



Check for updates

Экспериментальные статьи

УДК 612.258.1+612.014.464+57.084.1

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-157-164>

Роль нейрональной NO-синтазы в реализации респираторных эффектов провоспалительного цитокина ФНО-α

А. А. Клиникова¹, Н. П. Александрова^{✉1}

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

Сведения об авторах

Анна Андреевна Клиникова,
SPIN-код: 8341-1551,
ORCID: 0000-0002-2728-423X,
e-mail: klinnikova.an@gmail.com

Нина Павловна Александрова,
SPIN-код: 4994-4591,
Scopus AuthorID: 56249021000,
ORCID: 0000-0002-5564-161X,
e-mail: naleks54@yandex.ru

Для цитирования:

Клиникова, А. А.,
Александрова, Н. П. (2021)
Роль нейрональной NO-синтазы
в реализации респираторных
эффектов провоспалительного
цитокина ФНО-α.
Интегративная физиология, т. 2,
№ 2, с. 157–164.
<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-157-164>

Получена 2 февраля 2021; прошла
рецензирование 9 апреля 2021;
принята 9 апреля 2021.

Права: © Авторы (2021).

Опубликовано Российским
государственным педагогическим
университетом им. А. И. Герцена.
Открытый доступ на условиях
лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. В наших предыдущих работах было показано, что повышение системного или церебрального уровня провоспалительных цитокинов оказывает модулирующее влияние на рефлекторные механизмы регуляции дыхания. Целью настоящей работы явилось исследование возможного участия нейрональной синтазы оксида азота (nNOS) в механизмах реализации влияний повышенного системного уровня провоспалительного цитокина фактор некроза опухоли — альфа (ФНО-α) на гипоксический вентиляционный ответ. Для достижения этой цели на наркотизированных уретаном крысах были проведены эксперименты с внутривенным введением ФНО-α на фоне действия селективного ингибитора nNOS 7-нитроиндазола. Гипоксический вентиляционный ответ оценивался методом возвратного дыхания гипоксической газовой смесью до и после внутривенного введения ФНО-α. Установлено, что при экзогенном повышении системного уровня ФНО-α наблюдается достоверное снижение вентиляционной чувствительности к гипоксии. На фоне предварительного внутрибрюшинного введения 7-нитроиндазола респираторные эффекты ФНО-α не проявляются. Сделан вывод о возможности участия ФНО-α в модуляции периферического хеморефлекса не только в патологических, но и в нормальных физиологических условиях, посредством активации конститутивных изоформ NOS в гломусных клетках каротидных тел, что позволяет обеспечить срочную реакцию системы дыхания на повышение уровня провоспалительных цитокинов в циркуляторной системе. Полученные данные способствуют конкретизации путей влияния системного воспаления на респираторную функцию.

Ключевые слова: цитокины, ФНО-α, гипоксия, хеморефлекс, дыхание, вентиляция, нейрональная синтаза оксида азота.

The role of neuronal NO synthase in the respiratory effects of the proinflammatory cytokine TNF- α

A. A. Klinnikova¹, N. P. Aleksandrova^{✉1}

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

Authors

Anna A. Klinnikova,
SPIN: 8341-1551,
ORCID: 0000-0002-2728-423X,
e-mail: klinnikova.an@gmail.com

Nina P. Aleksandrova,
SPIN: 4994-4591,
Scopus AuthorID: 56249021000,
ORCID: 0000-0002-5564-161X,
e-mail: naleks54@yandex.ru

For citation:

Klinnikova, A. A.,
Aleksandrova, N. P. (2021)
The role of neuronal NO synthase
in the respiratory effects of the
proinflammatory cytokine TNF- α .
Integrative Physiology, vol. 2, no. 2,
pp. 157–164.
<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-157-164>

Received 2 February 2021;
reviewed 9 April 2021;
accepted 9 April 2021.

Copyright: © The Authors (2021).
Published by Herzen State
Pedagogical University of Russia.
Open access under [CC BY-NC](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)
License 4.0.

