



Check for updates

Экспериментальные статьи

УДК 612.146+616-002+57.084.1

EDN МСААКМ

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-246-253>

Диклофенак устраняет влияние фактора некроза опухоли на систему кровообращения анестезированной крысы

Т. С. Туманова^{1,2}, Т. Н. Кокурина¹, Г. И. Рыбакова¹, В. Г. Александров^{✉1}

¹ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

² Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, 191186, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, д. 48

Сведения об авторах

Татьяна Сергеевна Туманова, SPIN-код: 9054-0304, Scopus AuthorID: 57109162900, ResearcherID: M-4330-2018, ORCID: 0000-0001-6393-6699, e-mail: tumanovats@infran.ru

Татьяна Николаевна Кокурина, SPIN-код: 3519-9096, Scopus AuthorID: 52663784500, ResearcherID: J-8582-2018, ORCID: 0000-0003-2033-5142, e-mail: kokurinatn@infran.ru

Галина Ивановна Рыбакова, SPIN-код: 1905-0057, Scopus Author ID: 15045568600, ResearcherID: K-1172-2018, ORCID: 0000-0001-9709-408X, e-mail: rybakovagi@infran.ru

Вячеслав Георгиевич Александров, SPIN-код: 6752-2718, Scopus Author ID: 7202754123, ResearcherID: J-5698-2018, ORCID: 0000-0002-5079-633X, e-mail: aleksandrovv@infran.ru

Для цитирования: Туманова, Т. С., Кокурина, Т. Н., Рыбакова, Г. И., Александров, В. Г. (2022) Диклофенак устраняет влияние фактора некроза опухоли на систему кровообращения анестезированной крысы.

Интегративная физиология, т. 3, № 2, с. 246–253. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-246-253>
EDN МСААКМ

Получена 18 апреля 2022; прошла рецензирование 11 мая 2022; принята 12 мая 2022.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке Госпрограммы 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019-2030), тема 0134-2019-0001.

Права: © Т. С. Туманова, Т. Н. Кокурина, Г. И. Рыбакова, В. Г. Александров (2022). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. Актуальной проблемой современной физиологии является исследование закономерностей функционирования висцеральных систем в условиях гиперцитокинемии, которая развивается, в частности, при повышении системного уровня бактериального липополисахарида (ЛПС). Гиперцитокинемия приводит к нарушению функций висцеральных систем, в том числе системы кровообращения. Целью настоящего исследования стала проверка гипотезы, согласно которой повышение системного уровня одного из провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли (ФНО- α), приводит к изменениям параметров активности системы кровообращения в результате усиления синтеза индуцибельной изоформы фермента циклооксигеназы (ЦОГ-2). С этой целью в экспериментах, выполненных на самцах крыс Вистар ($n = 14$), анестезированных уретаном (1,6 г/кг), были изучены эффекты внутривенного введения ФНО- α на среднее системное артериальное давление (АД_{ср}) и частоту сердечных сокращений (ЧСС), а также влияние блокатора ЦОГ диклофенака (ДК) на эти эффекты. Было установлено, что ФНО- α (45 мкг/кг) через 40 минут после введения вызывает достоверное повышение среднего АД и ЧСС анестезированной крысы, а предварительное введение ДК (2,5 мкг/кг) предотвращает развитие этих эффектов. Таким образом, выдвинутая гипотеза получила экспериментальное подтверждение. Предполагается, что наблюдавшиеся эффекты ФНО- α обусловлены влиянием повышенного уровня простаноидов на структуры центральной нервной системы.

Ключевые слова: гиперцитокинемия, кровообращение, фактор некроза опухоли, циклооксигеназа, диклофенак

Diclofenac eliminates the effect of tumor necrosis on the circulatory system of an anesthetised rat

T. S. Tumanova^{1,2}, T. N. Kokurina¹, G. I. Rybakova¹, V. G. Aleksandrov^{✉1}

¹ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

² Herzen State Pedagogical University of Russia, 48 Moika Emb., Saint Petersburg 191186, Russia

Authors

Tatiana S. Tumanova, SPIN: 9054-0304, Scopus AuthorID: 57109162900, ResearcherID: M-4330-2018, ORCID: 0000-0001-6393-6699, e-mail: tumanovats@infran.ru

