



УДК 612.133+612.273.2

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-3-307-317>

Усиление вазодилатации церебральных микрососудов наркотизированных крыс в условиях острой нормобарической гипоксии на фоне действия интерлейкина-1 бета

Н. Н. Мельникова^{✉1}

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

Сведения об авторе

Надежда Николаевна Мельникова,
SPIN-код: 5189-0075,
Scopus AuthorID: 7006047126,
ResearcherID: J-8599-2018,
ORCID: 0000-0001-6412-529X,
e-mail: melnikovann@infran.ru

Для цитирования:

Мельникова, Н. Н. (2021) Усиление вазодилатации церебральных микрососудов наркотизированных крыс в условиях острой нормобарической гипоксии на фоне действия интерлейкина-1 бета. *Интегративная физиология*, т. 2, № 3, с. 307–317. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-3-307-317>

Получена 2 апреля 2021; прошла рецензирование 18 мая 2021; принята 24 мая 2021.

Финансирование: Работа не имела финансовой поддержки.

Права: © Н. Н. Мельникова (2021). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. При введении провоспалительного цитокина интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) изучали особенности реакций церебральных микрососудов наркотизированных крыс на нарастающую острую нормобарическую гипоксию. Для подтверждения гипотезы о том, что вазодилататорные эффекты на фоне глубокой гипоксии при увеличении ИЛ-1 β могут быть связаны с NO-зависимыми механизмами, дополнительно вводили неспецифический блокатор NO-синтазы L-NAME. Прогрессивное нарастание гипоксии от нормоксии до апноэ производили с использованием методики «возвратного дыхания». Изменение диаметра пиальных микрососудов артериального русла с исходным диаметром до 50 мкм оценивали с помощью витальной микроскопии. Показано усиление вазодилатирующего действия гипоксии у крыс под влиянием ИЛ-1 β при содержании кислорода в дыхательной смеси 15% и максимальное влияние — при критическом состоянии организма при содержании кислорода 6%. Предварительное ингибирование NO-синтазной активности на фоне действия ИЛ-1 β предотвращало сосудорасширяющий эффект гипоксии при снижении кислорода до 10% в дыхательной смеси и делало его менее выраженным при содержании кислорода 4–6%. Результаты проведенного исследования подтверждают усиление вазодилатации церебральных микрососудов при прогрессивно нарастающем гипоксическом воздействии под влиянием ИЛ-1 β и участие NO-зависимых механизмов в осуществлении этого эффекта.

Ключевые слова: острая нормобарическая гипоксия, церебральные микрососуды, цитокин, интерлейкин-1 бета, NO-синтаза.

The increase of cerebral microvessels vasodilation in anesthetized rats during acute normobaric hypoxia under the action of interleukin-1 beta

N. N. Melnikova✉¹

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

Author

Nadezhda N. Melnikova,
SPIN: [5189-0075](#),
Scopus AuthorID: [7006047126](#),
ResearcherID: [J-8599-2018](#),
ORCID: [0000-0001-6412-529X](#),
e-mail: melnikovann@infran.ru

For citation:

Melnikova, N. N.
(2021) The increase of cerebral microvessels vasodilation in anesthetized rats during acute normobaric hypoxia under the action of interleukin-1 beta. *Integrative Physiology*, vol. 2, no. 3, pp. 307–317.
<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-3-307-317>

Received 2 April 2021;
reviewed 18 May 2021;
accepted 24 May 2021.

Funding: This study had no financial support.

Copyright: © N. N. Melnikova (2021). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under [CC BY-NC License 4.0](#).

Abstract. With the administration of the pro-inflammatory cytokine interleukin-1 β (IL-1 β), the features of the reactions of cerebral microvessels in anesthetized rats to progressively increasing acute normobaric hypoxia were studied. To confirm the hypothesis that the vasodilatory effects under deep hypoxia with an increase in the level of IL-1 β may be associated with NO-dependent mechanisms, a non-selective inhibitor of NO-synthase L-NAME was additionally introduced. The study was carried out on 3 groups of anesthetized Wistar rat with intravenous injection: saline (control, 1 ml), IL-1 β (500 ng) and the combined administration of non-selective inhibitor of NO-synthase L-NAME (10 mg/kg) and the same dose IL-1 β . A progressive increase in hypoxia from normoxia up to apnea was carried out by using the “rebreathing” technique. Changes in the diameter of the arterial pial microvessels with an initial diameter of up to 50 μ m were measured using vital microscopy. An increase in the vasodilation effect of hypoxia in rats under the influence of IL-1 β was shown at an oxygen content in the respiratory mixture of 15% and the maximum effect—at a critical state of the body at an oxygen content of 6%. Preliminary inhibition of NO-synthase activity under the action of IL-1 β prevented the vasodilation effect of hypoxia with a decrease in oxygen to 10% in the respiratory mixture and made it less expressed at an oxygen content of 4–6%. The results of this study confirm the increased vasodilation of cerebral microvessels with progressively increasing hypoxia under the influence of IL-1 β and the participation of NO-dependent mechanisms in the application of this effect.

Keywords: acute normobaric hypoxia, cerebral microvessels, cytokine, interleukin-1 beta, NO-synthase.

Введение

Интерлейкин-1 (ИЛ-1) — плеiotропный провоспалительный цитокин, один из основных медиаторов, участвующих в формировании и регуляции воспалительного ответа при многих патологических процессах и играющий фундаментальную роль в развитии острых и хронических иммуновоспалительных заболеваний (Ильина и др. 2011; Насонов, Елисеев 2016; Симбирцев 2001; Mantovani et al. 2019; Rothwell, Luheshi 2000). В норме система ИЛ-1 экспрессируется на низких уровнях и быстро активируется в ответ на местные или периферические повреждения.

Синтез ИЛ-1 осуществляется многими клетками иммунной системы (в первую очередь моноцитами крови и тканевыми макрофагами), дендритными клетками кожи, мезангиальными клетками почек, клетками глии, нейронами,

эндотелиоцитами. Индукция синтеза ИЛ-1 может быть вызвана целым рядом биологически активных веществ, главными из которых являются компоненты клеточных стенок бактерий, а также другие цитокины, иммунные комплексы, продукты клеточного распада (Серебренникова и др. 2012).

