

ТУМАНОВА

Татьяна Сергеевна

**ЦЕНТРАЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ КРОВООБРАЩЕНИЯ И ДЫХАНИЯ ПРИ
МОДЕЛИРОВАНИИ ЭФФЕКТОВ ЭНДОТОКСИНЕМИИ**

Специальность 1.5.5 – физиология человека и животных

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Санкт-Петербург
2024

Работа выполнена в группе нейрофизиологии висцеральных систем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук

Научный руководитель: **Александров Вячеслав Георгиевич**, доктор биологических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Инюшкин Алексей Николаевич**, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии человека и животных Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева»

Клименко Виктор Матвеевич, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории нейробиологии интегративных функций мозга Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный университет имени В. Н. Татищева»

Защита диссертации состоится “21” ноября 2024 года в 13:00 часов на заседании Диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций (24.1.137.01) при Институте физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук (199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д.6)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д.6) и на сайте <http://www.infran.ru>

Автореферат разослан «___»_____2024 года

Ученый секретарь Диссертационного совета
доктор биологических наук

Ордян Наталья Эдуардовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Выяснение механизмов взаимодействия регуляторных систем, в том числе нервной, иммунной и эндокринной, в условиях изменённого состояния внутренней среды организма, представляет собой актуальную проблему современной физиологии (Andersson, Tracey, 2012, Tsigos et al., 2020, Asadi et al., 2022, Dicks, 2022). Одним из аспектов этой проблемы являются малоизученные закономерности функционирования центральных нервных механизмов контроля висцеральных систем в условиях эндотоксинемии.

Согласно современным представлениям (Sklerov et al., 2019; Lamotte et al., 2021), активность систем кровообращения и дыхания контролируется центральной автономной сетью (ЦАС). Эта сеть образована структурами, которые находятся на разных уровнях нервной оси и связаны между собой многочисленными, часто реципрокными, связями (Benarroch et al., 2012, Aleksandrov et al., 2021). В состав ЦАС входят области т.н. префронтальной коры, которые расположены на медиальной (инфраламбическая кора, ИЛК) и латеральной (инсулярная кора, ИНС) поверхностях коры больших полушарий и содержат представительства висцеральных систем (Smith et al., 2017, Lamotte et al., 2021). Эти области коры образуют прямые и опосредованные проекции к группам бульбарных нейронов, которые входят в состав рефлекторных дуг, регулирующих артериальное давление (АД) и паттерн дыхания (Gabbot et al., 2005, Verbern, 2011, Gasparini et al., 2020). Электрическая микроstimуляция ИЛК и ИНС вызывает изменения АД и перестройки паттерна дыхания (Fisk, Wyss, 2000, Vagaev, Aleksandrov, 2006 Thayer, Lane, 2009 Manea et al., 2015), а также модулирует барорефлекс (БР) и инспираторно-тормозящий рефлекс Геринга-Брейера (ИТР), изменяя барорефлекторную чувствительность (БРЧ) и силу ИТР (Cechetto et al., 1987, Aleksandrov et al., 2009; Туманова и др., 2021).

Эндотоксинемия, то есть состояние, при котором происходит многократное повышение уровня эндотоксинов, главным образом, бактериального липополисахарида (ЛПС), в плазме крови, может иметь разные причины (Boutagy et al., 2016, Mohammad, Thiemeermann, 2021). Как известно, ЛПС, который является компонентом внешней мембраны клеточной стенки грамотрицательных бактерий, обладает широким спектром видов биологической активности (Raetz, Whitfield, 2002, Bertani, Ruiz, 2018). Повышение системного уровня ЛПС запускает каскад процессов, в которые вовлекаются иммунная, нервная и эндокринная системы (Marketon, Sternberg, 2010, Cheng et al., 2018, Guo, Ting, 2020). В случае системной воспалительной реакции (СВР) эндотоксинемия вызывает острые нарушения работы висцеральных систем, в том числе системы крови, кровообращения и дыхания (Amorim et al., 2020, Beyeler et al., 2020, Goossens et al., 2022).

При СВР наблюдается изменение количества лейкоцитов в системном кровотоке, колебания АД, тахикардия и гипервентиляция. Обращает на себя внимание то обстоятельство, что эффекты эндотоксинемии обычно исследуют в контексте процессов, которые развиваются непосредственно во внутренних органах и тканях, а её влияние на состояние механизмов нервного контроля автономных функций изучены недостаточно.