Tatiana N. Kokurina, SPIN: 3519-9096, Scopus AuthorID: 52663784500, ResearcherID: J-8582-2018, ORCID: 0000-0003-2033-5142, e-mail: kokurinatn@infran.ru

Galina I. Rybakova, SPIN: 1905-0057, Scopus Author ID: 15045568600, ResearcherID: K-1172-2018, ORCID: 0000-0001-9709-408X, e-mail: rybakovagi@infran.ru

Viacheslav G. Aleksandrov, SPIN: 6752-2718, Scopus Author ID: 7202754123, ResearcherID: J-5698-2018, ORCID: 0000-0002-5079-633X, e-mail: aleksandrovv@infran.ru

For citation: Tumanova, T. S., Kokurina, T. N., Rybakova, G. I., Aleksandrov, V. G. (2022) Diclofenac eliminates the effect of tumor necrosis on the circulatory system of an anesthetised rat. *Integrative Physiology*, vol. 3, no. 2, pp. 246–253. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-246-253> EDN MCAAAM

Received 18 April 2022; reviewed 11 May 2022; accepted 12 May 2022.

Funding: This study was supported by Programme of the Russian Government No. 47 GP “Scientific and Technological Development of the Russian Federation” (2019-2030) (0134-2019-0001).

Copyright: © T. S. Tumanova, T. N. Kokurina, G. I. Rybakova, V. G. Aleksandrov (2022). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under [CC BY-NC License 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Abstract. Functioning of visceral systems in hypercytokinemia induced, inter alia, by an increase in the systemic level of bacterial lipopolysaccharides (LPS) is an important item on the research agenda in physiology. Hypercytokinemia disrupts effective functioning of visceral systems, in particular, the circulatory system. The aim of the study was to test the hypothesis that an increase in the systemic level of the pro-inflammatory cytokine tumor necrosis factor (TNF- α) changes circulatory parameters due to an increased synthesis of the inducible isoform of the cyclooxygenase enzyme (COX-2). In experiments on male Wistar rats ($n = 14$) anesthetized with urethane (1.6 g/kg), we studied the effects of intravenous administration of TNF- α on mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) as well as the influence of the COX blocker diclofenac (DC) on the effects in question. It was found that 40 minutes after the administration of TNF- α (45 μ g/kg), the mean BP and HR in the anesthetised rat rise significantly, while the preliminary administration of DC (2.5 μ g/kg) prevents the development of these effects. Thus, the proposed hypothesis was experimentally confirmed. It is assumed that the observed effects of TNF- α are induced by the influence of increased levels of prostanoids on the structures of the central nervous system regulating the activity of visceral systems.

Keywords: hypercytokinemia, circulation, tumor necrosis factor, cyclooxygenase, diclofenac

Введение

Одной из актуальных проблем современной физиологии висцеральных систем, имеющей в том числе и важное практическое значение, является исследование закономерностей их функционирования в условиях системной воспалительной реакции (СВР). Это состояние характеризуется, в частности, гиперцитокинемией и нарушением автономных функций, в том числе функции кровообращения (Marik, Taeb 2017; Singer et al. 2016; Zanotti-Cavazzoni, Hollenberg 2009). СВР может запускаться повышением системного уровня эндотоксина (бактериального липополисахарида, ЛПС), который провоцирует усиленную выработку провоспалительных цитокинов моно-

цитами, макрофагами и другими клетками иммунной системы (Rossol et al. 2011). Установлено, что повышение системного уровня провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли (ФНО- α) может вызывать нарушения в деятельности системы дыхания (Aleksandrov et al. 2018; Aleksandrova et al. 2021; Hofstetter et al. 2007). Кроме того, было показано, что разнонаправленные изменения артериального давления (АД) происходят при повышении системного уровня ФНО- α (Ramseyer, Garvin 2013), а при введении в желудочки мозга этот цитокин повышает АД (Žera et al. 2016). Исследование механизмов, реализующих указанные эффекты ФНО- α , показало, что изменения параметров системы дыхания являются результатом усиления активности