В аспекте воспалительной реакции ИЛ-1 стимулирует синтез других провоспалительных цитокинов — фактор некроза опухоли-альфа (ФНО α) и интерлейкин 6 (ИЛ-6), таких регуляторных соединений, как оксид азота и простагландины, активировывает экспрессию молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелиальных клетках, способствуя высвобождению нейтрофилов из костного мозга, увеличивает число циркулирующих лейкоцитов, повышает проницаемость сосудов микроциркуляторного русла, стимулирует фагоцитоз (Рюмин и др. 2018; Mantovani et al. 2019; Rothwell, Luheshi 2000). ИЛ-1 β за счет активации

синтеза простаноидов в гипоталамусе является эндогенным пирогеном (Dinarello 2009), кроме того, регулирует сон, аппетит (Garlanda et al. 2013) и систему гипоталамус-гипофиз-надпочечники (Liu, Quan 2018).

Участие ИЛ-1 β было описано при различных патологических состояниях головного мозга, связанных с нейровоспалением, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, аутоиммунитет ЦНС, височная эпилепсия, шизофрения и фебрильные судороги (Khazim et al. 2018; Wong et al. 2019). Гиперпродукция ИЛ-1 β характерна для наследственных аутовоспалительных заболеваний (Ильина и др. 2011; Насонов, Елисеев 2016; Lopalco et al. 2015), многие из которых проявляются поражением суставов и кожи и характеризуются рецидивирующими атаками системного воспалительного процесса, например при подагре, ревматоидном артрите, остеоартрите. ИЛ-1 влияет на все компоненты стенки сосудов и кардиомиоцитов и, соответственно, играет важную роль в развитии атеросклероза и его осложнений (Frangogiannis 2015). Показана (Ridker et al. 2017) эффективность ингибирования ИЛ-1 β -зависимого воспаления канакинумабом (рекомбинантным препаратом моноклональных антител к ИЛ-1 β) в предотвращении рецидивов сердечно-сосудистых заболеваний. Интерлейкины могут влиять на мозговое кровообращение при патологических состояниях, в том числе при артериальной гипертензии (Шинетова и др. 2017). Провоспалительные цитокины участвуют в повреждении самих эндотелиальных клеток (Фрейдлин, Шейкин 2001). К эндотелиоцитам, активированным ИЛ-1 β , при участии адгезионных молекул прикрепляются нейтрофилы, и цитотоксическая активность, опосредованная NO, возрастает.

Считается (Corbett et al. 1993; Shibata et al. 1996), что влияние ИЛ-1 на сердечно-сосудистую систему опосредовано влиянием вторичных мессенджеров, роль которых могут выполнять простагландины и оксид азота (NO), поскольку ИЛ-1 индуцирует увеличение простагландина E₂ и продукцию нитритов.

Существуют экспериментальные данные, свидетельствующие, что циклооксигеназа (группа ферментов, участвующих в синтезе простаноидов) в значительной степени способствует поддержанию базального тонуса сосудов при нормоксии, но не способствует гипоксической церебральной вазодилатации (Kellawan et al. 2019).

Оксид азота постоянно участвует в регуляции кровотока, поскольку в покое эндотелий секретует определенные количества NO. При

снижении содержания кислорода в ткани синтез NO усиливается (Манухина, Малышев 2003; Черток, Коцюба 2012; Sriram et al. 2016). Достаточно хорошо изучены (Duchemin et al. 2012; Hoiland et al. 2016) сосудорасширяющие свойства NO при регуляции церебрального кровотока. Во время гипоксии NO вызывает вазодилатацию за счет увеличения содержания циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и опосредует увеличение проводимости K⁺-каналов (Bohlen 2015).

Наши исследования (Мельникова и др. 2018) показали существенное расширение пиальных артерий при экзогенном увеличении ИЛ-1 β в условиях быстро нарастающей острой гипоксии при содержании кислорода в дыхательной смеси менее 15%. Такие вазодилататорные эффекты могут быть вызваны усилением выработки оксида азота эндотелиоцитами, поскольку показано (Фрейдлин, Шейкин 2001), что цитокины резко усиливают продукцию эндотелиальными клетками нитроксидных радикалов, которые служат медиаторами вазодилатации. Нитроксидные радикалы происходят из гуанидиновой группы L-аргинина под действием ферментов NO-синтаз. Одним из цитокинов, вызывающих повышение экспрессии NO-синтаз, является ИЛ-1 β . Было высказано предположение, что введение ингибитора NO-синтаз должно было бы снизить или полностью исключить влияние введения ИЛ-1 β на усиление вазомоторной реакции церебральных сосудов на гипоксическое воздействие.

Целью данного экспериментального исследования стало изучение влияния N-нитро-L-аргинин метилэфира (L-NAME), неспецифического блокатора NO-синтазы, на реакции церебральных микрососудов на фоне повышенного системного уровня ИЛ-1 β при нарастающем гипоксическом воздействии.

Методы исследования

Эксперименты были проведены на наркотизированных (уретан, в/б, 1000 мг/кг) трахеостомированных крысах-самцах линии Wistar массой 270–300 г. Исследование проводили на животных из биокolleкции «Коллекция лабораторных млекопитающих разной таксономической принадлежности» Института физиологии им. И. П. Павлова РАН с соблюдением основных норм и правил биомедицинской этики (European Community Council Directives 86/609/EEC).

Животные были случайным образом разделены на 3 группы по 8 крыс в каждой: контроль с введением физиологического раствора

(1-я группа), с введением ИЛ-1 β (2-я группа) и с предварительным введением L-NAME за 10–20 мин до введения ИЛ-1 β (3-я группа).

Все препараты вводили через бедренную вену крысы, объем вводимого вещества во всех сериях эксперимента составлял 1 мл на одно животное, продолжительность внутривенного введения — 2 мин. ИЛ-1 β («Беталейкин», рекомбинантный препарат человеческого интерлейкина-1 β , производство ФГУП ГосНИИ ОЧБ ФМБА, СПб) вводили в количестве 500 нг на одно животное; L-NAME вводили в дозе 10 мг/кг.