Взаимодействуя с рецепторами разных типов, расположенными на макрофагах, моноцитах, дендритных клетках и клетках эндотелия сосудов, ЛПС побуждает их к усиленной экспрессии провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкинов и других (McDonald et al., 2016, Felger, 2018, Amorim et al., 2019). Установлено, что повышение системного уровня провоспалительных цитокинов оказывает негативное влияние на органы системы кровообращения (Zanotti-Cavazzoni, Hollenberg, 2009, Cai et al., 2020), а также приводит к разнообразным нарушениям состояния системы внешнего дыхания (Aleksandrova et al., 2021). Вместе с тем, цитокины, в том числе ФНО- α , могут проникать в центральную нервную систему через циркумвентрикулярные органы, а в структурах, входящих в ЦАС и участвующих в контроле кровообращения и дыхания, обнаружены рецепторы к ФНО- α (Ramseyer, Garvin 2013). Эти данные позволили предположить, что ФНО- α , при повышении его системного уровня в условиях эндотоксинемии, может оказывать влияние на состояние рефлекторных механизмов, регулирующих кровообращение и дыхание.

Актуальной проблемой является вопрос о путях реализации возможного влияния ФНО- α , на механизмы нервного контроля автономных функций. Установлено, что ФНО- α способен стимулировать продукцию простагландинов (ПГ) различными клетками, (Bachwich et al. 1986, Spatz et al. 1993, Nakajima et al. 2022) В свою очередь, ПГ, будучи мелкими молекулами, легко проникают в ткань мозга. Поскольку рецепторы к ПГ E2, который вырабатывается под влиянием ФНО- α , обнаружены во многих структурах ЦАС, в том числе на бульбарном уровне, то можно предположить, что именно ПГ могут быть конечным звеном, реализующим влияние ФНО- α на рефлекторные механизмы, регулирующие дыхание и кровообращение.

Провоспалительные цитокины, которые интенсивно вырабатываются под влиянием ЛПС, вызывают повышение системного уровня глюкокортикоидных гормонов (ГК), что является следствием их активирующего действия на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую ось (Hadid et al., 1999, Beishuizen, Thijs, 2003, Marketon, Sternberg, 2010). В свою очередь, ГК, обеспечивающие реализацию адаптивных реакций организма (Bruscoli et al., 2022, de Kloet, 2023), оказывают выраженное действие на системы кровообращения и внешнего дыхания (Adlan et al., 2018, Duchatsch et al., 2018, Schulz et al., 2020).

Многочисленные рецепторы ГК обнаружены в тех структурах головного мозга, которые входят в состав ЦАС и участвуют в рефлекторной регуляции функций дыхания и кровообращения (Ragozzino et al., 2020). Эти данные позволяли предполагать, что повышение уровня ГК, которое является очередным звеном в цепи процессов, вызванных эндотоксинемией, также оказывает влияние на состояние центральных механизмов контроля автономных функций.

Целью диссертационной работы стала экспериментальная проверка гипотезы, согласно которой по мере развития реакции организма на повышение системного уровня бактериального ЛПС может происходить нарушение рефлекторных механизмов систем кровообращения и дыхания, а также изменение состояния центральной автономной сети.

Задачи экспериментального исследования

1. Верифицировать адекватность модели эндотоксинемии, предназначенной для использования в острых экспериментах на животных, анестезированных уретаном. Для этого изучить влияние экзогенного повышения системного уровня ЛПС на количество и состав лейкоцитов крови, а также на параметры систем кровообращения и дыхания анестезированной крысы.

2. Используя верифицированную модель, исследовать влияние экзогенного повышения уровня ЛПС на рефлекторные механизмы систем кровообращения и дыхания и состояние ЦАС.

3. В аналогичных экспериментальных условиях изучить влияние экзогенного повышения системного уровня провоспалительного цитокина ФНО- α на состояние кардиореспираторной системы и её рефлекторные механизмы.

4. Проверить предположение о том, что ФНО- α при повышении его системного уровня может оказывать влияние на состояние систем кровообращения и дыхания, а также на их рефлекторные механизмы путем модуляции синтеза простагландинов.

5. Изучить влияние системного введения кортикостероидного гормона дексаметазона на состояние одного из рефлекторных механизмов кардиореспираторной системы и эффекты электрической микростимуляции висцеральной коры.