NO-синтазы (Aleksandrova et al. 2021) и циклооксигеназы (Aleksandrov et al. 2018; Aleksandrova et al. 2021; Hofstetter et al. 2007). Что касается влияния ФНО- α на АД, то оказалось, что долговременные изменения АД при повышении системного уровня ФНО- α являются следствием его влияния на функцию почек (Ramseyer, Garvin 2013), а повышение АД при центральном введении ФНО- α во всяком случае не является следствием его воздействия на NO-синтазный механизм (Žera et al. 2016). Эти данные позволили предположить, что одним из механизмов, реализующих влияние повышенного системного уровня ФНО- α на функцию кровообращения, может быть усиленный синтез индуцибельной изоформы циклооксигеназы (ЦОГ-2) и, как следствие, повышение уровня простаноидов (ПР). Для экспериментальной проверки этого предположения были исследованы эффекты внутривенного введения ФНО- α на АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС), а также влияние на эти эффекты диклофенака (ДК), который является блокатором ЦОГ.

Методика

В экспериментах были использованы самцы крыс линии *Wistar* ($n = 14$, вес 200–250 г, в среднем 223 ± 6 г), полученные из Центра коллективного пользования «Биоколлекция ИФ РАН для исследования интегративных механизмов деятельности нервной и висцеральных систем» (Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Колтуши, Россия). Все процедуры, которым подвергали животных при подготовке к экспериментам и при их проведении, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, директиве Совета Европы 2010/63EU Европейского парламента о защите животных, используемых в экспериментальных и других научных целях, а также рекомендациям Комиссии по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных при Институте физиологии им. И. П. Павлова РАН.

При подготовке и проведении экспериментов животные находились под уретановым наркозом (1,6 г/кг, в/б); глубину наркоза контролировали, оценивая степень выраженности болевого и роговичного рефлексов. Температуру тела животного поддерживали на уровне 37°C . Для обеспечения свободного дыхания накладывали трахеостому, в правую бедренную артерию и вену устанавливали катетеры. Венозный катетер использовали для введения растворов; артериальный катетер, заполненный гепаринизированным (50 ед/мл) физиологическим

раствором, соединяли с датчиком АД (MLT0670, ADInstruments, NZ), который, в свою очередь, подключали к мостовому усилителю FE224. Сформированный сигнал АД поступал на вход устройства сбора данных PowerLab 8. Обработку и регистрацию сигнала АД производили при помощи пакета программ LabChart 7. В режиме реального времени производили регистрацию АД, расчет и регистрацию среднего АД (АД_{ср}), а также ЧСС.

К регистрации приступали через 30 минут после завершения хирургической подготовки животного, длительность регистрации составляла 3 часа. Животные были разбиты на две группы: экспериментальную ($n = 6$) и контрольную ($n = 8$). Через 40 минут после начала регистрации животным экспериментальной группы вводили раствор ДК (0,5 мкг), а животным контрольной группы — физиологический раствор; через 70 минут животным обеих групп вводили раствор, содержащий ФНО- α (10 мкг, TNF- α human, Sigma). Все растворы вводили внутривенно, их объем равнялся 1 мл. Следует отметить, что средняя доза ФНО- α в контрольной серии составляла 43 ± 3 мкг/кг, а в серии с ДК — 45 ± 2 мкг/кг (различия в дозировках оказались статистически недостоверными). Средняя доза ДК равнялась $2,2 \pm 0,2$ мкг/кг.

АД_{ср} и ЧСС измеряли с интервалом 20 минут, полученные данные сводили в таблицы и обрабатывали средствами пакета MS Excel. При построении графиков величину АД_{ср} и ЧСС выражали в процентах к их величине на первой минуте регистрации. Рассчитывали среднюю величину и стандартную ошибку среднего. Для оценки статистической достоверности обнаруженных различий использовали однофакторный дисперсионный анализ и непараметрический критерий Манна — Уитни; различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Величина АД_{ср} анестезированной крысы на первой минуте регистрации составляла в среднем 72 ± 7 мм рт. ст. в серии экспериментов с введением физиологического раствора и 69 ± 7 мм рт. ст. в экспериментах с введением диклофенака; различия между этими величинами оказались статистически недостоверными. Средние значения ЧСС составляли соответственно 330 ± 27 уд/мин и 334 ± 20 уд/мин, то есть также практически совпадали. В экспериментах контрольной серии обычной и стабильно воспроизводящейся реакцией системы кровообращения на введение ФНО- α было повышение АД_{ср} и ЧСС (рис. 1). Предварительное введение ДК устраняло эти эффекты.