Для исследования пиальных микрососудов мозга делали трепанационное отверстие в теменных костях размером 7 \times 5 мм, в его пределах удаляли твердую мозговую оболочку. Визуализацию и мониторинг микрососудистого русла пиальной оболочки коры головного мозга осуществляли с помощью установки витальной микроскопии, в состав которой входил микроскоп ЛЮМАМ-1 с контактным темнопольным объективом и цветная видеокамера ACUMEN AiP-B84A. Полученное изображение обрабатывали на компьютере с использованием пакета программ Pinnacle Studio. Калибровку измерений производили при помощи стандартного объект-микрометра ОШ-1 (цена деления 10 мкм).

Через 40 мин. после введения препаратов животных подвергали плавно нарастающему гипоксическому воздействию, создаваемому с помощью модели гипоксического апноэ, в основе которой лежит методика возвратного дыхания (Донина и др. 2015). Вдох и выдох совершались из/в емкость объемом 100 см³, заполненную воздухом, т. е. в замкнутой системе, содержание кислорода в которой убывало по мере его потребления животным, а выделяемый углекислый газ удалялся из дыхательной смеси химическим поглотителем (натронной известью). Фракционную концентрацию кислорода в дыхательной газовой смеси измеряли анализатором кислорода ПГК-06 («Инсофт», СПб). Гипоксическое воздействие проводили вплоть до прекращения дыхательных движений, после чего, при отсутствии дыхательных движений в течение 60 секунд, животных переводили на обычное дыхание воздухом. Регистрировали фракционное содержание кислорода во вдыхаемой газовой смеси, продолжительность дыхания гипоксической смесью до наступления апноэ, длительность гипоксического апноэ до спонтанного появления первого вдоха, выживаемость в постгипоксическом периоде (в %, число выживших от общего числа животных).

В ходе эксперимента изучали реакции пиальных артерий с исходным диаметром от 10 до 50 мкм на прогрессивно нарастающую гипоксию. Диаметр микрососудов был измерен на 250 различных участках артерий на шести этапах эксперимента: до начала воздействия, при 15% и 10% содержания кислорода в газовой смеси, перед апноэ, в период апноэ и во время возобновления дыхания. Непрерывно регистрировали частоту сердечных сокращений по ЭКГ, артериальное давление (прямое измерение через катетер от бедренной артерии) и частоту дыхания (угольный датчик). С помощью АЦП E-154 (L-Card, Россия) аналоговые сигналы оцифровывали и записывали в памяти персонального компьютера.

При статистической обработке данных использовали пакет программ STATISTICA 6.0, достоверность различий внутри каждой группы оценивали с помощью непараметрического критерия Вилкоксона, для выявления различий между разными группами использовали непараметрический критерий Манна — Уитни, уровень достоверности различий $p < 0,05$. Все экспериментальные данные представлены как средняя \pm ошибка средней ($M \pm m$).

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют, что повышенный уровень ИЛ-1 β способствовал наступлению апноэ у животных при более высоких по сравнению с контролем значениях содержания кислорода в дыхательной смеси (табл. 1). Так, в момент наступления апноэ в результате нарастающего острого гипоксического воздействия содержание кислорода в газовой дыхательной смеси составляло $4,61 \pm 0,4$ % в контрольной группе, а в группе с введением ИЛ было значимо выше ($p < 0,05$), составляя $6,6 \pm 0,44$ %. Однако, эксперименты не показали различий в продолжительности периода дыхания до точки апноэ во всех сериях. Возобновление спонтанного дыхания после перевода животного на дыхание воздухом наблюдалось у всех контрольных животных, тогда как в группе с введением ИЛ-1 β — только в половине случаев, в группе с предварительным введением L-NAME выживаемость составляла 62%.

На рисунке 1 показано изменение диаметра пиальных артерий на различных этапах эксперимента. При содержании кислорода в дыхательной смеси 15% наблюдалось отчетливое ($p < 0,001$) увеличение диаметра сосудов в группе животных с повышенным системным уровнем ИЛ-1 β , при нарастании гипоксии диаметр воз-

Табл. 1. Параметры гипоксической резистентности в разных группах эксперимента

Исследуемые параметры	Контроль	ИЛ-1 β	L-NAME ИЛ-1 β
Продолжительность дыхания до апноэ, с	567 \pm 45	607 \pm 53	572 \pm 54
Содержание кислорода в дыхательной смеси при апноэ, %	4,6 \pm 0,4	6,4 \pm 0,93*	5,5 \pm 0,5
Продолжительность гипоксического апноэ, с	95,0 \pm 4,3	101,2 \pm 13,1	89,6 \pm 6,6
Выживаемость, %	100	50*	62

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с контролем

Table 1. Parameters of hypoxic resistance in different experimental groups

Parameters	Control	IL-1 β	L-NAME IL-1 β
Duration of respiration before apnea, s	567 \pm 45	607 \pm 53	572 \pm 54
Oxygen content in the respiratory mixture in apnea, %	4,6 \pm 0,4	6,4 \pm 0,93*	5,5 \pm 0,5
Duration of hypoxic apnea, s	95,0 \pm 4,3	101,2 \pm 13,1	89,6 \pm 6,6
Survival rate, %	100	50*	62

* $p < 0.05$ indicates differences as compared to the control

растал и достигал максимальных значений (прирост на 126%) при снижении содержания кислорода во вдыхаемом воздухе до критических отметок (4–6%). В контрольной группе и в группе с внутривенным введением L-NAME при содержании кислорода в газовой смеси 15% наблюдалась вазоконстрикция, а при содержании кислорода в газовой смеси 10% отмечалась тенденция к расширению артерий, но достоверного увеличения диаметра микрососудов по сравнению с их диаметром до начала гипоксии не было. Статистически значимые ($p < 0,01$) изменения диаметра сосудов в контроле и в группе с введением L-NAME проявлялись лишь за 1 мин до полного прекращения дыхательных движений и снижения содержания кислорода во вдыхаемом воздухе до 4–6%.