Научная новизна

Впервые в острых экспериментах исследовано влияние экзогенного повышения системного уровня бактериального ЛПС на состояние автономных рефлексов и обнаружено его ослабляющее действие на рефлекторные механизмы, регулирующих уровень артериального давления и состояние объёмно-зависимой обратной связи в системе внешнего дыхания. Получены приоритетные экспериментальные данные о подавлении реакции системы кровообращения на электрическую микростимуляцию висцеральной

коры при экзогенном повышении системного уровня ЛПС, что свидетельствует об изменении состояния ЦАС в условиях эндотоксинемии. Впервые установлено, что повышение системного уровня провоспалительного цитокина ФНО- α изменяет БРЧ и силу ИТР, причём эти эффекты являются следствием активации циклооксигеназного пути синтеза ПГ. Получены приоритетные данные о влиянии ГК дексаметазона на БРЧ и было показано, что этот ГК усиливает БРЧ, не оказывает влияния на депрессорный эффект стимуляции висцеральной коры, но устраняет её модулирующий эффект на БР. Тем самым впервые в опытах на анестезированных животных было получено свидетельство того, что ГК, уровень которых повышается в условиях эндотоксинемии, могут влиять на состояние ЦАС и рефлекторных механизмов висцеральных систем, в частности, системы кровообращения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные экспериментальные данные доказывают, что повышение системного уровня бактериального ЛПС оказывает влияние на состояние рефлексов, регулирующих работу систем кровообращения и внешнего дыхания, а также на центральную автономную сеть. Эти результаты позволяют сделать вывод о том, что, нарушение центральных нервных механизмов может быть фактором, усугубляющим негативное влияние эндотоксинов на функции висцеральных систем. Тем самым существенно расширяются представления о возможных механизмах, реализующих влияние эндотоксинемии на состояние висцеральных систем. Результаты настоящего исследования подтверждают представления о том, что усиленный синтез простагландинов, вызванный повышением системного уровня провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО- α , в условиях эндотоксинемии, приводит к нарушению рефлекторной регуляции кровообращения и дыхания. Кроме того, полученные результаты показывают, что глюкокортикоид дексаметазон, который широко используется для проведения противовоспалительной и иммунодепрессивной терапии, усиливает барорефлекс и одновременно ослабляет модулирующее действие микроэлектростимуляции висцеральной коры на этот рефлекторный механизм. Этот результат имеет двоякое значение, поскольку, с одной стороны, доказывает, что повышение уровня глюкокортикоидов является ещё одним фактором, который может влиять на состояние центральных механизмов автономного контроля при эндотоксинемии. С практической точки зрения его следует учитывать при оценке терапевтической эффективности и побочных эффектов дексаметазона. Таким образом, результаты настоящего исследования существенно расширяют и дополняют современные представления о механизмах взаимодействия регуляторных систем при изменении состава внутренней среды организма. Эти результаты, в особенности, касающиеся механизмов

нарушения рефлекторного контроля кардиореспираторной функции и приоритетных экспериментальных данных, относительно центральных эффектов ДМ, следует учитывать при разработке методов терапии заболеваний, вызванных повышением системного уровня эндотоксина, в частности СВР. Полученные результаты необходимо использовать при планировании дальнейших исследований в области нейрофизиологии и физиологии висцеральных систем, а также при составлении соответствующих лекционных курсов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Введение ЛПС крысам, находящимся под уретановой анестезией, вызывает лейкопению, изменения АД, тахикардию и гипервентиляцию, то есть позволяет в условиях острого эксперимента воспроизвести реакции, близкие к симптомам синдрома СВР.

2. Результаты, полученные на верифицированной модели эндотоксинемии, показали, что экзогенное повышение системного уровня ЛПС ослабляет БРЧ и объёмно-зависимую обратную связь в системе внешнего дыхания анестезированной крысы.

3. В экспериментах на той же модели было установлено, что повышение системного уровня ЛПС подавляет депрессорную реакцию системы кровообращения на электрическую микростимуляцию ИЛК, что указывает на изменение состояния ЦАС.

4. Экзогенное повышение системного уровня ФНО- α приводит к изменению параметров систем дыхания и кровообращения, усиливает БР и ослабляет ИТР, а предварительное введение диклофенака устраняет эти эффекты, что доказывает участие ПГ в реализации эффектов ФНО- α .

5. Глюкокортикоид дексаметазон усиливает БР и ослабляет модулирующее действие электрической микростимуляции ИНС на него, что может свидетельствовать о нарушении центрального контроля автономных функций на этапе активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси при развитии эффектов эндотоксинемии.

Апробация результатов

Материалы диссертации были представлены лично её автором на съездах физиологов России и СНГ; на международных конференциях, в том числе дважды за рубежом; а также на других конференциях разного уровня: Международные конгрессы Европейского респираторного общества (The ERS International Congress, London, 2016; The ERS International Congress, Milan, 2017); XXIII и XXIV Съезды физиологического общества им. И.П. Павлова (Воронеж, 2017; Санкт-Петербург, 2023), Санкт Петербургский научный форум, посвященный 100-летию Физиологического общества им. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, 2017); Всероссийские конференции с международным участием «Интегративная физиология» (Санкт-Петербург, 2018; 2020); XIII Всероссийская с международным участием школа-семинар «Экспериментальная и клиническая физиология