Abstract. In our previous studies we showed that an increase in the systemic or cerebral level of proinflammatory cytokines has a modulating effect on the reflex control of respiration. The aim of this study was to investigate the possible involvement of neuronal nitric oxide synthase (nNOS) in the hypoxic ventilatory response induced by an increased systemic level of the proinflammatory cytokine Tumor necrosis factor — α (TNF- α). To achieve this goal, we conducted experiments on urethane anesthetized rats with intravenous administration of TNF- α before and after pretreatment with 7-nitroindazole specific inhibitor of nNOS. The hypoxic ventilation response was assessed by rebreathing with a hypoxic gas mixture before and after administration of TNF- α . We found that TNF- α increased the lung ventilation in normoxia but decreased the ventilatory response to hypoxia. Pretreatment with nNOS inhibitor reduced respiratory effects of TNF- α . We believe that TNF- α can participate in the modulation of peripheral hypoxic chemoreflex not only in pathological, but also in normal physiological conditions through the activation of constitutive nNOS in the glomus cells of the carotid bodies. This makes the respiratory system urgently respond to an increase in the level of pro-inflammatory cytokines in the circulatory system. The obtained data made it possible to improve the understanding of how systemic inflammation affects the respiratory function.

Keywords: cytokines, TNF- α , hypoxia, chemoreflex, respiration, ventilation, neuronal nitric oxide synthase.

Введение

Известно, что влияние цитокинов на физиологические функции может быть опосредовано множественными путями, через высвобождение простаноидов, норэпинефрина, кортикотропин-рилизинг фактора, оксида азота (NO) (Graff, Gozal 1999; Herlenius 2011; Nakamori et al. 1993; Watanabe et al. 1996). Результаты уже проведенных нами исследований указывают на важную роль NO-ергических механизмов в путях проведения влияния воспаления на рефлекторный контроль дыхания (Aleksandrov et al. 2015; Aleksandrova et al. 2020; Klinnikova 2018). В организме NO синтезируется в результате окислительной реакции, катализируемой ферментом NO-синтазой (NOS) из L-аргинина. В настоящее время известны три изоформы NOS: две конститутивные, нейрональная (nNOS) и эндотелиальная (eNOS), и одна макрофагальная, индуцибельная (iNOS). Небольшая молекула NO, обладая высокой проникающей способностью, может влиять на внутриклеточные процессы, не взаимодействуя с мембранными рецептора-

ми, поскольку она способна легко диффундировать через клеточную мембрану (Sitdikova et al. 2014; Brenman, Bredt 1996). Диффундируя в соседние клетки, оксид азота активизирует в них образование циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), способного влиять на проводимость ионных каналов и, таким образом, изменять электрогенез нейронов.

В наших предыдущих работах было показано, что повышение системного или церебрального уровня ключевых провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 бета (ИЛ-1 β) и ФНО- α оказывает влияние на рефлекторные механизмы регуляции дыхания, модулируя рефлексы с механорецепторов легких, центральный и периферический хеморефлексы (Aleksandrova et al. 2015; 2017; 2020). При этом было установлено, что действие ингибитора NO-синтаз L-нитроаргинин-метил-эфира (L-NAME) нивелирует модулирующее влияние провоспалительных цитокинов на рефлекторную регуляцию дыхания. Как известно, L-NAME является неспецифическим блокатором NO-синтаз, предотвращающим проникновение в клетки L-аргинина и ингиби-

рующим его взаимодействие с любыми изоформами NO-синтазы.

Провоспалительные цитокины способствуют прежде всего макрофагальному синтезу iNOS, вызывающему резкое усиление синтеза оксида азота, в сотни раз превышающее синтез, осуществляемый конститутивными изоформами фермента. Действие фермента iNOS не является физиологическим, так как высокие дозы NO токсичны для клеток. При этом от воздействия на клетки до начала процесса образования iNO-синтазы проходит значительный период времени (от 4 до 8 часов). Это время необходимо для активации генов и начала синтеза ферментов. Однако в наших исследованиях респираторные эффекты цитокинов проявлялись уже через 20 минут, достигая своего максимума через 40 минут после повышения системного или церебрального уровня цитокинов. Исходя из этого, мы предположили, что в реализации респираторных эффектов провоспалительных цитокинов участвуют не только индуцибельная, но и конститутивные формы NO-синтазы, которые постоянно экспрессируются в клетках. NO, образующийся под влиянием конститутивных NOS, синтезируется в небольшом количестве, на короткий период времени и действует как посредник в реализации различных физиологических ответов.

