



УДК 612.2+612.21+616.002+612.216.2

EDN CWMFVS

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-3-359-366>

Изменения инспираторного усилия при тяжелой гипоксии на фоне действия интерлейкина-6 и фактора некроза опухолей

Е. В. Баранова^{✉1}, Ж. А. Дони́на¹

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

Сведения об авторах

Елизавета Владимировна Баранова, SPIN-код: 9319-5419, Scopus AuthorID: 57109060600, ResearcherID: J-9605-2018, ORCID: 0000-0003-1234-4575, e-mail: baranovaev@infran.ru

Жанна Альбертовна Дони́на, SPIN-код: 2809-0044, Scopus Author ID: 6603757983, ResearcherID: J-9479-2018, ORCID: 0000-0002-4451-1270, e-mail: doninazha@infran.ru

Для цитирования: Баранова, Е. В., Дони́на, Ж. А. (2022) Изменения инспираторного усилия при тяжелой гипоксии на фоне действия интерлейкина-6 и фактора некроза опухолей. *Интегративная физиология*, т. 3, № 3, с. 359–366. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-3-359-366> EDN CWMFVS

Получена 3 июня 2022; прошла рецензирование 23 июля 2022; принята 24 июля 2022.

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

Права: © Е. В. Баранова, Ж. А. Дони́на (2022). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях [лицензии CC BY-NC 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Аннотация. Актуальной проблемой настоящего времени является выяснение роли провоспалительных цитокинов в развитии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) с сопутствующей тяжелой гипоксемией при системной воспалительной реакции (СВР). Ранее нами было установлено, что повышенный уровень циркулирующих ИЛ-1 β и ФНО- α , подавляя компенсаторную реакцию легочной вентиляции на гипоксию, является основной причиной дыхательной недостаточности и снижения выживаемости после гипоксического апноэ. ИЛ-6, напротив, не вызывает декомпенсацию дыхания при тяжелой гипоксии, однако приводит к повышению уровня летальности по сравнению с ИЛ-1 β и ФНО- α . Мы предположили, что различный характер респираторных реакций может зависеть от противоположных биологических эффектов цитокинов на генерацию инспираторного усилия, отражающего активность дыхательных мышц. С целью проверки этого предположения нами была проведена сравнительная оценка влияния внутривенного введения ИЛ-6 и ФНО- α на генерацию инспираторного усилия (внутригрудного давления) и паттерн дыхания при тяжелой гипоксии. Опыты проведены на наркотизированных крысах, гипоксию воспроизводили методом «возвратного дыхания» от нормоксии до апноэ, данные анализировали при F₁O₂ 8%. Регистрировали дыхательный объем (ДО), частоту дыхания (ЧД), минутный объем дыхания (МОД), внутригрудное давление (ВГД), процент выживаемости после гипоксического апноэ. Установлено, что максимальный прирост ВГД на гипоксию у крыс с ФНО- α составлял 30%, а в контроле и с ИЛ-6 соответствовал 200% по сравнению с нормоксией, что способствовало росту МОД. Выживаемость после гипоксического апноэ у крыс с ИЛ-6 снижалась в 5 раз по сравнению с ФНО- α . Таким образом, при тяжелой гипоксии ИЛ-6 не подавляет генерацию инспираторного усилия и активность дыхательных мышц, что не приводит к декомпенсации функции дыхания. ФНО- α способствует развитию острой дыхательной недостаточности в результате ослабления генерации инспираторного усилия и его вклада в формирование паттерна дыхания.

Ключевые слова: провоспалительные цитокины, острый респираторный дистресс-синдром, гипоксия, инспираторное усилие, внутригрудное давление, паттерн дыхания

Changes in inspiratory effort in severe hypoxia against the backdrop of interleukin-6 and tumor necrosis factor

E. V. Baranova^{✉1}, Zh. A. Donina¹

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

Authors

Elizaveta V. Baranova, SPIN: 9319-5419, Scopus AuthorID: 57109060600, ResearcherID: J-9605-2018, ORCID: 0000-0003-1234-4575, e-mail: baranovaev@infran.ru

Zhanna A. Donina, SPIN: 2809-0044, Scopus Author ID: 6603757983, ResearcherID: J-9479-2018, ORCID: 0000-0002-4451-1270, e-mail: doninazha@infran.ru

For citation: Baranova, E. V., Donina, Zh. A. (2022) Changes in inspiratory effort in severe hypoxia against the backdrop of interleukin-6 and tumor necrosis factor. *Integrative Physiology*, vol. 3, no. 3, pp. 359–366. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-3-359-366> EDN CWMFVS

Received 3 June 2022; reviewed 23 July 2022; accepted 24 July 2022.