Ранее было показано (Мельникова и др. 2018), что при экзогенном повышении уровня ИЛ-1 β в условиях нормоксии изменения диаметра церебральных микрососудов не отмечается, а в условиях прогрессивно нарастающего гипоксического воздействия наблюдается выраженная вазодилатация. Результаты проведенного исследования дополняют эти данные,

указывая на то, что при снижении содержания кислорода до критического уровня гипоксическая вазодилатация, а также ее усиление на фоне увеличения содержания ИЛ-1 β в системном кровотоке могут быть опосредованы увеличением выработки оксида азота эндотелиальными клетками. Данное исследование показало, что ферментативная блокада синтеза NO с помощью L-NAME предотвращала расширение пиальных сосудов при глубокой гипоксии, а также устраняла влияние ИЛ-1 β на реактивность сосудов.

Некоторые авторы высказывают предположение (Shibata et al. 1996), что введение провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1 β и ФНО- α , индуцирует дилатацию пиальных артериол через механизмы, которые вовлекают как оксид азота, так и простаноиды и циклические мононуклеотиды. Однако, представлены экспериментальные данные (Kellawan et al. 2019), свидетельствующие, что циклооксигеназа не способствует гипоксической церебральной вазодилатации, и это наблюдение было одинаковым для разных областей мозга. Более того, показано (Coyle et al. 1993), что при тяжелой степени гипоксии (парциальное давление

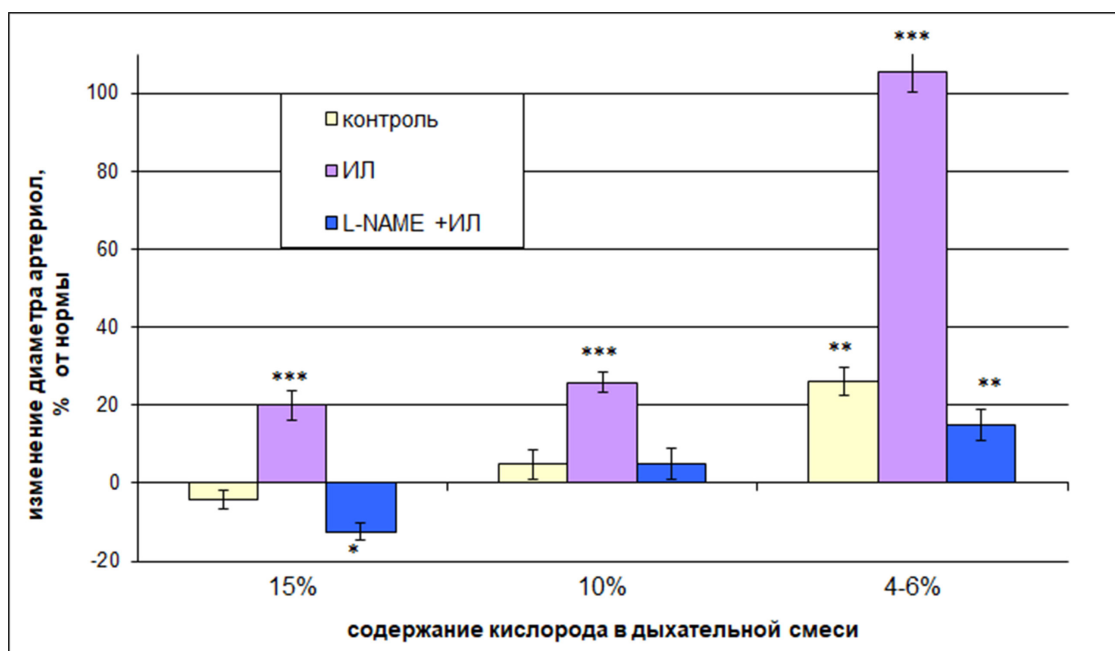


Рис. 1. Изменение диаметра церебральных артерий при снижении содержания кислорода в дыхательной смеси

Примечание: *** p < 0,001; ** p < 0,01; * p < 0,05 по сравнению с контролем

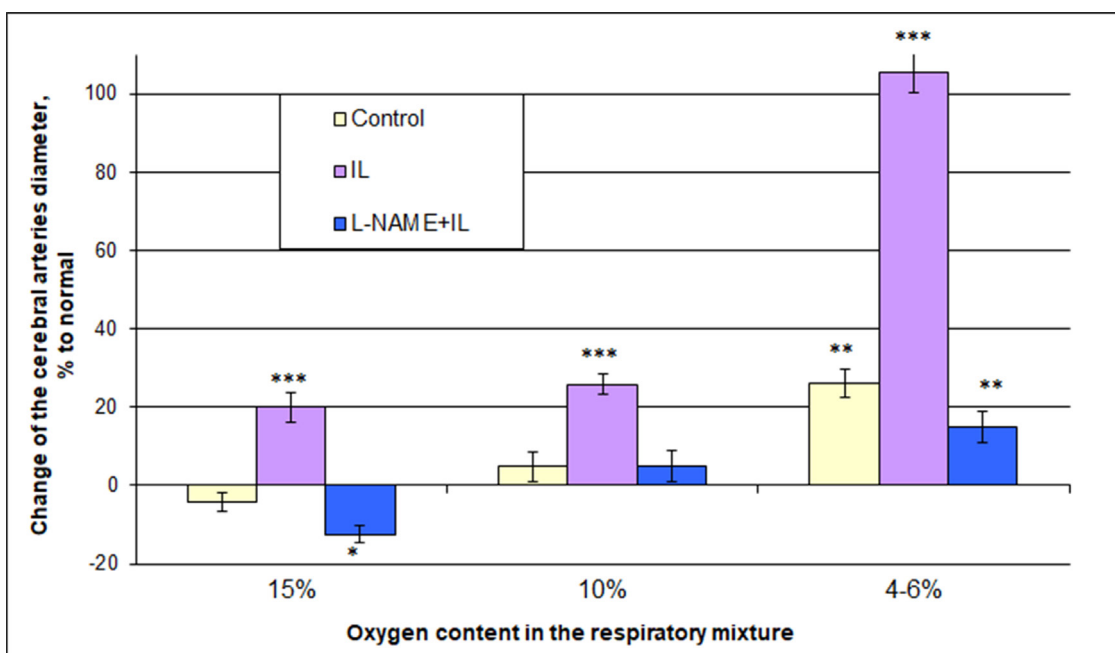


Fig. 1. The changes of the cerebral arteries diameter under decrease of the oxygen content in the respiratory mixture

*** p < 0.001; ** p < 0.01; * p < 0.05 versus control

кислорода ниже 25 мм рт. ст.) ингибирование активности циклооксигеназы и, как следствие синтеза простагландинов, не оказывает влияния на церебральный кровоток, и отмены гипоксической вазодилатации не происходит.