Целью настоящей работы явилась проверка этого предположения и исследование возможного участия нейрональной NO-синтазы в механизмах реализации влияний повышенного системного уровня ФНО- α на гипоксический вентиляционный ответ. Для достижения этой цели были проведены эксперименты на крысах с внутривенным введением ФНО- α на фоне действия селективного ингибитора nNOS 7-нитроиндазола.

Материалы и методы

Исследование было выполнено на 32 наркотизированных трахеостомированных спонтанно дышащих крысах самцах линии Wistar весом 270 ± 20 г (ЦКП Биокolleкция ИФ РАН). Все животные находились под общей анестезией (уретан, 1400 мг/кг интраперитонеально). Эксперименты выполнены с соблюдением основных норм и правил биомедицинской этики (European Community Council Directives 86/609/EEC).

Для регистрации объемно-временных параметров внешнего дыхания использовали пневмотахографическую методику. К трахеостомической канюле подключали пневмометрическую трубку MLT-1L (AD Instruments, Австралия).

По кривой пневмотахограммы измеряли скорость воздушного потока ($V_{\text{инсп}}$) и частоту дыхательных движений (ЧД). При интеграции пневмотахографической кривой автоматически получали кривую дыхательных объемов — спирограмму и вычисляли дыхательный объем (ДО). Минутный объем дыхания (МОД) рассчитывали как произведение дыхательного объема на частоту дыхания (ЧД). Парциальное давление кислорода и углекислого газа ($P_{\text{ET}} O_2$ и $P_{\text{ET}} CO_2$) в конечной порции выдыхаемого воздуха измеряли с помощью респираторного газоанализатора (Gemini, США).

Животные были разделены на 4 группы. Животным первой группы ($n = 8$) вводили ФНО- α (40 мг/кг, Sigma) в хвостовую вену. Животным второй группы ($n = 8$) для выяснения роли нитригерических механизмов, участвующих в реализации респираторных эффектов цитокина, за 20 минут до введения ФНО- α производилось внутрибрюшинное введение селективного ингибитора нейрональной NO-синтазы (nNOS) 7-нитроиндазола (50 мг/кг, Sigma). Третья ($n = 8$) группа была использована для выявления возможного собственного влияния 7-нитроиндазола на вентиляцию легких и гипоксическую хеморецепцию; этой группе вводили только ингибитор, внутрибрюшинно. Четвертая группа животных ($n = 8$) была контрольной, этим животным вводили внутривенно 0,25 мл физиологического раствора.

Чувствительность к гипоксическому стимулу исследовали классическим методом возвратного дыхания, адаптированным нами для использования на мелких лабораторных животных. Дыхание производилось в замкнутом контуре, заполненном азотно-гипоксической газовой смесью (15% O_2 и 5% CO_2 в азоте). Изакапния поддерживалась за счет добавленного в дыхательную смесь CO_2 и удаления с помощью адсорбента из выдыхаемого воздуха, поступающего в мешок (объем 50 мл) для возвратного дыхания, углекислого газа, образующегося в организме. По мере потребления кислорода при дыхании из мешка происходило постепенное убывание содержания O_2 в дыхательной смеси, нарастала стимуляция периферических хеморецепторов и происходило соответствующее увеличение легочной вентиляции. Содержание CO_2 в дыхательной смеси не изменялось. Продолжительность проведения пробы с возвратным дыханием составляла 4 минуты. Вентиляционный ответ на гипоксию тестировали в диапазоне снижения парциального давления кислорода в выдыхаемом воздухе от 80 до 40 мм рт. ст., т. к. в этом диапазоне зависимость

величины вентиляции от интенсивности гипоксического стимула практически линейна. Для количественной оценки вентиляционного ответа на гипоксию производили вычисление приростов ΔO_2 , МОД и $V_{инсп}$ при снижении парциального давления кислорода в конечной порции выдыхаемого воздуха на 1 мм рт. ст. Кроме того, производили графическое построение зависимости роста вентиляции и ее составляющих от содержания O_2 в выдыхаемом воздухе. Гипоксический вентиляционный ответ тестировали до введения препаратов, а затем на 20, 40, 60 и 90 минутах после их введения.