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

Copyright: © E. V. Baranova, Zh. A. Donina (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. Today, it is paramount to clarify the role of proinflammatory cytokines in the acute respiratory distress syndrome (ARDS) with severe hypoxemia and systemic inflammatory reaction (SIR). Previously, we found that an increase in the number of circulating IL-1 β and TNF- α suppressing the compensatory reaction of pulmonary ventilation to hypoxia is the main cause of respiratory failure and reduced survival after hypoxic apnea. IL-6 does not cause respiratory decompensation in severe hypoxia, instead, it increases the risk of mortality compared to IL-1 β and TNF- α . We suggested that this difference in the nature of respiratory reactions may be due to the opposite biological effects that cytokines have on the generation of inspiratory effort which is indicative of the activity of respiratory muscles. We conducted a comparative assessment of the effect of intravenous administration of IL-6 and TNF- α on the generation of inspiratory effort (intra-thoracic pressure) and the breathing pattern in hypoxia. In anesthetized rats hypoxia was reproduced by the rebreathing method from normoxia up to apnea. The data were analyzed at F₁O₂ 8%. The recorded parameters include respiratory volume (V_t), breathing frequency (BF), minute lung ventilation (MLV), esophageal pressure (Pes), and survival after hypoxic apnea. It was found that in severe hypoxia IL-6 does not suppress the generation of inspiratory effort and the activity of the respiratory muscles, hence, it does not lead to decompensation of the respiratory function. TNF- α contributes to the development of acute respiratory failure due to the weakening of the inspiratory effort and its contribution to the formation of the breathing pattern.

Keywords: proinflammatory cytokines, acute respiratory distress syndrome, hypoxia, inspiratory effort, intra-thoracic pressure, breathing pattern

Введение

В развитии нарушений, характерных для тяжелой дыхательной недостаточности с сопутствующей гипоксемией, существенную роль играет повышенная продукция провоспалительных цитокинов (Behrens, Koretzky 2017). Провоспалительный цитокин интерлейкин-6 (ИЛ-6) является одним из многочисленных медиаторов системной воспалительной реакции (СВР), которая усугубляется развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) с прогрессивно нарастающей гипоксемией, в большинстве случаев приводящей к неблагоприятному исходу (Liu et al. 2020; Somers et al. 2020). ИЛ-6 классифицируется как миокин, высвобождающийся при усиленной работе

скелетных мышц, в том числе и инспираторных, обладающий про- и противовоспалительными свойствами (Petersen, Pedersen 2005). ИЛ-6 является не только маркером воспаления, но и предиктором прогрессирования патофизиологических процессов при сердечной недостаточности (Dall'Ago et al. 2006; Park et al. 2001), сепсисе (Jiang et al. 2015), обострении хронической обструктивной болезни, пневмонии (Trushina et al. 2019).

Как известно, гипоксические состояния независимо от вызывающих их причин, сопровождаются изменением паттерна дыхания, компенсаторной гипервентиляцией, в первую очередь за счет увеличения дыхательного объема и частоты дыхания с усиленным сокращением дыхательных мышц (Vaporidi et al. 2020).