дыхания» (Санкт-Петербург, 2016); XV, XVII и XVIII Международные междисциплинарные конгрессы "Нейронаука для медицины и психологии" (Судак, 2019; 2021; 2022); Международные молодежные научные форумы студентов, аспирантов и молодых учёных «ЛОМОНОСОВ» (Москва, 2018; 2021); XXIV и XXVI Всероссийские конференции молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины» (Санкт-Петербург, 2018; 2020); XXII и XXVII Международные медико-биологические конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина. Человек и его здоровье», (Санкт-Петербург, 2019, 2024); Межвузовские конференции молодых ученых «Герценовские чтения» (Санкт-Петербург, 2016; 2017; 2018); XXI Межвузовская студенческая научная конференция "Студент-Исследователь-Учитель" (Санкт-Петербург, 2019); Всероссийская молодежная школа-конференция «Молекулярные механизмы регуляции физиологических функций» (Звенигород, 2023).

Публикации

По теме диссертации 6 статей опубликованы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и индексируемых в наукометрических базах Scopus, WoS и RSCI. Кроме того, тезисы трёх докладов опубликованы в специальных выпусках журналов, индексируемых в базах Scopus и RSCI. В общей сложности по теме диссертации опубликовано 43 научных работы.

Личный вклад автора

Автор принимала непосредственное участие в определении цели и постановке задач исследования, планировании и методической подготовке экспериментов, лично проводила эксперименты и обрабатывала экспериментальные данные, готовила публикации и доклады, а также лично представляла полученные результаты на конференциях и съездах.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературных источников по теме диссертации, описания объекта и методов исследования, четырех глав, содержащих результаты собственных экспериментов и их обсуждения, заключения, выводов и списка использованных литературных источников. Объем диссертации составляет 147 страниц печатного текста, включая 1 таблицу и 33 рисунка. Список цитируемой литературы содержит описание 370 источников, из них 333 опубликованы в международных журналах.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объект

Работа выполнена на животных, предоставленных ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН для исследования интегративных механизмов деятельности нервной и висцеральных систем». Всего было использовано 107 самцов крыс линии Wistar, в возрасте 2-3 месяца; вес животных составлял 250-350 г. Все экспериментальные процедуры соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациям Комиссии по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных при Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН.

Хирургическая подготовка животных к эксперименту

Экспериментальные данные были получены в острых опытах, в качестве анестетика использовали уретан (1,4-1,8 г/кг, в/б), глубину наркоза контролировали по выраженности корнеального и болевого (реакция на сдавливание хвоста) рефлексов. В течение всего эксперимента температура тела животного поддерживали на уровне 37°C с помощью термоконтроллера (ML295/R, ADInstruments, Австралия). Хирургическая подготовка животного в большинстве экспериментов предусматривала трахеостомию, катетеризацию бедренной артерии и вены, а также локальную краниотомию. В экспериментах с регистрацией электрической активности диафрагмы крючкообразные миографические электроды устанавливали на её реберную часть справа. При исследовании состава лейкоцитов крови отбор образцов производили через катетер, установленный в хвостовой вене. «Ложная» операция состояла в нанесении разрезов по средней линии живота, на внутренней поверхности бедра и вдоль средней линии шеи, создании доступа к трахее, диафрагме и сосудисто-нервному пучку бедра с последующим наложением швов.

Отбор образцов и анализ крови

Образцы крови объемом 50мкл отбирали в пробирки типа Эппендорф, содержавшие 250 мкл буфера с ЭДТА, тщательно перемешивали и анализировали в течение 2 ч после отбора. Для определения лейкоцитарной формулы использовали автоматический гематологический анализатор (Abacus Junior Vet, Diatron, Венгрия). Учитывали количество лейкоцитов (WBC), лимфоцитов (LYM), нейтрофилов (NEUT), моноцитов/эозинофилов и их предшественников (MID).

Регистрация параметров кровообращения и дыхания

Артериальное давление регистрировали методом прямой регистрации, соединяя артериальный катетер с камерой датчика артериального давления (MLT1199), подключенного к входу мостового усилителя (ML224). Параметры внешнего дыхания определяли методом пневмотахографии. Пневмотахограмму (ПТГ) регистрировали при

помощи пневмометрической трубки (MLT10L), соединённой с пневмотахометром (ML141). Электромиограмму диафрагмы (ЭМГди) регистрировали, используя усилитель биопотенциалов (FE234). Сформированные сигналы ПТГ, ЭМГди и АД подавали на вход устройства сбора данных (PowerLab 8), которое работало под управлением ПК, и обрабатывали при помощи специализированного программного обеспечения (LabChart7) *on-* и *offline*. В результате обработки получали кривые, отражающие изменения среднего артериального давления (АДср), частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также объёмно-временных параметров дыхания и интегрированной электромиограммы диафрагмы.