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

Результаты исследования и их обсуждение

Эксперименты показали, что экзогенное повышение системного уровня ФНО- α оказывает активирующее влияние на систему внешнего дыхания, вызывая увеличение средней скорости инспираторного потока, дыхательного объема и минутного объема дыхания (табл. 1). Достоверные изменения минутного объема дыхания отмечали уже на 20-й минуте после введения ФНО- α , а средней скорости инспираторного потока и дыхательного объема с 40-й минуты. Статистически значимое увеличение частоты

дыхательных движений наблюдали лишь через 90 минут после введения данного цитокина, однако тенденция к увеличению частоты дыхания прослеживалась начиная с 20-й минуты после введения препарата. При проведении серии контрольных экспериментов с внутривенным введением физиологического раствора, а также внутривентральным введением раствора 7-нитроиндазола не было выявлено достоверных изменений дыхательных параметров.

Анализ вентиляционного ответа на гипоксию выявил значительное изменение чувствительности дыхательной системы к гипоксической стимуляции при повышении системного уровня ФНО- α . Было показано, что после введения цитокина уменьшается угол наклона линии тренда, усредняющей вентиляционные кривые, зарегистрированные в нескольких экспериментах (рис. 1А, В, С). Как и следовало ожидать, при возвратном дыхании гипоксической газовой смесью по мере уменьшения парциального давления O_2 в крови наблюдали увеличение $V_{инсп}$, ΔO_2 и МОД как до введения ФНО- α , так и после его введения. Однако после введения препарата линии тренда становились более пологими, что свидетельствует о снижении вентиляционной чувствительности к гипоксической стимуляции.

Повышение системного уровня ФНО- α на фоне действия ингибитора нейрональной nNOS 7-нитроиндазола не вызывало ослабления вентиляционного ответа на гиперкапнию: угол наклона линий тренда, характеризующий зависимость дыхательных параметров (МОД, ΔO_2 , $V_{инсп}$) от величины гипоксической стимуляции, не изменялся после введения ФНО- α (рис. 1D, E, F).

Табл. 1. Влияние ФНО- α на паттерн дыхания в условиях нормоксии
Table 1. Influence of TNF- α on respiration patterns under normoxia

	ФНО- α				
	Фон	20 мин	40 мин	60 мин	90 мин
МОД (мл/мин ⁻¹)	119 \pm 15,6	141 \pm 17,9*	172 \pm 13,8*	179 \pm 11,5*	195 \pm 14,7*
ΔO_2 (мл)	1,1 \pm 0,07	1,1 \pm 0,07	1,3 \pm 0,06*	1,4 \pm 0,05*	1,6 \pm 0,06*
ЧД (цикл \cdot мин ⁻¹)	111 \pm 5,1	117 \pm 5,8	114 \pm 5,3	119 \pm 6,1	122 \pm 5,2*
$V_{инсп}$ (мл/с ⁻¹)	4,2 \pm 0,37	4,4 \pm 0,41	5,4 \pm 0,46*	5,8 \pm 0,31*	6,6 \pm 0,51*
$P_{ET}O_2$ (мм рт. ст.)	112 \pm 2,5	111 \pm 2,2	115 \pm 2,8	113 \pm 2,6	115 \pm 3,0