В нашей лаборатории (Донина и др. 2020) было показано, что у крыс в условиях нарастающей гипоксии ингибирование циклооксигеназной активности ослабляет влияние ИЛ-1 β на прирост легочной вентиляции. А при инги-

бирования NO-синтазы (Донина и др. 2019) степень прироста минутного объема дыхания, инспираторные колебания внутригрудного давления не изменялись. Соответственно, активация циклооксигеназных путей при действии провоспалительных цитокинов может быть одним из основных механизмов, опосредующих их влияние на респираторную функцию. Однако на фоне действия ИЛ-1 β уменьшаются спонтанное восстановление инспираторной активности и процент выживаемости крыс в постгипоксический период. Наши эксперименты подтвердили влияние ИЛ-1 β на резистентность организма к нарастающей острой нормобарической гипоксии, поскольку выживаемость крыс в этих условиях была ниже. При ингибировании NO-синтазы наблюдалась тенденция к более высокой выживаемости животных.

Тем не менее при гиперцитокинемии в изменении церебрального кровотока, вероятно, участвуют как циклооксигеназные пути, так и NO-зависимые механизмы. Эксперименты с введением ИЛ-1 (Shibata et al. 1996) свидетельствуют, что, в зависимости от дозы, ИЛ-1 β индуцирует дилатацию артериол и увеличение не только простагландина E2 и цАМФ, но и цГМФ, что показательно именно для механизма вовлечения NO. В другом исследовании (Corbett et al. 1993), посвященном изучению диабета, показано, что при обработке островков Лангерганса ИЛ-1 β индуцируется продукция как нитритов, так и простагландина E2. В ряде работ (Токмакова и др. 2012) отмечается, что в клинических исследованиях при изучении септического шока в условиях повышенного уровня продукции цитокинов ингибирование NO-синтазы с помощью L-NAME показало стабилизацию гемодинамики у пациентов.

Результаты экспериментов (Monroy et al. 2001), проведенных с интрацеребральным введением 100 нг ИЛ-1 β , демонстрировали быстрое (через 15 мин) 40%-ное усиление мозгового кровотока, которое авторы связывают с NO-зависимой дилатацией церебральных сосудов, т. к. предварительное введение ингибитора синтазы оксида азота L-NAME предотвра-

щало сосудорасширяющий эффект и усиление мозгового кровотока, вызванные ИЛ-1 β .

В нашем исследовании показано, что дилатация артериальных сосудов при сильном гипоксическом воздействии и экзогенном повышении системного уровня ИЛ-1 β практически полностью предотвращалась на фоне действия неспецифического блокатора NO-синтазы L-NAME, что указывает на важную роль NO в реализации вазодилатирующего действия гипоксии и его усиления под влиянием цитокинов. Более выраженное расширение пиальных сосудов при гипоксии в ответ на внутривенное введение ИЛ-1 β может быть вызвано усилением синтеза оксида азота клетками цереброваскулярного эндотелия, что, вероятно, является еще одним механизмом в дополнение к циклооксигеназному, опосредующим изменение церебрального кровотока при гиперцитокинемии.

Таким образом, результаты проведенного исследования подтверждают усиление вазодилатации церебральных микрососудов при прогрессивно нарастающем гипоксическом воздействии под влиянием ИЛ-1 β и участие NO-зависимых механизмов в осуществлении этого эффекта.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of interest

Author declares that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Вклад авторов

Планирование эксперимента, сбор и обработка данных, написание и редактирование статьи выполнены автором лично.

Author contributions

The planning of the experiment, the collection and data processing, the writing and editing of the article were carried out by the author personally.

Литература

- Донина, Ж. А., Баранова, Е. В., Александрова, Н. П. (2015) Сопряженные реакции дыхания и гемодинамики наркотизированных крыс на прогрессирующую острую нормобарическую гипоксию. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*, т. 101, № 10, с. 1169–1180.
- Донина, Ж. А., Баранова, Е. В., Александрова, Н. П. (2019) Ингибирование гиперпродукции оксида азота в условиях прогрессивно нарастающей гипоксии на фоне действия ИЛ-1 β снижает выживаемость крыс после острой гипоксии. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*, т. 105, № 12, с. 1514–1525. <https://www.doi.org/10.1134/S0869813919120033>