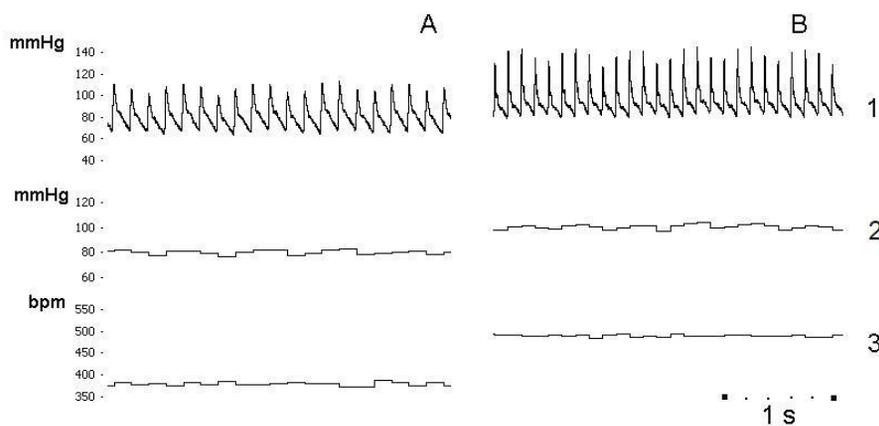


Рис. 1. Реакция системы кровообращения анестезированной крысы на введение ФНО- α в контрольном эксперименте. А — фрагмент записи, сделанной на 60-й минуте эксперимента, до введения ФНО- α ; В — фрагмент записи, сделанной на 100-й минуте эксперимента, через 40 минут после введения ФНО- α . 1 — АД, 2 — АДср, 3 — ЧСС

Fig. 1. The reaction of the circulatory system of an anesthetised rat to the administration of TNF- α in the control experiment. A—a fragment of the record made at the 60th minute of the experiment, before the injection of TNF- α ; B—a fragment of the record made at the 100th minute of the experiment, 40 minutes after the injection of TNF- α . 1—AP (arterial pressure), 2—MAP (mean arterial pressure), 3—HR (heart rate)

Статистический анализ экспериментальных данных показал, что до введения ФНО- α ни АДср, ни ЧСС не претерпевали достоверных изменений ни в одной из двух экспериментальных серий, то есть ни введение физиологического раствора, ни введение диклофенака не приводило к достоверным изменениям АДср или ЧСС, их фоновые показатели были стабильны (рис. 2).

Введение ФНО- α после введения физиологического раствора приводило к постепенному увеличению АДср (рис. 2, А) и ЧСС (рис. 2, В). Оба параметра достигали максимальных значений через 40 минут после введения, то есть на 100-й минуте эксперимента. При этом величина АДср оставалась на достигнутом уровне в течение 60 минут, а затем начинала снижаться. К концу эксперимента, на 180-й минуте, величина этого параметра была выше фоновой, но не обнаруживала достоверных отличий от фоновых значений, так же как и от значений, полученных в серии с введением ДК. Что касается ЧСС, то этот параметр после достижения максимальных значений оставался на постоянном уровне до конца эксперимента. В серии экспериментов с введением ДК величина АДср и ЧСС не изменялась под влиянием ФНО- α , но оставалась на исходном уровне до конца регистрации. Таким образом, эксперименты показали, что ФНО- α вызывает повышение АДср и ЧСС анестезированных крыс, а ДК устраняет этот эффект.