Примечание: * ($p < 0,05$) — достоверные отличия по сравнению с фоном

Note: * ($p < 0.05$) — significant differences from the background value

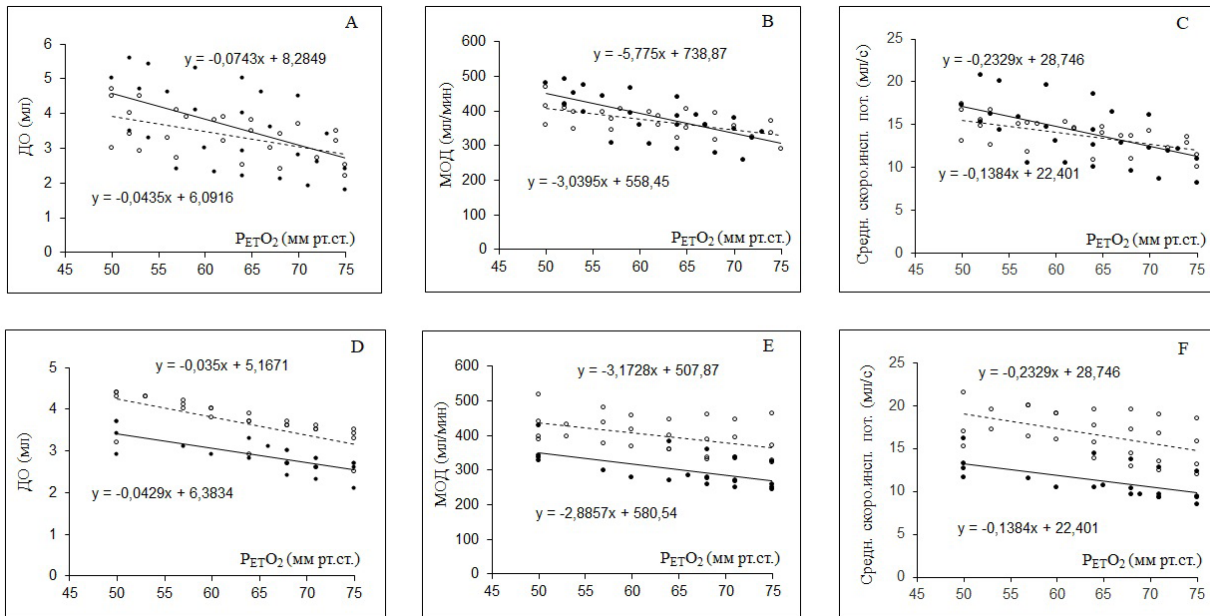


Рис. 1. Вентиляционный ответ на гипоксию до (сплошная линия) и через 40 мин после (пунктирная линия) внутривенного введения ФНО- α (A, B, C) и TNF- α на фоне действия 7-нитроиндазола (D, E, F)

Fig. 1. Ventilation response to hypoxia before (solid line) and 40 minutes after (dashed line) intravenous administration of TNF- α (A, B, C) and TNF- α in association with 7-nitroindazole (D, E, F)

Проведение количественных расчетов показало достоверное снижение величины прироста МОД, ДО и $V_{\text{инсп}}$ в ответ на гипоксическую стимуляцию на фоне действия ФНО- α (рис. 2). Снижение вентиляционной чувствительности к гипоксии отчетливо проявлялось через 20 минут действия ФНО- α , а через 40 минут было выражено максимально. При этом прирост МОД при уменьшении $P_{\text{ЕТ}}\text{O}_2$ на 1 мм рт. ст. снижался на 40%, прирост ДО и $V_{\text{инсп}}$ — на 27% по сравнению с фоновыми величинами. Через 90 минут после введения препарата его влияние на гипоксический ответ резко уменьшалось или исчезало. Количественная оценка реакции на гипоксию после введения ФНО- α на фоне 7-нитроиндазола показала, что в течение всего эксперимента достоверного снижения приростов МОД, ДО и $V_{\text{инсп}}$ относительно фоновых значений не наблюдалось.

Таким образом, было показано, что ингибирование синтеза nNOS устраняет влияние провоспалительного цитокина ФНО- α на гипоксический вентиляционный ответ. Мы считаем, что ослабление вентиляционного ответа на гипоксию, вызванное действием ФНО- α , осуществлялось через усиление синтеза nNOS в каротидных телах, выполняющих роль периферических, артериальных хеморецепторов, основной функцией которых является усиление вентиляции легких в ответ на снижение парциального

давления кислорода в артериальной крови. Эта точка зрения основана на результатах гистохимических и иммунохимических исследований, которые показали, что оксид азота активно участвует в артериальной хеморецепции. Наличие NOS было обнаружено в нервных волокнах, окружающих глобусные клетки каротидных тел, а также в самих глобусных клетках (Höhler et al. 1994; Tanaka et al. 1994). С другой стороны, глобусные клетки, которые являются первичными сенсорами кислорода, конститутивно экспрессируют рецепторы провоспалительных цитокинов, включая рецепторы ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 (Gauda et al. 2013; Lam et al. 2008; Wang et al. 2002; 2006). При взаимодействии цитокинов с соответствующими мембранными рецепторами в этих клетках может усиливаться синтез конститутивных форм NOS и образование молекул NO, которые оказывают как аутокринное, так и паракринное действие. Внутриклеточный механизм действия NO заключается в активизации образования (цГМФ), способного влиять на проводимость ионных каналов и, таким образом, изменять функциональное состояние клеточной мембраны.