- Донина, Ж. А., Баранова, Е. В., Александрова, Н. П. (2020) Влияние ингибирования циклооксигеназных путей на резистентность к нарастающей гипоксии у крыс с повышенным уровнем интерлейкина-1 бета. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*, т. 106, № 11, с. 1400–1411. <https://www.doi.org/10.31857/S0869813920110047>
- Ильина, А. Е., Станислав, М. Л., Денисов, А. Н., Насонов, Е. Н. (2011) Интерлейкин-1 как медиатор воспаления и терапевтическая мишень. *Научно-практическая ревматология*, т. 49, № 5, с. 62–71.
- Манухина, Е. Б., Малышев, И. Ю. (2003) Роль оксида азота в развитии и предупреждении дисфункции эндотелия. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*, т. 2, № 2, с. 5–17.
- Мельникова, Н. Н., Баранова, Е. В., Александрова, Н. П. (2018) Реакции церебральных микрососудов на острое гипоксическое воздействие при экзогенном повышении уровня интерлейкина-1 β в крови. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*, т. 104, № 9, с. 1086–1097. <https://www.doi.org/10.7868/S0869813918090071>
- Насонов, Е. Л., Елисеев, М. С. (2016) Роль интерлейкина-1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология*, т. 54, № 1, с. 60–77. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-60-77>
- Рюмин, А. М., Отмахова, И. А., Собчак, Д. М. и др. (2018) Определение генетических полиморфизмов и концентрации цитокинов: перспективы использования в клинической практике на примере интерлейкина-1. *Цитокины и воспаление*, т. 17, № 1-4, с. 20–25.
- Серебренникова, С. Н., Семинский, И. Ж., Семенов, Н. В., Гузовская, Е. В. (2012) Интерлейкин-1, интерлейкин-10 в регуляции воспалительного процесса. *Сибирский медицинский журнал*, т. 115, № 8, с. 5–7.
- Симбирцев, А. С. (2001) Интерлейкин-1: от эксперимента в клинику. *Медицинская иммунология*, т. 3, № 3, с. 431–438.
- Токмакова, Т. О., Пермякова, С. Ю., Киселева, А. В. и др. (2012) Мониторинг микроциркуляции в критических состояниях: возможности и ограничения. *Общая реаниматология*, т. 8, № 2, с. 74–78.
- Фрейдлин, И. С., Шейкин, Ю. А. (2001) Эндотелиальные клетки в качестве мишеней и продуцентов цитокинов. *Медицинская иммунология*, т. 3, № 4, с. 499–514.
- Черток, В. М., Коцюба, А. Е. (2012) Эндотелиальный (интимальный) механизм регуляции мозговой гемодинамики: трансформация взглядов. *Тихоокеанский медицинский журнал*, № 2 (48), с. 17–26.
- Шинетова, Л. Е., Омар, А., Елубаева, Л. и др. (2017) Цитокины и артериальная гипертензия. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*, № 1, с. 264–268.
- Bohlen, H. G. (2015) Nitric oxide and the cardiovascular system. *Comprehensive Physiology*, vol. 5, no. 2, pp. 808–823. <https://www.doi.org/10.1002/cphy.c140052>
- Corbett, J. A., Kwon, G., Turk, J., McDaniel, M. L. (1993) IL-1 beta induces the coexpression of both nitric oxide synthase and cyclooxygenase by islets of Langerhans: Activation of cyclooxygenase by nitric oxide. *Biochemistry*, vol. 32, no. 50, pp. 13767–13770. <https://www.doi.org/10.1021/bi00213a002>
- Coyle, M. G., Oh, W., Stonestreet, B. S. (1993) Effects of indomethacin on brain blood flow and cerebral metabolism in hypoxic newborn piglets. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, vol. 264, no. 1, pp. H141–H149. <https://www.doi.org/10.1152/ajpheart.1993.264.1.H141>
- Dinarello, C. A. (2009) Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annual Review of Immunology*, vol. 27, pp. 519–550. <https://www.doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132612>
- Duchemin, S., Boily, M., Sadekova, N., Girouard, H. (2012) The complex contribution of NOS interneurons in the physiology of cerebrovascular regulation. *Frontiers in Neural Circuits*, vol. 6, article 51. <https://www.doi.org/10.3389/fncir.2012.00051>
- Frangogiannis, N. G. (2015) Interleukin-1 in cardiac injury, repair, and remodeling: Pathophysiologic and translational concepts. *Discoveries*, vol. 3, no. 1, article e41. <https://www.doi.org/10.15190/d.2015.33>
- Garlanda, C., Dinarello, C. A., Mantovani, A. (2013) The interleukin-1 family: Back to the future. *Immunity*, vol. 39, no. 6, pp. 1003–1018. <https://www.doi.org/10.1016/j.immuni.2013.11.010>
- Hoiland, R. L., Bain, A. R., Rieger, M. G. et al. (2016) Hypoxemia, oxygen content, and the regulation of cerebral blood flow. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 310, no. 5, pp. R398–R413. <https://www.doi.org/10.1152/ajpregu.00270.2015>
- Kellawan, J. M., Peltonen, G. L., Harrell, J. W. et al. (2019) Differential contribution of cyclooxygenase to basal cerebral blood flow and hypoxic cerebral vasodilation. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 318, no. 2, pp. R468–R479. <https://www.doi.org/10.1152/ajpregu.00132.2019>
- Khazim, K., Azulay, E. E., Kristal, B., Cohen, I. (2018) Interleukin 1 gene polymorphism and susceptibility to disease. *Immunology Review*, vol. 281, pp. 40–56. <https://www.doi.org/10.1111/imr.12620>
- Liu, X., Quan, N. (2018) Microglia and CNS interleukin-1: Beyond immunological concepts. *Frontiers in Neurology*, vol. 9, article 8. <https://www.doi.org/10.3389/fneur.2018.00008>
- Lopalco, G., Cantarini, L., Vitale, A. et al. (2015) Interleukin-1 as a common denominator from autoinflammatory to autoimmune disorders: Premises, perils, and perspectives. *Mediators of Inflammation*, vol. 2015, article 194864. <https://www.doi.org/10.1155/2015/194864>

- Mantovani, A., Dinarello, C. A., Molgora, M., Garlanda, C. (2019) IL-1 and Related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. *Immunity*, vol. 50, no. 4, pp. 778–795. <https://www.doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.012>
- Monroy, M., Kuluz, J. W., He, D. et al. (2001) Role of nitric oxide in the cerebrovascular and thermoregulatory response to interleukin-1 β . *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, vol. 280, no. 4, pp. H1448–H1453. <https://www.doi.org/10.1152/ajpheart.2001.280.4.H1448>
- Ridker, P. M., Everett, B. M., Thuren, T. et al. (2017) Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *The New England Journal of Medicine*, vol. 377, no. 12, pp. 1119–1131. <https://www.doi.org/10.1056/NEJMoal707914>
- Rothwel, N. J., Luheshi, G. N. (2000) Interleukin 1 in the brain: Biology, pathology and therapeutic target. *Trends in Neurosciences*, vol. 23, no. 12, pp. 618–625. [https://www.doi.org/10.1016/s0166-2236\(00\)01661-1](https://www.doi.org/10.1016/s0166-2236(00)01661-1)
- Shibata, M., Parfenova, H., Zuckerman, S. L. et al. (1996) Interleukin-1 beta peptides induce cerebral pial arteriolar dilation in anesthetized newborn pigs. *Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 270, no. 5, pp. R1044–R1050. <https://www.doi.org/10.1152/ajpregu.1996.270.5.R1044>
- Sriram, K., Laughlin, J. G., Rangamani, P., Tartakovsky, D. M. (2016) Shear-induced nitric oxide production by endothelial cells. *Biophysical Journal*, vol. 111, no. 1, pp. 208–221. <https://www.doi.org/10.1016/j.bpj.2016.05.034>
- Wong, R., Lenart, N., Hill, L. et al. (2019) Interleukin-1 mediates ischaemic brain injury via distinct actions on endothelial cells and cholinergic neurons. *Brain, Behavior, and Immunity*, vol. 76, pp. 126–138. <https://www.doi.org/10.1016/j.bbi.2018.11.012>