В то же время активизация инспираторных мышц, обеспечивающих общее инспираторное усилие, т. е. силу сокращений мышц, участвующих во вдохе, может привести к их атрофии. Так в работе Янссена с соавторами (Janssen et al. 2005), проведенной на крысах, было установлено, что даже кратковременное влияние рекомбинантного человеческого ИЛ-6 вызывает снижение массы и кровотока в основной дыхательной мышце — диафрагме, но без нарушений ее сократительной способности. Существуют сведения, что повышенный уровень ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов с ОРДС и тяжелой гипоксемией коррелировал с летальным исходом в результате декомпенсации дыхания (Henry et al. 2020; Liu et al. 2020; Somers et al. 2020). Некоторые авторы дисфункцию дыхательных мышц при рестриктивном нарушении вентиляции легких связывают с повышенным уровнем циркулирующих ИЛ-6 и ФНО- α (Jiang et al. 2015; Spiesshoefer et al. 2021). Проведенная нами ранее сравнительная оценка вентиляторной реакции на нарастающую гипоксию и спонтанное восстановление дыхания после гипоксического апноэ показала, что ИЛ-6, несмотря на отсутствие признаков дыхательной декомпенсации, в 5 раз снижает выживаемость по сравнению с ФНО- α (Donina et al. 2021). Это позволило нам предположить, что ИЛ-6 и ФНО- α оказывают разнонаправленное (противоположное) влияние на функциональное состояние дыхательных мышц, от которых зависит глубина, частота дыхания и соответственно легочная вентиляция. Согласно основам биомеханики дыхания суммарная сила сокращений мышц, участвующих во вдохе, т. е. общее инспираторное усилие, характеризуется величиной плеврального давления, в качестве аналога которого при функциональной диагностике дыхательной системы используется внутрипищеводное давление (внутригрудное, ВГД). Однако нет устоявшегося мнения о сочетанном влиянии гиперцитокинемии и гипоксии на сократительную способность дыхательных мышц и степень участия внутригрудного давления в формировании паттерна дыхания.

Целью настоящей работы явилась проверка гипотезы о разнонаправленном влиянии ИЛ-6 и ФНО- α на инспираторное усилие (внутригрудное давление) и паттерн дыхания при тяжелой гипоксии.

Методика

Работа проведена на животных из ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН для исследования интегра-

тивных механизмов деятельности нервной и висцеральных систем» (Санкт-Петербург). 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. 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).

Опыты были поставлены на 24 крысах самцах Wistar массой 280–300 г, наркотизированных уретаном (1000 мг/кг, внутривенно). Животные были разделены на 3 группы: 1-ой — (контроль) вводили 1 мл 0,9% физиологического раствора (NaCl), 2-ой — фактор некроза опухолей- α (ФНО- α , 40 мг/кг, Sigma, США), 3-ей — интерлейкин-6 (ИЛ-6, 50 мкг/кг, Sigma, США).

Фоновые показатели регистрировали в условиях нормоксии, затем вводили исследуемые препараты в бедренную вену, по истечении 70 мин животным предъявляли гипоксическое воздействие, используя метод «возвратного дыхания» с непрерывным нарастанием гипоксии от нормоксии до апноэ (Donina et al. 2021). После остановки дыхания крысу отключали от гипоксического воздействия и регистрировали время спонтанного восстановления дыхания или летальность в постгипоксическом периоде в процентах по отношению к контрольной группе. Прекращение дыхательной активности в течение 1 мин приравнивали к гибели животных. Регистрацию всех показателей проводили непрерывно в ходе воздействия, а сравнительную оценку данных после окончания эксперимента проводили на уровне 8% O_2 .

Методом пневмотахографии регистрировали объемную скорость инспираторного потока. Электронная интеграция пневмотахографической кривой позволяла получить кривую дыхательных объемов — спирограмму, вычислить дыхательный объем (ДО) и частоту дыхания (ЧД). Минутный объем дыхания (МОД) рассчитывали как произведение ЧД и ДО. Для измерения внутригрудного (внутриплеврального) давления (ВГД), косвенно отражающего суммарную силу сокращений дыхательных мышц, использовали баллонографический метод. Фракционное содержание O_2 во вдыхаемой смеси (F_{I,O_2}) измеряли анализатором кислорода ПГК-06 («Инсовт», Санкт-Петербург). Эвтаназию животных осуществляли передозировкой уретана.

Сигналы пневмотахограммы и внутригрудного давления обрабатывали при помощи аппаратно-программного комплекса сбора биологических данных Biograf-7 (ГУАП, Санкт-Петербург, Россия).

Для статистического анализа данных использовали 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 ($M \pm SE$).