Установлено, что оксид азота в физиологических концентрациях является тормозным модулятором хемосенсорных разрядов каротидных тел. Уменьшение эндогенной продукции NO вносит вклад в усиление хемосенсорных

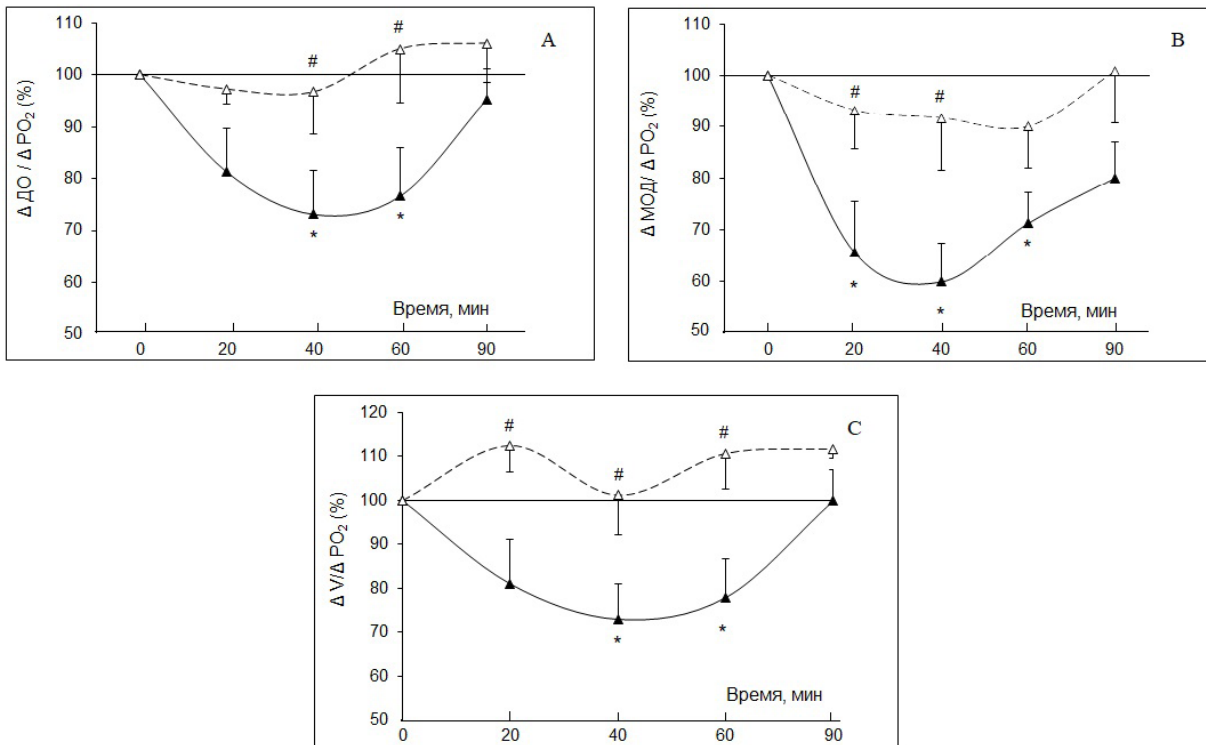


Рис. 2. Изменение приростов минутной вентиляции (А), дыхательного объема (В) и средней скорости инспираторного потока (С) на гипоксическую стимуляцию после внутривенного введения ФНО- α (сплошная линия, черные треугольники) и сочетанного введения TNF- α с 7-нитроиндазолом (пунктирная линия, белые треугольники).

* ($p < 0,05$) — достоверные отличия от фоновых значений, принятых за 100%. # ($p < 0,05$) — достоверные отличия в изменении приростов на гипоксическую стимуляцию после введения ФНО- α от сочетанного введения ФНО- α с 7-нитроиндазолом. Представлены средние значения \pm стандартная ошибка

Fig. 2. Changes in the increments of minute ventilation (A), tidal volume (B), and average inspiratory flow (C) to hypoxic stimulation after intravenous administration of TNF- α (solid line, black triangles) and combined administration of TNF- α with 7-nitroindazole (dotted line, white triangles).