Электрическая микроstimуляция коры

В экспериментах с электрической микроstimуляцией коры после проведения основной хирургической подготовки животное фиксировали в стереотаксическом аппарате (SR-5R-HT, Narishige, Япония). Удаляли кожный лоскут, открывая поверхность черепа и проводили локальную краниотомию над местом введения раздражающего электрода. Металлический микроэлектрод сопротивлением 100 КОм, погружали в кору, используя микроманипулятор (SM-15L); координаты кончика электрода определяли по стереотаксическому атласу мозга крысы (Paxinos, Watson, 1987). Индифферентный электрод вводили в шейные мышцы. Кору стимулировали монополярно при помощи программируемого стимулятора (A-M Systems 4100, США) сериями прямоугольных негативных импульсов тока (150–200 мкА, длительность импульса 1 мс, частота 50 имп/с, продолжительность серий 20 с).

Тестирование автономных рефлексов

Артериальный барорефлекс тестировали, оценивая рефлекторное снижение ЧСС в ответ на повышение АД, вызванного α -адреномиметиком фенилэфрином (ФЭ). При помощи шприцевого насоса (AL-300, WPI, США) 135 мкл раствора ФЭ (0,05 мг/мл, Merck, Германия) вводили в бедренную вену со скоростью 45 мкл/с. Для оценки барорефлекторной чувствительности использовали показатель наклона или склопа (от *slope* – наклон), который рассчитывали, как отношение абсолютной величины падения ЧСС к величине подъёма АДср, вызванного введением ФЭ.

Инспираторно-тормозящий рефлекс тестировали методом т.н. «функциональной ваготомии». Окклюзия трахеи в момент окончания выдоха фиксирует объём лёгких на уровне функциональной остаточной ёмкости и приводит к тому, что при последующем (окклюзионном) вдохе импульсация от рецепторов растяжения лёгких, проходящая по афферентным волокнам в составе блуждающего нерва, не усиливается и рефлекторного торможения вдоха не происходит. В результате наблюдается увеличение длительности очередного (окклюзионного) вдоха. Длительность первого окклюзионного вдоха,

выраженная в процентах по отношению к длительности последнего предокклюзионного вдоха, служила показателем силы ИТР.

Экспериментальные протоколы

Общая продолжительность экспериментов составляла 2,5-4,5 часа и менялась в зависимости от задач экспериментальной серии. Первые 30 минут обычно осуществляли запись фоновых значений, периодически тестировали ИТР и/или БРЧ, а также стимулировали кору. После этого в бедренную вену вводили действующие вещества, продолжая регистрацию АД и ПТГ, тестирование рефлексов и раздражение коры. В конце эксперимента животное усыпляли передозировкой анестетика. Мозг извлекали, фиксировали в формалине.

Гистологический контроль

В 10%-ном растворе формалина мозг находился не менее 2-3 суток, затем выдерживался в 10% и 30%-ном растворе сахарозы, приготовленном на 0,1 М фосфатном буфере для криопротекции. При помощи замораживающего микротомы изготавливали фронтальные срезы мозга толщиной 50-100 мкм, монтировали их и оцифровывали при помощи светового микроскопа (Альтами, СМ1040-Т) с системой визуализации (цифровая USB 3.0 камера E3ISPM06300KPA). Трек верифицировали и определяли положение кончика электрода в соответствии со стереотаксическим атласом мозга крысы.

Статистическая обработка полученных данных

С помощью пакета программ MS Excel; рассчитывали средние значения учитываемых параметров и стандартные ошибки средних ($M \pm m$). При построении графиков эти значения выражали в процентах к их величине непосредственно перед экспериментальным воздействием. Для оценки достоверности экспериментальных данных использовали однофакторный дисперсионный анализ и непараметрические статистические методы (Т-критерий Вилкоксона, U-критерий Манна-Уитни), отличия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Верификация экспериментальной модели эндотоксинемии

Влияние инфузии ЛПС на состав и количество лейкоцитов крови.