Результаты

Как следует из представленной таблицы, в условиях нормоксии после инъекции крысам исследуемых препаратов достоверные изменения параметров наблюдали только в группе с ФНО- α . Так, через 70 мин вслед за введением ФНО- α увеличивались ДО и МОД при незначительном снижении ЧД. В группе с ИЛ-6 достоверных различий ДО, ЧД и МОД по сравнению

с контрольной группой не было выявлено. ВГД в обеих экспериментальных группах незначительно (на 20%) повышалось.

Дыхание гипоксической смесью F_1O_2 8% вызывало достоверные, но разнонаправленные изменения параметров внешнего дыхания в обеих экспериментальных группах. Так, у контрольной группы компенсаторный прирост МОД на гипоксию составлял $36 \pm 7\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с нормоксией (рис. 1), в основном за счет увеличения ДО на $115 \pm 11\%$ ($p < 0,001$) в результате роста ВГД на $200 \pm 11\%$ ($p < 0,001$) (рис. 2), что свидетельствовало об усилении активности инспираторных мышц.

У крыс с введением ФНО- α компенсаторный прирост МОД на гипоксию практически отсутствовал в результате падения ЧД (рис. 1) и ДО (рис. 2). Прирост ВГД в этой группе был минимальным. У крыс с ИЛ-6 при гипоксии происходили противоположные изменения. Прирост МОД превышал почти в 2 раза значения контрольной группы, что составляло $72 \pm 8\%$ ($p < 0,05$), при этом увеличение ВГД на $200 \pm 10\%$ ($p < 0,001$) приводило к росту ДО на $113 \pm 10\%$ ($p < 0,001$) по сравнению

Таблица. Влияние ФНО- α и ИЛ-6 на параметры внешнего дыхания крыс в условиях нормоксии

Показатели	Через 70 мин после введения препаратов		
	NaCl (контроль) (n = 8)	ФНО- α (n = 8)	ИЛ-6 (n = 8)
Дыхательный объем, мл	1,0 \pm 0,2	1,4 \pm 0,2*	1,2 \pm 0,1
Частота дыхания, мин ⁻¹	83 \pm 4	78 \pm 1	79 \pm 0,1
Минутный объем дыхания, мл/мин	92,3 \pm 6,5	120,5 \pm 5,4*	95,2 \pm 4,3
Внутригрудное давление, см вод.ст.	0,5 \pm 0,1	0,6 \pm 0,1	0,6 \pm 0,1

Данные представлены в виде среднего значения и ошибки средней ($M \pm SE$). * — $p < 0,05$, по сравнению с контролем (NaCl)

Table. The effect of TNF- α and IL-6 on the parameters of external respiration in rats at normoxia

Parameters	70 min after the administration of drugs		
	NaCl (control) (n = 8)	TNF- α (n = 8)	IL-6 (n = 8)
Respiratory volume, ml	1.0 \pm 0.2	1.4 \pm 0.2*	1.2 \pm 0.1
Breathing frequency, min ⁻¹	83 \pm 4	78 \pm 1	79 \pm 0.1
Minute ventilation, ml/min	92.3 \pm 6.5	120.5 \pm 5.4*	95.2 \pm 4.3
Esophageal pressure, cm H ₂ O	0.5 \pm 0.1	0.6 \pm 0.1	0.6 \pm 0.1

Data are expressed as the mean \pm SE, (n = 8 in each group). * — $p < 0.05$, compared with the control (NaCl)