* ($p < 0.05$) — significant differences from the background values taken as 100%. # ($p < 0.05$) — significant differences in the increments under hypoxic stimulation after administration of TNF- α from the combined administration of TNF- α with 7-nitroindazole. Mean values \pm SEM

разрядов каротидных тел (Iturriaga 2001; Moysa et al. 2012). Известно, что NO модулирует хеморецепторные процессы посредством различных механизмов, опосредованно через изменения тонуса сосудов в каротидных телах и доставки кислорода и напрямую через модуляцию возбудимости гломусных клеток и сенсорных нейронов. При этом эффект NO имеет двойственное дозозависимое влияние на хеморецепцию каротидных тел. В гипоксических условиях NO является преимущественно тормозным модулятором каротидной хеморецепции, тогда как при нормоксии NO усиливает хемосенсорные разряды (Iturriaga 2001; Moysa et al. 2012). Этот факт объясняет обнаруженный нами двойственный респираторный эффект ФНО- α : увеличение

базовой вентиляции при нормоксии, но уменьшение гипоксической респираторной реакции.

Полученные нами данные, указывающие на восстановление вентиляционного гипоксического ответа после ингибирования nNOS, находят объяснения и в других исследованиях, которые показывают, что уменьшенная эндогенная продукция nNOS усиливает хеморецепторную активность каротидных тел. Так, например, было установлено, что у кроликов с сердечной недостаточностью наблюдается снижение продукции NO, которое усиливает активность хеморецепторов каротидного тела. При этом было показано, что внедрение этим животным аденовируса, экспрессирующего nNOS, уменьшает базовые разряды хеморецеп-

торов каротидных тел и ослабляет ответ на гипоксию (Li et al. 2005). В экспериментах *in vitro* на перфузированных каротидных телах кошек при регистрации активности синусного нерва было показано, что обе конститутивные изоформы NOS, pNOS и eNOS вносят вклад в действие NO на хеморецепторную активность (Valdés et al. 2003).

Таким образом, результаты проведенного исследования и анализ данных литературы указывают на возможность участия ФНО- α в модуляции паттерна дыхания

и периферического хеморефлекса не только в патологических, но и в нормальных физиологических условиях, посредством активации pNOS в гломусных клетках каротидных тел. Кроме того, полученные данные свидетельствуют о том, что активация конститутивной формы NOS, которая постоянно экспрессируется в клетках организма, обеспечивает быструю, срочную реакцию системы дыхания на повышение уровня провоспалительных цитокинов в циркуляторной системе.