С целью верификации адекватности используемой модели эндотоксинемии, было изучено влияние внутривенного введения ЛПС на количество и состав лейкоцитов крысы в условиях острого эксперимента. В первой серии опытов ($n=5$) было исследован эффект оперативного вмешательства. Для этого проводили так называемую «ложную» операцию, в ходе которой воспроизводили наиболее травмирующие элементы оперативной

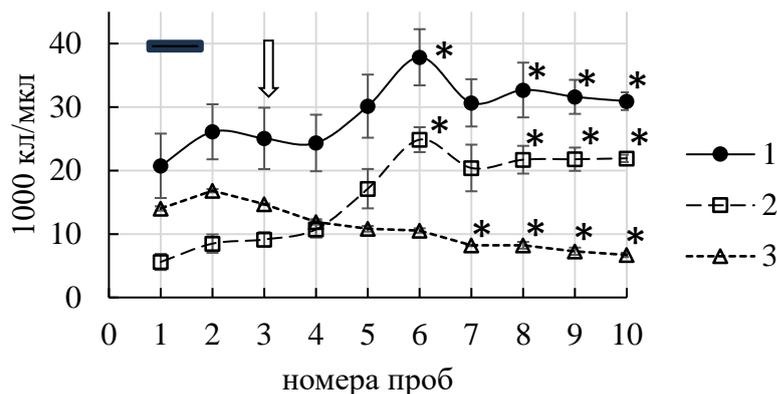


Рис. 1. Влияние хирургического вмешательства («ложная» операция) на количество лейкоцитов разных фракций в циркулирующей крови крысы, анестезированной уретаном.

Тёмный прямоугольник – период проведения оперативного вмешательства, светлая стрелка – введение физиологического раствора

1 – WBS. 2 – NEUT, 3 – LYM;

* - значение достоверно ($p < 0,01$) отличается от значения в пробе №3

подготовки животного к острому эксперименту. было установлено, что хирургическая подготовка животного к острому эксперименту в условиях уретановой анестезии вызывает выраженный лейкоцитоз, главным образом вследствие подъёма уровня нейтрофилов (рис. 1). Кроме того, происходил рост показателя MID. В экспериментах второй серии (n=5) крысам вводили 1 мл раствора, содержавшего 500 мг ЛПС, а хирургические манипуляции не проводили. Эти эксперименты показали, что введение ЛПС условно интактным крысам приводит к лейкопении, вследствие снижения уровня нейтрофилов, лимфоцитов и лейкоцитов группы MID. В экспериментах третьей серии (n=5) введение ЛПС «ложно» оперированным крысам также приводило к уменьшению количества лейкоцитов (рис. 2).

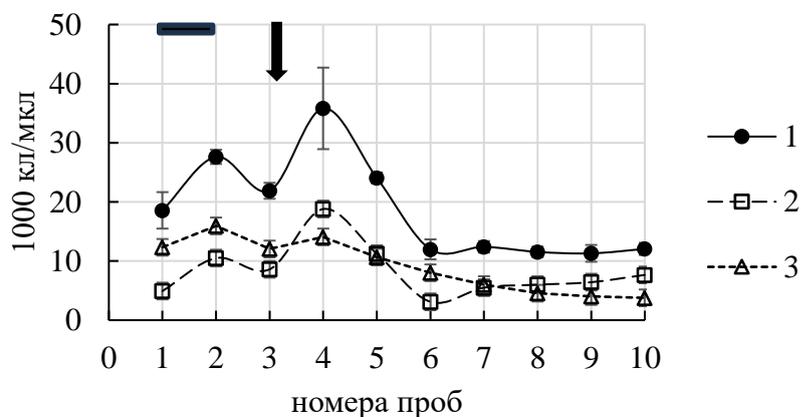


Рис. 2. Влияние внутривенного введения ЛПС на количество лейкоцитов разных фракций в кровотоке «ложно» оперированных крыс.

Стрелка – момент введения ЛПС; прочие обозначения – как на рис. 1

Полученные результаты доказывают, что системное введение ЛПС действительно позволяет воспроизвести один из основных симптомов СВР, а именно изменение количества и состава лейкоцитов циркулирующей крови.

Влияние ЛПС на параметры кровообращения и дыхания

Влияние экзогенного повышения системного уровня эндотоксинов на параметры кровообращения (АДср, ЧСС) и дыхания (ДО, ЧД и МОД) крысы, анестезированной уретаном, были исследованы в экспериментах с введением ЛПС, выделенного из клеток *S. typhi* и *E. coli*. В контрольной серии экспериментов вместо раствора, содержащего ЛПС, вводили физиологический раствор. Была доказана стабильность учитываемых параметров в контрольных экспериментах и отсутствие достоверных отличий между фоновыми (до введения растворов) значениями параметров в контрольной и экспериментальных группах.