Обсуждение

При нормальных условиях системный уровень провоспалительных цитокинов чрезвычайно низок, однако он резко повышается при эндогенном (в условиях развивающейся СВР) и экзогенном повышении уровня ЛПС. Так, установлено, что внутривенное введение ЛПС вызывает повышение содержания ФНО- α от 750 до 5000 нг/мл (Foster et al. 1993). Как было указано выше, вес крыс, использованных в наших экспериментах, составлял 200–250 г. Опираясь на результаты специального исследования (Belcher, Harris 1957), следует считать, что объем плазмы крови крыс, использованных в наших экспериментах, составлял 3,02–3,03 мл/100 г веса, то есть от 6,0 до 7,5 мл. Поскольку каждой крысе внутривенно вводили 10 мкг (или 10 000 нг) ФНО- α , то можно полагать, что начальная концентрация ФНО- α в плазме крови, то есть непосредственно после его введения, составляла приблизительно от 1300 до 1700 нг/мл. Эти величины вполне сопоставимы с приведенными выше данными о повышении уровня ФНО- α после введения ЛПС. Согласно результатам другого исследования (Ferraiolo et al. 1989), для человеческого рекомбинантного ФНО- α , введенного крысам самцам в дозировке 10–46 мкг/кг, что полностью соответствует условиям наших экспериментов, период полураспределения ФНО- α равнялся 2,1 минуты, а период полувыведения — от 14,4 до 31,8 минут. Напомним, что период полураспределения ($t_{1/2\alpha}$) это время