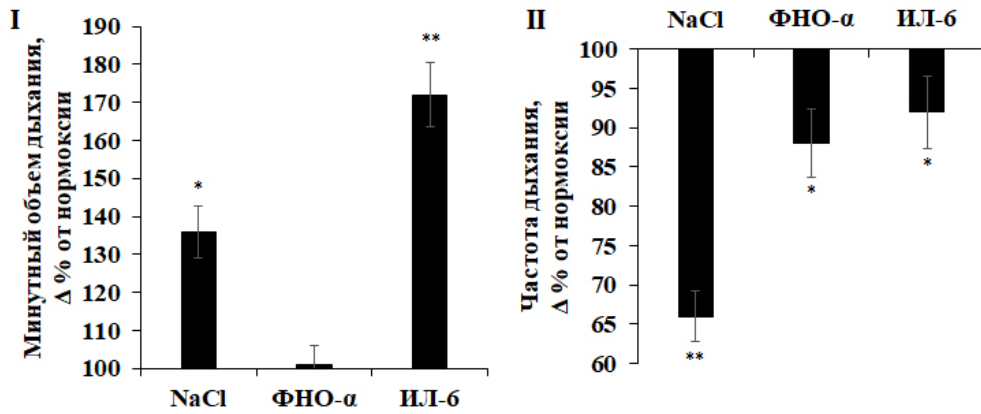


Рис. 1. Влияние ФНО-α и ИЛ-6 на компенсаторные реакции минутного объема дыхания (I) и частоты дыхания (II) при гипоксии 8% O₂. По оси абсцисс — экспериментальные группы. По оси ординат — приросты в % от нормоксии (нормоксия принята за 100%). * — p < 0,05 по сравнению с нормоксией, ** — p < 0,001 по сравнению с нормоксией

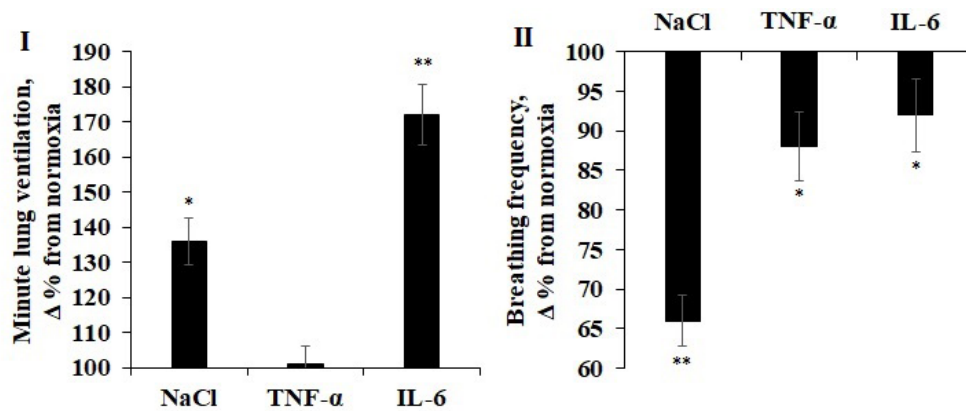


Fig. 1. Effect of TNF-α and IL-6 on compensatory response of minute lung ventilation (I) and breathing frequency (II) at hypoxia of 8% O₂. X-axis—experimental groups. Y-axis—an incremental growth in percent from normoxia, (normoxia is taken as 100%). *—p < 0.05 compared to normoxia, **—p < 0.001 compared to normoxia

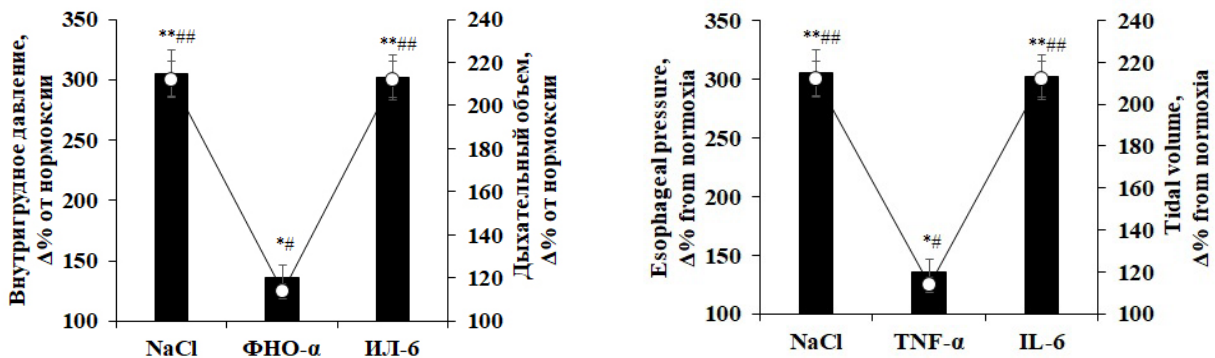


Рис. 2. Влияние ФНО-α и ИЛ-6 на взаимозависимые реакции внутригрудного давления и дыхательного объема при гипоксии 8% O₂. По оси абсцисс — экспериментальные группы. По оси ординат — приросты в % от нормоксии (нормоксия принята за 100%). По оси ординат: левая панель — внутригрудное давление (* — p < 0,05 по сравнению с нормоксией, ** — p < 0,001 по сравнению с нормоксией); правая панель — дыхательный объем (# — p < 0,05 по сравнению с нормоксией, ## — p < 0,001 по сравнению с нормоксией)