Непосредственно перед введением растворов АДср составляло 96 ± 5 мм рт. ст. в контрольной и 94 ± 6 мм рт. ст. в группе с введением ЛПС из *E. coli*. Достоверное увеличение АДср по сравнению с фоновыми и контрольными величинами наблюдалось через 20-40 мин после введения раствора, содержавшего ЛПС, через 60 минут АДср снижалось до исходного уровня (рис.4, А). Величина ЧСС перед введением ЛПС в контрольной группе составляла 385 ± 14 уд/мин, а в экспериментальной 387 ± 11 уд/мин; эти величины принимались за 100% при дальнейших расчётах и построении графиков. Через 40 минут

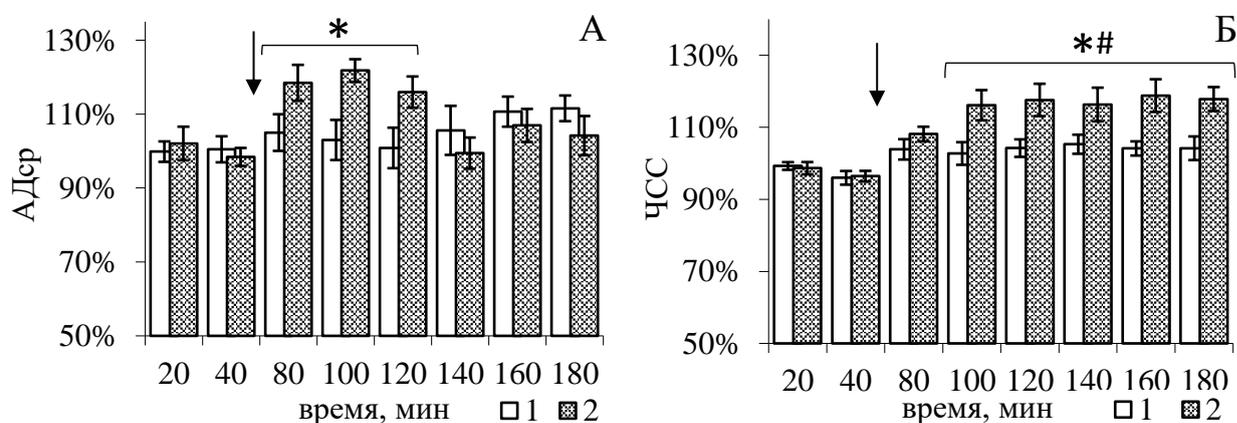


Рис.4. Изменения АДср (А) и ЧСС (Б) в экспериментальной (ЛПС из *E. coli*, 7 мг/кг) и контрольной группах

По осям ординат – величина параметра, выраженная в % к его величине на 60-й минуте эксперимента, по осям абсцисс время от момента начала регистрации.

1- контрольная группа, 2 – экспериментальная группа. Стрелка - момент введения растворов.

- достоверные отличия от фоновых значений при $p < 0,05$; * - достоверные отличия от фоновых и контрольных значений при $p < 0,05$.

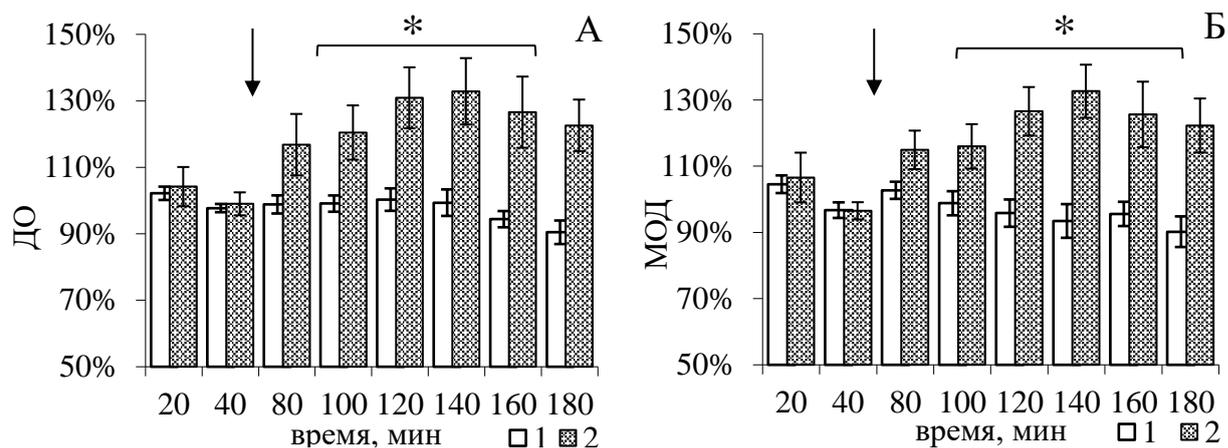


Рис. 5. Изменения ДО (А) и МОД (Б) в контрольных экспериментах и в экспериментах с введением ЛПС (*E. coli*, 7 мг/кг)

Обозначения соответствуют обозначениям на рис. 4.