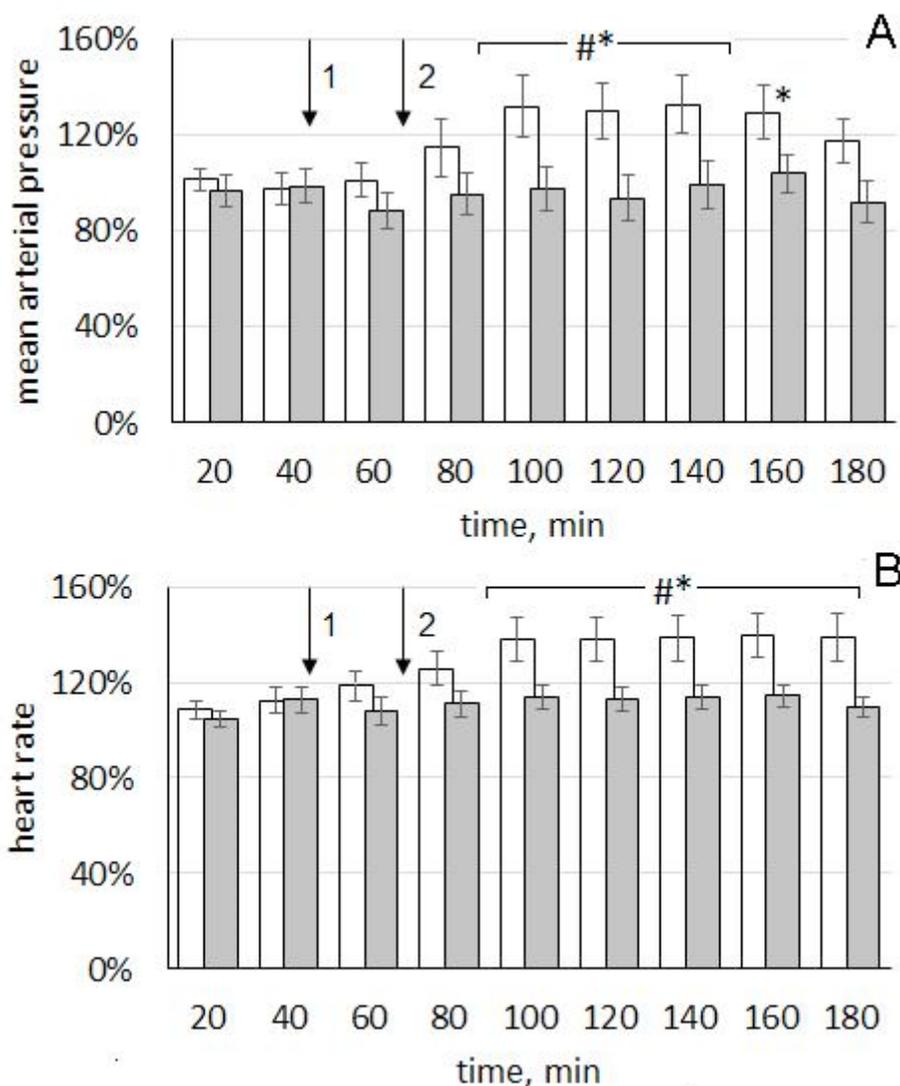


Рис. 2. Динамика среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений в экспериментах с введением ФНО-α. По осям ординат — величина АДср (А) и ЧСС (В), выраженная в процентах к их значениям на первой минуте регистрации; по осям абсцисс — время от начала регистрации в минутах. Стрелка 1 — момент введения диклофенака или физраствора; стрелка 2 — момент введения ФНО-α. Светлые столбики — результаты экспериментов с введением физраствора и ФНО-α; темные столбики — результаты экспериментов с введением диклофенака и ФНО-α. * — достоверные отличия от значений АДср и ЧСС до введения ФНО-α (p < 0,05). # — достоверные отличия от значений, установленных в экспериментах с введением ДК (p < 0,05)

Fig. 2. Dynamics of mean arterial pressure and heart rate. Y-axes show the value of MAP (A) and heart rate (B), expressed as a percentage of their values in the first minute of registration; X-axes represent time from the beginning of registration in minutes. Arrow 1—the moment of injection of DC or saline; arrow 2—the moment of TNF-α injection. Light columns are the results of experiments with the injection of saline and TNF-α; dark columns are the results of experiments with the injection of DC and TNF-α. *—significant differences from the values established before the injection of TNF-α (p < 0.05). #—significant differences from the values established in experiments with the injection of DC (p < 0.05)

необходимое для достижения концентрации препарата в крови равной 50 % от равновесной концентрации препарата в крови. В свою очередь, период полувыведения ($t_{1/2\beta}$) представляет собой период времени, необходимый для снижения концентрации в плазме крови на 50% в течение

фазы выведения. Сравнивая литературные данные с результатами наших экспериментов, следует отметить, что по нашим данным через 10 минут после введения ФНО, то есть тогда, когда большая часть введенного вещества уже попало в ткани, ещё не наблюдается достовер-

ного повышения АД и ЧСС. Достоверное повышение АДср и ЧСС наблюдалось только через 30 минут после введения ФНО, то есть к моменту, когда содержание ФНО в плазме должно было заметно снизиться. По-видимому, существенная задержка между моментом введения ФНО- α и проявлением эффектов сама по себе могла свидетельствовать о том, что в наших экспериментах повышение системного уровня ФНО- α не являлось непосредственной причиной наблюдавшихся изменений АД и ЧСС, а скорее было сигналом, который запускал какой-то более медленный механизм. Этот механизм действовал и более длительное время, поскольку достоверное повышение учитываемых параметров сохранялось до конца эксперимента. Экспериментальная серия, в которой эффекты ФНО- α устранялись введением ДК, доказала, что в наших экспериментах повышение АД и ЧСС было следствием усиленного синтеза ЦОГ-2, а наблюдавшиеся эффекты являлись результатом повышения уровня ПР.

В одной из наших предыдущих работ был описан простагландинзависимый механизм влияния ФНО- α на дыхательную систему (Aleksandrov et al. 2018). В этой работе доказывалась центральная природа респираторных эффектов ФНО- α ; причем ФНО- α влиял не только на объемно-временные параметры дыхания, но и на силу инспираторно-тормозящего рефлекса Геринга — Брейера. Можно предполагать, что повышение АДср и ЧСС, которые имели место в наших экспериментах также являются результатом действия ПР на структуры центральной нервной системы (ЦНС). Вопрос заключается в том, попадают ли эти ПР в ЦНС, проходя через гематоэнцефалический барьер, или синтезируются прямо внутри ЦНС. Известно, что ФНО- α может попадать в ЦНС и при системном введении, например через циркумвентрикулярные органы, лишенные гематоэнцефалического барьера. В ЦНС присутствуют оба типа рецепторов ФНО- α (Ramseyer, Garvin 2013), причем установлено, что эти рецепторы располагаются в тех областях, которые реализуют центральный контроль работы сердечно-сосудистой системы, например в ядре солитарного тракта и вентролатеральной части продолговатого мозга (Hsieh et al. 2020; Probert 2015). Косвенным свидетельством центральной природы эффектов, описанных в настоящей работе, может быть изменение ЧСС, поскольку сердечный ритм контролируется центральной нервной системой. Наконец, сходные эффекты (повышение АД и ЧСС) воспроизводились

на подвижных крысах при центральном введении ФНО- α (Žera et al. 2016). Таким образом, полученные результаты подтвердили выдвинутую гипотезу: одним из механизмов, реализующих влияние повышенного системного уровня ФНО- α на функцию кровообращения, действительно является усиленный синтез индуцибельной ЦОГ-2 и, как следствие, повышение уровня ПР.