Fig. 2. Effect of TNF-α and IL-6 on the interdependent response of esophageal pressure and tidal volume at hypoxia of 8% O₂. X-axis—experimental groups. Y-axis—an incremental growth in percent from normoxia (normoxia is taken as 100%). Along the Y-axis: left panel—esophageal pressure (*—p < 0.05 compared to normoxia, **—p < 0.001 compared to normoxia); right panel—tidal volume (#—p < 0.05 compared to normoxia, ##—p < 0.001 compared to normoxia)

с нормоксией. Наряду со значительным ростом МОД, ДО и ВГД, урежение ЧД у этой группы было менее выраженным. Спонтанное восстановление дыхания (выживаемость) после гипоксического апноэ в группе с ФНО- α составляло 50%, а с ИЛ-6 только 10% по сравнению с контрольными крысами, у которых выживаемость составляла 100%.

Обсуждение

Полученные результаты продемонстрировали разнонаправленное влияние цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 на компенсаторный прирост легочной вентиляции в ответ на гипоксическое воздействие. Как было установлено, при тяжелой гипоксии ФНО- α угнетает прирост МОД в то время, как у крыс с введением ИЛ-6 компенсаторный прирост легочной вентиляции возрастал в 2 раза по сравнению с контрольными животными и в 7 раз по сравнению с группой с ФНО- α .

При обсуждении причин наблюдаемых различий в реакциях внешнего дыхания следует принять во внимание, что цитокин ФНО- α экспрессируется на гломусных клетках каротидного тела, снижая их чувствительность к дефициту кислорода (Liu et al. 2009) и подавляя компенсаторный прирост МОД. Кроме того, установлено наличие рецепторов ФНО- α в ядре солитарного тракта и вентролатеральном отделе продолговатого мозга, т. е. в зонах мозга, регулирующих дыхание на уровне ЦНС (Hsieh et al. 2020; Probert 2015). Из этого следует, что ФНО- α может вовлекаться не только в центральные и периферические звенья хеморецепторной регуляции дыхания, но и угнетать электрическую активность диафрагмальных нейронов и диафрагмы. В отличие от других провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ФНО- α), уровень ИЛ-6 не повышался ни в ткани легкого, ни в бронхоальвеолярной жидкости при моделировании острого воспаления легких (Jacono et al. 2011). В то же время ИЛ-6 классифицируется как миокин, обладающий про- и противовоспалительными свойствами, который высвобождается из функционирующей мышечной ткани, в том числе и диафрагмы при физической нагрузке (Pedersen et al. 2007; Petersen, Pedersen 2005). Противовоспалительные свойства ИЛ-6 проявляются при активном сокращении мышечных волокон, при этом дополнительно экспрессируется более мощный противовоспалительный цитокин ИЛ-10 и подавляется синтез ФНО- α (Pedersen et al. 2007).

Как видно из полученных результатов, в обеих экспериментальных группах наблюдалась