References

- Bohlen, H. G. (2015) Nitric oxide and the cardiovascular system. *Comprehensive Physiology*, vol. 5, no. 2, pp. 808–823. <https://www.doi.org/10.1002/cphy.c140052> (In English)
- Chertok, V. M., Kotsyuba, A. E. (2012) Endotelial'nyj (intimal'nyj) mekhanizm reguljatsii mozgovoj gemodinamiki: transformatsiya vzglyadov [Endothelial (intimal) mechanism of cerebral hemodynamics regulation: Changing views]. *Tikhookeanskij meditsinskij zhurnal — Pacific Medical Journal*, no. 2 (48), p. 17–26. (In Russian)
- Corbett, J. A., Kwon, G., Turk, J., McDaniel, M. L. (1993) IL-1 beta induces the coexpression of both nitric oxide synthase and cyclooxygenase by islets of Langerhans: Activation of cyclooxygenase by nitric oxide. *Biochemistry*, vol. 32, no. 50, pp. 13767–13770. <https://www.doi.org/10.1021/bi00213a002> (In English)
- Coyle, M. G., Oh, W., Stonestreet, B. S. (1993) Effects of indomethacin on brain blood flow and cerebral metabolism in hypoxic newborn piglets. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, vol. 264, no. 1, pp. H141–H149. <https://www.doi.org/10.1152/ajpheart.1993.264.1.H141> (In English)
- Dinarello, C. A. (2009) Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annual Review of Immunology*, vol. 27, pp. 519–550. <https://www.doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132612> (In English)
- Donina, Zh. A., Baranova, E. V., Aleksandrova, N. P. (2015) Sopryazhennye reaktsii dykhanija i gemodinamiki narkotizirovannykh krysov na progressivnyj ostruju normobaricheskuju gipoksiyu [Associated respiratory and hemodynamics response to acute normobaric progressive hypoxia in anesthetized rats]. *Rossiyskij fiziologičeskij zhurnal im. I. M. Sečenova — Russian Journal of Physiology*, vol. 101, no. 10, pp. 1169–1180. (In Russian)
- Donina, Zh. A., Baranova, E. V., Aleksandrova, N. P. (2019) Ingibirovanie giperprodukcii oksida azota v usloviyakh progressivno narastajushchej gipoksii na fone dejstviya IL-1 β snizhayet vyzhivayemost' krysov posle ostroj gipoksii [Inhibition of the hyperproduction of nitric oxide during progressively increasing hypoxia under the action of IL-1 β reduces the survival of rats after acute hypoxia]. *Rossiyskij fiziologičeskij zhurnal im. I. M. Sečenova — Russian Journal of Physiology*, vol. 105, no. 12, pp. 1514–1525. <https://www.doi.org/10.1134/S0869813919120033> (In Russian)
- Donina, Zh. A., Baranova, E. V., Aleksandrova, N. P. (2020) Vliyanie ingibirovaniya tsiklooksigenaznykh putej na rezistentnost' k narastajushchej gipoksii u krysov s povyshennym urovnem interlejkina-1 beta [Influence of inhibition of cyclooxygenase pathways on hypoxic resistance in rats with increased levels of interleukin-1 β]. *Rossiyskij fiziologičeskij zhurnal im. I. M. Sečenova — Russian Journal of Physiology*, vol. 106, no. 11, pp. 1400–1411. <https://www.doi.org/10.31857/S0869813920110047> (In Russian)
- Duchemin, S., Boily, M., Sadekova, N., Girouard, H. (2012) The complex contribution of NOS interneurons in the physiology of cerebrovascular regulation. *Frontiers in Neural Circuits*, vol. 6, article 51. <https://www.doi.org/10.3389/fncir.2012.00051> (In English)
- Frangogiannis, N. G. (2015) Interleukin-1 in cardiac injury, repair, and remodeling: Pathophysiologic and translational concepts. *Discoveries*, vol. 3, no. 1, article e41. <https://www.doi.org/10.15190/d.2015.33> (In English)
- Freidlin, I. S., Sheikine, Y. A. (2001) Endotelialnye kletki v kachestve mishenej i produktentov tsitokinov [Endothelial cells as targets and producers of cytokines]. *Meditsinskaya immunologiya — Medical Immunology (Russia)*, vol. 3, no. 4, pp. 499–514. (In Russian)

