираторный синдром. *Архив патологии*. 2004; 3: 5–11.
8. Мороз В.В., Голубев А.М., Марченков Ю.В., Городовикова Ю.А., Зорина Ю.Г., Лысенко Д.В. и др. Морфологические признаки острого повреждения легких различной этиологии

(экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2010; 6(3): 29-34. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2010-3-29>

16. Симбирцев А.С. Интерлейкин-1: от эксперимента в клинику. *Медицинская иммунология*. 2001; 3(3): 431-8.
20. Перцов С.С., Коплик Е.В., Калиниченко Л.С., Симбирцев А.С. Влияние интерлейкина-1 β на перекисное окисление липидов в эмоциогенных структурах головного мозга крыс при острой стрессорной нагрузке. *Бюл. экпер. биол. мед.* 2010. 150(7): 13-6.
21. Сазонова Т.А., Варюшина Е.А., Александров Г.В., Гудима Г.О., Симбирцев А.С. Перспективы использования рекомбинантного интерлейкина-1 β человека для лечения острых повреждений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта у крыс. *Российский аллергологический журнал*. 2012; 6: 70-1.
22. Варюшина Е.А., Анциферова М.А., Александров Г.В., Сазонова Т.А., Гудима Г.О., Симбирцев А.С. Регуляторная роль интерлейкина-1 при местном воспалении и регенерации тканей в модели кожной раны. *Российский аллергологический журнал*. 2012; 6: 62-3.

References

1. Conti P., Caraffa A.I., Gallenga C.E., Ross R., Kritas S.K., Frydas I., et al. Coronavirus-19 (SARS-CoV-2) induces acute severe lung inflammation via IL-1 causing cytokine storm in COVID-19: a promising inhibitory strategy. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2020; 34(6): 1971-5. <https://doi.org/10.23812/20-1-E>
2. Lin S.-H., Zhao Y.-S., Zhou D.-X., Zhou F.-C., Xu F. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): cytokine storms, hyper-inflammatory phenotypes, and acute respiratory distress syndrome. *Genes Dis*. 2020; 7(4): 520-7. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.06.009>
3. Tisoncik J.R., Korth M.J., Simmons C.P., Farrar J., Martin T.R., Katze M.G. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2012; 76(1): 16-32. <https://doi.org/10.1128/MMBR.05015-11>
4. Ferrara J.L., Abhyankar S., Gilliland D.G. Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1. *Transplant. Proc.* 1993; 25(Pt 2): 1216-7.
5. Pugin J., Ricou B., Steinberg K.P., Suter P.M., Martin T.R. Proinflammatory activity in bronchoalveolar lavage fluids from patients with ARDS, a prominent role for interleukin-1. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1850-6.
6. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin. Immunopathol.* 2017; 39: 529-39. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>
7. Chuchalin A.G. Severe acute respiratory syndrome. *Архив патологии*. 2004; 3: 5–11. (In Russian)
8. Moroz V.V., Golubev A.M., Marchenkov Y.V., Gorodovikova Y.A., Zorina Y.G., Lysenko D.V., et al. Morphological signs of acute lung injury of various etiologies (experimental study). *Obshchaya-reanimatologiya*. 2010; 6(3): 29-34. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2010-3-29>. (In Russian)
9. Dushianthan A., Grocott M., Postle A., Cusack R. Acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Postgrad. Med. J.* 2011; 87(1031): 612-22.
10. Lam S.Y., Tipoe G.L., Liang E.C., Fung M.L. Chronic hypoxia up-regulates the expression and function of proinflammatory cytokines