высокая степень корреляции между легочной вентиляцией и внутригрудным давлением. У крыс с ФНО- α при гипоксии отмечалось не увеличение ВГД, как у контрольной группы (на 200%), а его снижение, ВГД возросло лишь на 20–30% от уровня нормоксии. ИЛ-6 не оказывал влияния на ВГД, соответственно, не ограничивая гипоксический прирост МОД. Это означает, что ИЛ-6, в отличие от ФНО- α , не приводит к дисфункции дыхательных мышц, в том числе и диафрагмы — основной инспираторной мышцы, генерирующей общее усилие для формирования дыхательного объема и легочной вентиляции. Следовательно, можно предположить, что высокая смертность, наблюдавшаяся у пациентов с тяжелым течением ОРДС на фоне повышенного уровня ИЛ-6, не была ассоциирована с декомпенсацией функции дыхания (Somers et al. 2020). В пользу такого предположения свидетельствует и тот факт, что ИЛ-6 может способствовать усилению липолиза, увеличивающего энергию, необходимую для повышения выносливости работающих дыхательных мышц в условиях дыхательной нагрузки. Известно, что ИЛ-6 способен проявлять противовоспалительное действие, ингибируя провоспалительный цитокин ФНО- α , который, как и ИЛ-1 β , вызывает острую дыхательную недостаточность в результате нарушения сократительной способности диафрагмы (Vassilakopoulos, Hussain 2007). Следует отметить, что ИЛ-6 представляет собой не только маркер воспалительной реакции, но и является биомаркером прогнозирования риска сердечно-сосудистых заболеваний (Moriya 2019). Показано, что при инфаркте миокарда в значительной степени повышен уровень ИЛ-6 (Zhang et al. 2005), также существует корреляция между повышенным уровнем ИЛ-6 и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (Harris et al. 1999). Следовательно, негативное влияние ИЛ-6 на сердечно-сосудистую систему с сопутствующей артериальной гипоксемией могло привести к необратимым последствиям (Takagishi et al. 2010; Verity et al. 2020).

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод о том, что совместное действие ФНО- α и тяжелой гипоксии способствует развитию острой дыхательной недостаточности в результате снижения активности дыхательных мышц, тогда как ИЛ-6 не оказывает влияния на генерацию инспираторного усилия и не приводит к декомпенсации функции дыхания. Более высокая смертность крыс в группе с ИЛ-6, чем с ФНО- α , по всей вероятности, могла быть связана со стремитель-

ным нарастанием артериальной гипоксемии и гипотонии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов, связанного с публикацией данной статьи.

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 to which animals were subjected in preparation for experiments and during their

conduct corresponded to ethical standards approved by laws and regulations of the Russian Federation, Council of Europe Directive 2010/63eu of the European Parliament on the protection of animals used for experimental and other scientific purposes, as well as recommendations of the Commission for the Control of the Maintenance and Use of Laboratory Animals at the I. P. Pavlov Institute of Physiology, RAS.

Вклад авторов

а. Елизавета Владимировна Баранова — идея работы, проведение экспериментов, обработка результатов, подготовка графического материала и рукописи;

б. Жанна Альбертовна Дони́на — идея работы, планирование экспериментов, редактирование рукописи.

Author Contributions

a. Elizaveta V. Baranova designed the research concept, conducted experiments, processed the results, prepared figures and tables and drafted the manuscript;

b. Zhanna A. Donina designed the research concept, planned the experiments and edited the manuscript.

References

- Behrens, E. M., Koretzky, G. A. (2017) Review: Cytokine storm syndrome: Looking toward the precision medicine era. *Arthritis and Rheumatol*, vol. 69, no. 6, pp. 1135–1143. <https://doi.org/10.1002/art.40071> (In English)
- Dall'Ago, P., Chiappa, G. R. S., Guths, H. et al. (2006) Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: A randomized trial. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 47, no. 4, pp. 757–763. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.09.052> (In English)
- Donina, Zh. A., Baranova, E. V., Aleksandrova, N. P. (2021) Sravnitel'naya otsenka vliyaniya osnovnykh mediatorov ostrofazovogo otveta (IL-1, FNO- α i IL-6) na pattern dykhaniya i vyzhivaemost' krysa pri ostroj narastayushchej gipoksii [Comparative assessment of the effect of the main mediators of acute phase response (IL-1, TNF- α and IL-6) on breathing pattern and survival in rats with acute progressive hypoxia]. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal imeni I. M. Sechenova*, vol. 107, no. 8, pp. 996–1006. <https://doi.org/10.31857/S0869813921080045> (In Russian)
- Harris, T. B., Ferrucci, L., Tracy, R. P. et al. (1999) Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *American Journal of Medicine*, vol. 106, no. 5, pp. 506–512. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)00066-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)00066-2) (In English)
- Henry, B. M., de Oliveira, M. H. S., Benoit, S. et al. (2020) Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clinical Chemistry Laboratory Medicine*, vol. 58, no. 7, pp. 1021–1028. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369> (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)