Есть основания полагать, что важную роль в реализации обнаруженных нами эффектов ФНО- α могут играть простагландины (ПГ), в частности простагландин E_2 (ПГЕ₂), поскольку известно, что ФНО- α стимулирует продукцию этого простагландина различными клетками, в том числе макрофагами и астроцитами (Bachwich et al. 1986; Nakajima et al. 2022). Кроме того, установлено, что ПГЕ₂ может выделяться эндотелием сосудов мозга (Spatz et al. 1993), а рецепторы к ПГЕ₂, так называемые рецепторы EP3, обнаружены в различных его областях. В частности, эти рецепторы были найдены в структурах продолговатого мозга, которые участвуют в регуляции кровообращения (Marty et al. 2008; Rezaq, Abdel-Rahman 2016). Очевидно, что для получения окончательного ответа на вопрос о том, какие именно ПР могут быть причиной нарушений функций системы кровообращения при повышении системного уровня ФНО- α , требуются дальнейшие экспериментальные исследования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Соответствие принципам этики

Все процедуры, которым подвергали животных при подготовке к экспериментам и при их проведении, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, директиве Совета Европы 2010/63EU Европейского парламента о защите животных, используемых в экспериментальных и других научных целях, а также рекомендациям Комиссии по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных при Институте физиологии им. И. П. Павлова РАН.

Ethics Approval

All procedures performed in this study involving experimental animals were conducted in accordance with ethical standards set by the Russian law, the European Council Directive (86/609/EEC) on the Protection of Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes and the recommendations of the Commission for the Control of Management and Use of Laboratory Animals, Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences.

Вклад авторов

- a. Туманова Татьяна Сергеевна — идея работы, проведение экспериментов, обработка результатов, подготовка рукописи;
- b. Кокурина Татьяна Николаевна — проведение экспериментов, обработка результатов;

- c. Рыбакова Галина Ивановна — проведение экспериментов, обработка результатов;
- d. Александров Вячеслав Георгиевич — идея работы, планирование экспериментов, редактирование рукописи.

Author Contributions

- a. Tatiana S. Tumanova developed the idea of the study, conducted the experiments, processed the results, prepared the manuscript;
- b. Tatiana N. Kokurina conducted the experiments, processed the results;
- c. Galina I. Rybakova conducted the experiments, processed the results;
- d. Viacheslav G. Aleksandrov developed the idea of the study, planned the experiments, edited the manuscript.