- Garlanda, C., Dinarello, C. A., Mantovani, A. (2013) The interleukin-1 family: Back to the future. *Immunity*, vol. 39, no. 6, pp. 1003–1018. <https://www.doi.org/10.1016/j.immuni.2013.11.010> (In English)
- Hoiland, R. L., Bain, A. R., Rieger, M. G. et al. (2016) Hypoxemia, oxygen content, and the regulation of cerebral blood flow. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 310, no. 5, pp. R398–R413. <https://www.doi.org/10.1152/ajpregu.00270.2015> (In English)
- Ilyina, A. E., Stanislav, M. L., Denisov, L. N., Nasonov, E. L. (2011) Interleukin-1 kak mediator vospaleniya i terapevticheskaya mishen' [Interleukin-1 as an inflammation mediator and a therapeutic target]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya — Rheumatology Science and Practice*, vol. 49, no. 5, pp. 62–71. (In Russian)
- Kellawan, J. M., Peltonen, G. L., Harrell, J. W. et al. (2019) Differential contribution of cyclooxygenase to basal cerebral blood flow and hypoxic cerebral vasodilation. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 318, no. 2, pp. R468–R479. <https://www.doi.org/10.1152/ajpregu.00132.2019> (In English)
- Khazim, K., Azulay, E. E., Kristal, B., Cohen, I. (2018) Interleukin 1 gene polymorphism and susceptibility to disease. *Immunology Review*, vol. 281, pp. 40–56. <https://www.doi.org/10.1111/imr.12620> (In English)
- Liu, X., Quan, N. (2018) Microglia and CNS interleukin-1: Beyond immunological concepts. *Frontiers in Neurology*, vol. 9, article 8. <https://www.doi.org/10.3389/fneur.2018.00008> (In English)
- Lopalko, G., Cantarini, L., Vitale, A. et al. (2015) Interleukin-1 as a common denominator from autoinflammatory to autoimmune disorders: Premises, perils, and perspectives. *Mediators of Inflammation*, vol. 2015, article 194864. <https://www.doi.org/10.1155/2015/194864> (In English)
- Mantovani, A., Dinarello, C. A., Molgora, M., Garlanda, C. (2019) IL-1 and Related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. *Immunity*, vol. 50, no. 4, pp. 778–795. <https://www.doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.012> (In English)
- Manukhina, E. B., Malyshev, I. Yu. (2003) Rol' oksida azota v razvitiy i preduprezhdenii disfunktsii endoteliya [The role of nitric oxide in the development and prevention of endothelial dysfunction]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta — Vestnik of Vitebsk State Medical University*, vol. 2, no. 2, pp. 5–17. (In Russian)
- Melnikova, N. N., Baranova, E. V., Aleksandrova, N. P. (2018) Reaktsii tserebral'nykh mikrososudov na ostroe gipoksicheskoe vozdejstvie pri ekzogenom povyshenii urovnya interlejkina-1 β v krovi [Reactions of cerebral microwaves on acute hypoxic impact in exogenous improvement of interleykin-1 β level in blood]. *Rossiyskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova — Russian Journal of Physiology*, vol. 104, no. 9, pp. 1086–1097. <https://www.doi.org/10.7868/S0869813918090071> (In Russian)
- Monroy, M., Kuluz, J. W., He, D. et al. (2001) Role of nitric oxide in the cerebrovascular and thermoregulatory response to interleukin-1 β . *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, vol. 280, no. 4, pp. H1448–H1453. <https://www.doi.org/10.1152/ajpheart.2001.280.4.H1448> (In English)
- Nasonov, E. L., Eliseev, M. S. (2016) Rol' interlejkina-1 v razvitiy zabojevanij cheloveka [Role of interleukin-1 in the development of human diseases]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya — Rheumatology Science and Practice*, vol. 54, no. 1, pp. 60–77. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-60-77> (In Russian)
- Ridker, P. M., Everett, B. M., Thuren, T. et al. (2017) Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *The New England Journal of Medicine*, vol. 377, no. 12, pp. 1119–1131. <https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa1707914> (In English)
- Rothwel, N. J., Luheshi, G. N. (2000) Interleukin 1 in the brain: Biology, pathology and therapeutic target. *Trends in Neurosciences*, vol. 23, no. 12, pp. 618–625. [https://www.doi.org/10.1016/s0166-2236\(00\)01661-1](https://www.doi.org/10.1016/s0166-2236(00)01661-1) (In English)
- Ryumin, A. M., Otmakhova, I. A., Sobchak, D. M. et al. (2018) Opredelenie geneticheskikh polimorfizmov i kontsentratsii tsitokinov: perspektivy ispol'zovaniya v klinicheskoy praktike na primere interlejkina 1 [Determination of genetic polymorphisms and cytokine concentrations: Prospects for use in clinical practice by the example of interleukin 1]. *Tsitokiny i vospalenie — Cytokines and Inflammation*, vol. 17, no. 1-4, pp. 20–25. (In Russian)
- Serebrennikova, S. N., Seminsky, I. G., Semenov, N. V., Guzovskaya, E. V. (2012) Interlejkin-1, interlejkin-10 v regulyatsii vospalitel'nogo protsessa [Interleukin-1, interleukin-10 in regulation of inflammatory process]. *Sibirskij meditsinskij zhurnal — Siberian Medical Journal (Irkutsk)*, vol. 115, no. 8, pp. 5–7. (In Russian)
- Shibata, M., Parfenova, H., Zuckerman, S. L. et al. (1996) Interleukin-1 beta peptides induce cerebral pial arteriolar dilation in anesthetized newborn pigs. *Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 270, no. 5, pp. R1044–R1050. <https://www.doi.org/10.1152/ajpregu.1996.270.5.R1044> (In English)
- Shinetova, L. E., Omar, A., Elubaeva, L. et al. (2017) Tsitokiny i arterial'naya gipertenziya [Cytokines and hypertension]. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta — Vestnik of Kazakh National Medical University*, no. 1, pp. 264–268. (In Russian)
- Simbirtsev, A. S. (2001) Interlejkin-1: ot eksperimenta v kliniku [Eukin-1: From experiment to clinic]. *Meditsinskaya immunologiya — Medical Immunology (Russia)*, vol. 3, no. 3, pp. 431–438. (In Russian)
- Sriram, K., Laughlin, J. G., Rangamani, P., Tartakovsky, D. M. (2016) Shear-induced nitric oxide production by endothelial cells. *Biophysical Journal*, vol. 111, no. 1, pp. 208–221. <https://www.doi.org/10.1016/j.bpj.2016.05.034> (In English)

- Tokmakova, T. O., Permyakova, S. Yu., Kiseleva, A. V. et al. (2012) Monitoring mikrotsirkulyatsii v kriticheskikh sostoyaniyakh: vozmozhnosti i ogranicheniya [Monitoring the microcirculation in critical conditions: Possibilities and limitations]. *Obshchaya reanimatologiya — General Reanimatology*, vol. 8, no. 2, pp. 74–78. (In Russian)
- Wong, R., Lenart, N., Hill, L. et al. (2019) Interleukin-1 mediates ischaemic brain injury via distinct actions on endothelial cells and cholinergic neurons. *Brain, Behavior, and Immunity*, vol. 76, pp. 126–138. <https://www.doi.org/10.1016/j.bbi.2018.11.012> (In English)