- Jacono, F. J., Mayer, C. A., Hsieh, Y-H., et al. (2011) Lung and brainstem cytokine levels are associated with breathing pattern changes in a rodent model of acute lung injury. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, vol. 178, no. 3, pp. 429–438. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2011.04.022> (In English)
- Janssen, S. P. M., Gayan-Ramirez, G., Bergh, A. V. et al. (2005) Interleukin-6 causes myocardial failure and skeletal muscle atrophy in rats. *Circulation*, vol. 111, no. 8, pp. 996–1005. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000156469.96135.0D> (In English)
- Jiang, J., Yang, B., Han, G. et al (2015) Early administration of cisatracurium attenuates sepsis-induced diaphragm dysfunction in rats. *Inflammation*, vol. 38, no. 1, pp. 305–311. <https://doi.org/10.1007/s10753-014-0034-8> (In English)
- Liu, B. W., Li, M., Zhou, Z. G. et al. (2020) Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *Journal of Autoimmunity*, vol. 111, article 102452. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102452> (In English)
- Liu, X., He, L., Stensaas, L. et al. (2009) Adaptation to chronic hypoxia involves immune cell invasion and increased expression of inflammatory cytokines in rat carotid body. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, vol. 296, no. 2, pp. 158–166. <https://doi.org/10.1152/ajplung.90597.2008> (In English)
- Moriya, J. (2019) Critical roles of inflammation in atherosclerosis. *Journal of Cardiology*, vol. 73, no. 1, pp. 22–27. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2018.05.010> (In English)
- Park, W. Y., Goodman, R. B., Steinberg, K. P. et al. (2001) Cytokine balance in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 164, no. 10, pp. 1896–1903. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.10.2104013> (In English)
- Pedersen, B. K., Akerstrom, T. C. A., Nielsen, A. R., Fischer, C. P. (2007) Role of myokines in exercise and metabolism. *Journal of Applied Physiology*, vol. 103, no. 3, pp. 1093–1098. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00080.2007> (In English)
- Petersen, A. M., Pedersen, B. K. (2005) The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of Applied Physiology*, vol. 98, no. 4, pp. 1154–1162. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00164.2004> (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)
- Somers, E. C., Eschenauer, G. A., Troost, J. P. et al. (2020) Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*, vol. 73, no. 2, pp. e445–e454. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa954> (In English)
- Spiesshoefer, J., Henke, C., Kabitz, J. H. et al. (2021) Heart failure results in inspiratory muscle dysfunction irrespective of left ventricular ejection fraction. *Respiration*, vol. 100, no. 2, pp. 96–108. <https://doi.org/10.1159/000509940> (In English)
- Takagishi, M., Waki, H., Bhuiyan, M. E. et al. (2010) IL-6 microinjected in the nucleus tractus solitarius attenuates cardiac baroreceptor reflex function in rats. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 298, no. 1, pp. 183–190. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00176.2009> (In English)
- Trushina, E. Yu., Kostina, E. M., Molotilov, B. A. et al. (2019) Rol' tsitokinov IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 v immunopatogeneze khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Role of il-4, il-6, il-8, il-10 cytokines in the immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease]. *Meditsinskaya immunologiya — Medical Immunology*, vol. 21, no. 1, pp. 89–98. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-1-89-98> (In Russian)
- Vaporidi, K., Akoumianaki, E., Teliak, I. et al (2020) Respiratory drive in critically ill patients. Pathophysiology and clinical implications. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 201, no. 1, pp. 20–32. <https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0596SO> (In English)
- Vassilakopoulos, T., Hussain, S. N. (2007) Ventilatory muscle activation and inflammation: cytokines, reactive oxygen species, and nitric oxide. *Journal Applied Physiology*, vol. 102, no. 4, pp. 1687–1695. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01273.2006> (In English)
- Verity, R., Okell, L., Dorigatti, I., Winskill, P. et al. (2020) Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: A model-based analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 20, no. 6, pp. 669–677. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7) (In English)
- Zhang, J., Cheng, X., Liao, Y. H. et al. (2005) Simvastatin regulates myocardial cytokine expression and improves ventricular remodeling in rats after acute myocardial infarction. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, vol. 19, no. 1, pp. 13–21. <https://doi.org/10.1007/s10557-005-6893-3> (In English)