References

- Aleksandrov, V. G., Aleksandrova, N. P., Tumanova, T. S. et al. (2015) Uchastie NO-ergicheskikh mekhanizmov v realizatsii respiratornykh effektov provospalitel'nogo tsitokina interlejkina-1-beta [Participation of NO-ergic mechanisms in realization of respiratory effects of pro-inflammatory cytokine interleukin-1-beta]. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova — Russian Journal of Physiology*, vol. 101, no. 12, pp. 1372–1384. (In Russian)
- Aleksandrova, N. P., Danilova, G. A., Aleksandrov, V. G. (2015) Cyclooxygenase pathway in modulation of the ventilatory response to hypercapnia by interleukin-1 β in rats. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, vol. 209, pp. 85–90. <https://www.doi.org/10.1016/j.resp.2014.12.006> (In English)
- Aleksandrova, N. P., Danilova, G. A., Aleksandrov, V. G. (2017) Interleukin-1beta suppresses the ventilatory hypoxic response in rats via prostaglandin-dependent pathways. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 95, no. 6, pp. 681–685. <https://www.doi.org/10.1139/cjpp-2016-0419> (In English)
- Aleksandrova, N. P., Klinnikova, A. A., Danilova, G. A. (2020) Cyclooxygenase and nitric oxide synthase pathways mediate the respiratory effects of TNF- α in rats. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, vol. 284, article 103567. <https://www.doi.org/10.1016/j.resp.2020.103567> (In English)
- Brenman, J. E., Bredt, D. S. (1996) Nitric oxide signaling in the nervous system. *Methods in Enzymology*, vol. 269, pp. 119–129. (In English)
- Gauda, E. B., Shirahata, M., Masona, A. et al. (2013) Inflammation in the carotid body during development and its contribution to apnea of prematurity. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, vol. 185, no. 1, pp. 120–131. <https://www.doi.org/10.1016/j.resp.2012.08.005> (In English)
- Graff, G. R., Gozal, D. (1999) Cardiorespiratory responses to interleukin-1beta in adult rats: Role of nitric oxide, eicosanoids and glucocorticoids. *Archive of Physiology and Biochemistry*, vol. 107, no. 2, pp. 97–112. <https://www.doi.org/10.1076/apab.107.2.97.4344> (In English)
- Herlenius, E. (2011) An inflammatory pathway to apnea and autonomic dysregulation. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, vol. 178, no. 3, pp. 449–457. <https://www.doi.org/10.1016/j.resp.2011.06.026> (In English)
- Höhler, B., Mayer, B., Kummer, W. (1994) Nitric oxide synthase in the rat carotid body and carotid sinus. *Cell Tissue Research*, vol. 276, no. 3, pp. 559–564. <https://www.doi.org/10.1007/BF00343953> (In English)
- Iturriaga, R. (2001) Nitric oxide and carotid body chemoreception. *Biological Research*, vol. 34, no. 2, pp. 135–139. <https://www.doi.org/10.4067/s0716-97602001000200019> (In English)
- Klinnikova, A. (2018) The effect of pro-inflammatory cytokine TNF- α on lung ventilation and hypoxic chemoreception. *Pathophysiology*, vol. 25, no. 3, p. 228. <https://www.doi.org/10.1016/j.pathophys.2018.07.146> (In English)
- Lam, S.-Y., Tipoe, G. L., Liong, E. C., Fung, M.-L. (2008) Chronic hypoxia upregulates the expression and function of proinflammatory cytokines in the rat carotid body. *Histochemistry and Cell Biology*, vol. 130, no. 3, pp. 549–559. <https://www.doi.org/10.1007/s00418-008-0437-4> (In English)
- Li, Y.-L., Li, Y.-F., Liu, D. et al. (2005) Gene transfer of neuronal nitric oxide synthase to carotid body reverses enhanced chemoreceptor function in heart failure rabbits. *Circulation Research*, vol. 97, no. 3, pp. 260–267. <https://www.doi.org/10.1161/01.res.0000175722.21555.55> (In English)
- Moya, E. A., Alcayaga, J., Iturriaga, R. (2012) NO modulation of carotid body chemoreception in health and disease. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, vol. 184, no. 2, pp. 158–164. <https://www.doi.org/10.1016/j.resp.2012.03.019> (In English)
- Nakamori, T., Morimoto, A., Murakami, N. (1993) Effect of a central CRF antagonist on cardiovascular and thermoregulatory responses induced by stress or IL-1 β . *American Journal of Physiology — Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 265, no. 4, pp. R834–R839. <https://www.doi.org/10.1152/ajpregu.1993.265.4.R834> (In English)
- Sitdikova, G. F., Yakovlev, A. V., Zefirov, A. L. (2014) Gazomediatory: ot toksicheskikh effektov k regulyatsii kletochnikh funktsii i ispol'zovaniyu v klinike [Gas mediators: From toxic effects to the regulation of cellular

- functions and clinical application]. *Byulleten' sibirskoj meditsiny — Bulletin of Siberian Medicine*, vol. 13, no. 6, pp. 185–200. (In Russian)
- Tanaka, K., Chiba, T. (1994) Nitric oxide synthase containing neurons in the carotid body and sinus of the guinea pig. *Microscopy Research and Technique Journal*, vol. 29, no. 2, pp. 90–93. <https://www.doi.org/10.1002/jemt.1070290205> (In English)
- Valdés, V., Mosqueira, M., Rey, S. et al. (2003) Inhibitory effects of NO on carotid body: Contribution of neural and endothelial nitric oxide synthase isoforms. *American Journal of Physiology — Lung Cellular and Molecular Physiology*, vol. 284, no. 1, pp. L57–L68. <https://www.doi.org/10.1152/ajplung.00494> (In English)
- Wang, X., Wang, B.-R., Duan, X.-L. et al. (2002) Strong expression of interleukin-1 receptor type I in the rat carotid body. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, vol. 50, no. 12, pp. 1677–1684. <https://www.doi.org/10.1177/002215540205001213> (In English)
- Wang, X., Zhang, X.-J., Xu, Z. et al. (2006) Morphological evidence for existence of IL-6 receptor alpha in the glomus cells of rat carotid body. *Anatomical Record, The Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology*, vol. 288A, no. 3, pp. 292–296. <https://www.doi.org/10.1002/ar.a.20310> (In English)
- Watanabe, T., Tan, N., Saiki, Y. et al. (1996) Possible involvement of glucocorticoids in the modulation of interleukin-1-induced cardiovascular responses in rats. *The Journal of Physiology*, vol. 491, no. 1, pp. 231–239. <https://www.doi.org/10.1113/jphysiol.1996.sp021211> (In English)