References

- Aleksandrov, V. G., Tumanova, T. S., Aleksandrova, N. P. (2018) Diclofenac eliminates respiratory effects of the tumor necrosis factor in rats. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 54, no. 4. pp. 338–341. <https://doi.org/10.1134/S0022093018040117> (In English)
- Aleksandrova, N. P., Klinnikova, A. A., Danilova, G. A. (2021) Cyclooxygenase and nitric oxide synthase pathways mediate the respiratory effects of TNF- α in rats. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, vol. 284, article 103567. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2020.103567> (In English)
- Bachwich, P. R., Chensue, S. W., Larrick, J. W., Kunkel, S. L. (1986) Tumor necrosis factor stimulates interleukin-1 and prostaglandin E₂ production in resting macrophages. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 136, no. 1, pp. 94–101. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(86\)90881-8](https://doi.org/10.1016/0006-291x(86)90881-8) (In English)
- Belcher, E. H., Harris, E. B. (1957) Studies of plasma volume, red cell volume and total blood volume in young growing rats. *The Journal of Physiology*, vol. 139, no. 1, pp. 64–78. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1957.sp005875> (In English)
- Ferraiolo, B. L., McCabe, J., Hollenbach, S. et al. (1989) Pharmacokinetics of recombinant human tumor necrosis factor-alpha in rats. Effects of size and number of doses and nephrectomy. *Drug Metabolism and Disposition*, vol. 17, no. 4, pp. 369–372. PMID: 2571474 (In English)
- Foster, S. J., McCormick, L. M., Ntolosi, B. A., Campbell, D. (1993) Production of TNF alpha by LPS-stimulated murine, rat and human blood and its pharmacological modulation. *Agents and Actions*, vol. 38, no. 2, pp. C77–C79. <https://doi.org/10.1007/BF01991143> (In English)
- Hofstetter, A. O., Saha, S., Siljehav, V. et al. (2007) The induced prostaglandin E₂ pathway is a key regulator of the respiratory response to infection and hypoxia in neonates. *Comparative Study Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 104, no. 23, pp. 9894–9899. <https://doi.org/10.1073/pnas.0611468104> (In English)
- Hsieh, Y.-H., Litvin, D. G., Zaylor, A. R. et al. (2020) Brainstem inflammation modulates the ventilatory pattern and its variability after acute lung injury in rodents. *The Journal of Physiology*, vol. 598, no. 13, pp. 2791–2811. <https://doi.org/10.1113/JP279177> (In English)
- Marik, P. E., Taeb, A. M. (2017) SIRS, qSOFA and new sepsis definition. *Journal of Thoracic Disease*, vol. 9, no. 4, pp. 943–945. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.03.125> (In English)
- Marty, V., el Hachmane, M., Amédée, T. (2008) Dual modulation of synaptic transmission in the nucleus tractus solitarius by prostaglandin E₂ synthesized downstream of IL-1 β . *European Journal of Neuroscience*, vol. 27, no. 12, pp. 3132–3150. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06296.x> (In English)
- Nakajima, H., Fujita, S., Kakae, M. et al. (2022) Orai2 channel regulates prostaglandin E₂ production in TNF α /IL1 α -stimulated astrocytes. *GLIA*, vol. 70, no. 9, pp. 1666–1680. <https://doi.org/10.1002/glia.24188> (In English)
- Probert, L. (2015) TNF and its receptors in the CNS: The essential, the desirable and the deleterious effects. *Neuroscience*, vol. 302, pp. 2–22. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.06.038> (In English)
- Ramseyer, V. D., Garvin, J. L. (2013) Tumor necrosis factor- α : Regulation of renal function and blood pressure. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, vol. 304, no. 10, pp. F1231–F1242. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00557.2012> (In English)

- Rezq, S., Abdel-Rahman, A. A. (2016) Rostral ventrolateral medulla EP₃ receptor mediates the sympathoexcitatory and pressor effects of prostaglandin E₂ in conscious rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 359, no. 2, pp. 290–299. <https://doi.org/10.1124/jpet.116.233502> (In English)
- Rossol, M., Heine, H., Meusch, U. et al. (2011) LPS-induced cytokine production in human monocytes and macrophages. *Critical Reviews in Immunology*, vol. 31, no. 5, pp. 379–446. <https://doi.org/10.1615/critrevimmunol.v31.i5.20> (In English)
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W. et al. (2016) The Third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *The Journal of the American Medical Association*, vol. 315, no. 8, pp. 801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287> (In English)
- Spatz, M., Stanimirovic, D., Uematsu, S. et al. (1993) Prostaglandin D₂ and endothelin-1 induce the production of prostaglandin F_{2α}, 9 α, 11β-prostaglandin F₂, prostaglandin E₂, and thromboxane in capillary endothelium of human brain. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, vol. 49, no. 4, pp. 789–793. [https://doi.org/10.1016/0952-3278\(93\)90027-t](https://doi.org/10.1016/0952-3278(93)90027-t) (In English)
- Zanotti-Cavazzoni, S. L., Hollenberg, S. M. (2009) Cardiac dysfunction in severe sepsis and septic shock. *Current Opinion in Critical Care*, vol. 15, no. 5, pp. 392–327. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e3283307a4e> (In English)
- Żera, T., Nowiński, A., Kwiatkowski, P. (2016) Centrally administered TNF increases arterial blood pressure independently of nitric oxide synthase. *Neuropeptides*, vol. 58, pp. 67–72. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2016.05.002> (In English)