- in the rat carotid body. *Histochem. Cell Biol.* 2008; 130(3): 549–59. <https://doi.org/10.1007/s00418-008-0437-4>
11. Gauda E.B., McLemore G.L. Premature birth, homeostatic plasticity and respiratory consequences of inflammation. *Respir Physiol Neurobiol.* 2020; 274: 103337. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2019.103337>
 12. Graff G.R., Gozal D. Cardiorespiratory responses to interleukin-1beta in adult rats: role of nitric oxide, eicosanoids and glucocorticoids. *Arch. Physiol. Biochem.* 1999; 107(2): 97–112.
 13. Herlenius E. An inflammatory pathway to apnea and autonomic dysregulation. *Respiratory Physiology and Neurobiology.* 2011; 178: 449–57. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2011.06.026>
 14. McQueen D.S. The effects of some prostaglandins on respiration in anaesthetized cats. *Br J Pharmacol.* 1974; 50(4): 559–68. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1974.tb08589.x>
 15. McQueen D.S., Ritchie I.M., Birrell G.J. Arterial chemoreceptor involvement in salicylate-induced hyperventilation in rats. *Br J Pharmacol.* 1989; 98(2): 413–24. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1989.tb12612.x>
 16. Simbirtsev A.S. Interleukin-1: from the experiment to the clinic. *Meditsynskaya immunologiya.* 2001; 3 (3): 431–8. (In Russian)
 17. Dascombe M.J., Rothwell N.J., Sagay B.O., Stock M.J. Pyrogenic and thermogenic effects of interleukin 1 beta in the rat. *Am. J. Physiol.* 1989; 256: E7–11. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1989.256.1.E7>
 18. Morimoto A., Murakami N., Sakata Y., Watanabe T., Yamaguchi K. Functional and structural differences in febrile mechanism between rabbits and rats. *Journal of Physiology.* 1990; 427: 227–39. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1990.sp018169>
 19. McCarthy H.D., Dryden S., Williams G. Interleukin-1 P-induced anorexia and pyrexia in rat: relationship to hypothalamic neuropeptide Y. *Am. J. Physiol.* 1995; 269: E852–E857. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1995.269.5.E852>
 20. Pertsov S.S., Koplík E.V., Kalinichenko L.S., Simbirtsev A.S. Influence of interleukin-1β on lipid peroxidation in the emotogenic brain structures of rats under acute stress. *Byull. exper. biol. Med.* 2010; 150(7): 13–6. (In Russian)
 21. Sazonova T.A., Varyushina E.A., Aleksandrov G.V., Gudima G.O., Simbirtsev A.S. Prospects for the use of recombinant human interleukin-1β for the treatment of acute lesions of the mucous membrane of the gastrointestinal tract in rats. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2012; 6: 70–1. (In Russian)
 22. Varyushina E.A., Antsiferova M.A., Aleksandrov G.V., Sazonova T.A., Gudima G.O., Simbirtsev A.S. Regulatory role of interleukin-1 in local inflammation and tissue regeneration in a skin wound model. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2012; 6: 62–3. (In Russian)
 23. Aleksandrova N.P., Klínnikova A.A., Danilova G.A. Cyclooxygenase and nitric oxide synthase pathways mediate the respiratory effects of TNF-α in rats. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2021; 284: 103567. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2020.103567>
 24. Fernández R., González S., Rey S., Cortés P.P., Maisey K.R., Reyes E.P., et al. Lipopolysaccharide-induced carotid body inflammation in cats: functional manifestations, histopathology and involvement of tumour necrosis factor-alpha. *Exp. Physiol.* 2008; 93(7): 892–907. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2008.041152>
 25. Zhang X.J., Wang X., Xiong L.Z., Fan J, Duan X.L., Wang B.R. Up-regulation of IL-1 receptor type I and tyrosine hydroxylase in the rat carotid body following intraperitoneal injection of IL-1beta. *Histochem Cell Biol.* 2007; 128(6): 533–40.
 26. Gómez-Niño A., Almaraz L., González C. In vitro activation of cyclooxygenase in the rabbit carotid body: effect of its blockade on [3H] catecholamine release. *J Physiol.* 1994; 476(2): 257–67.

Сведения об авторах:

Данилова Галина Анатольевна, канд. биол. наук, науч. сотр., лаб. физиологии дыхания ФГБУН ИФ РАН;

Александров Вячеслав Георгиевич, доктор биол. наук, проф., руководитель группы нейрофизиологии висцеральных систем ФГБУН ИФ РАН;

Александрова Нина Павловна, доктор биол. наук, зав. лаб. физиологии дыхания ФГБУН ИФ РАН.