после введения ЛПС наблюдалось достоверное повышение ЧСС, этот эффект с течением времени не ослабевал и ЧСС оставалась на достигнутом уровне до конца эксперимента (рис.4, Б).

Величина ДО на 60-й минуте эксперимента в контрольной серии составляла $1,5 \pm 0,2$ мл, а в группе с введением ЛПС $1,7 \pm 0,1$ мл. Введение ЛПС приводило к статистически значимому увеличению ДО и, соответственно МОД; этот эффект проявлялся через 60-80 минут после введения вещества и сохранялся до конца эксперимента (рис. 5). Не было обнаружено достоверных отличий между ЧД животных контрольной и экспериментальных групп, этот параметр находился в пределах от 110 до 140 ц/мин, он был стабилен в контрольных экспериментах и не претерпевал достоверных изменений после введения ЛПС.

Полученные результаты показали, что введение ЛПС крысам, анестезированным уретаном позволяет воспроизвести основные симптомы синдрома СВР, а именно: лейкопению, изменения АД, тахикардию и гипервентиляцию. Таким образом экспериментальная верификация подтвердила, что используемая модель эндотоксинемии адекватна условиям острого эксперимента на крысах, анестезированных уретаном.

Нервные механизмы контроля кровообращения и дыхания в условиях экзогенного повышения системного уровня ЛПС

Барорефлекс и инспираторно-тормозящий рефлекс Геринга-Брейера

На 40-й минуте экспериментов с введением ЛПС из *E. coli* средняя величина БРЧ равнялась $2,2 \pm 0,4$ уд·мин⁻¹/мм рт. ст. В следующем тесте, на 70-й минуте, то есть через 10 минут после введения ЛПС, величина БРЧ оставалась на том же уровне, но через 40 минут после введения ЛПС этот показатель снижался и оставался до конца эксперимента на уровне 25-30% от исходной величины (рис. 6, А). Показатель силы ИТР на 60-й минуте

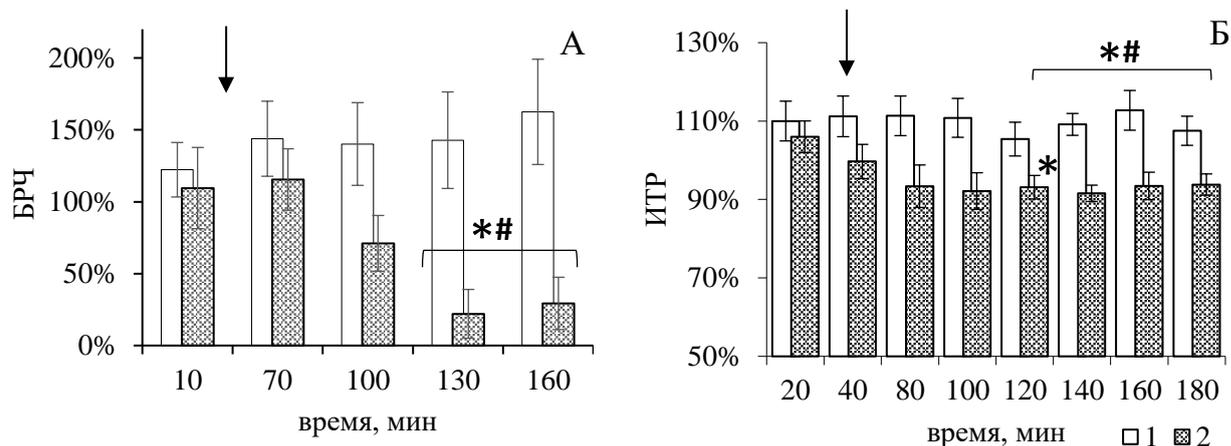


Рис. 6. Изменение БРЧ (А) и силы ИТР (Б) в контрольных экспериментах и в экспериментах с введением ЛПС (*E. coli*, 7 мг/кг).

По осям ординат: на А – величина показателя БРЧ, выраженная в % к его величине на 40-й минуте эксперимента; на Б – величина показателя силы ИТР, выраженная в % к его величине на 60-й минуте эксперимента.

Прочие обозначения – как на предыдущих рисунках.

составлял $139 \pm 5\%$. После введения ЛПС этот показатель снижался и оставался на достоверно более низком уровне до конца эксперимента (рис. 6, Б). Таким образом, экзогенное повышение системного уровня ЛПС оказывало угнетающее действие на рефлекторные механизмы, регулирующие АД и объёмно-зависимую обратную связь в системе дыхания.

Депрессорный эффект электрической микростимуляции коры

Микроэлектростимуляция ИЛК вызывала реакцию системы кровообращения в виде снижения АД и уменьшения ЧСС (рис. 7, А).

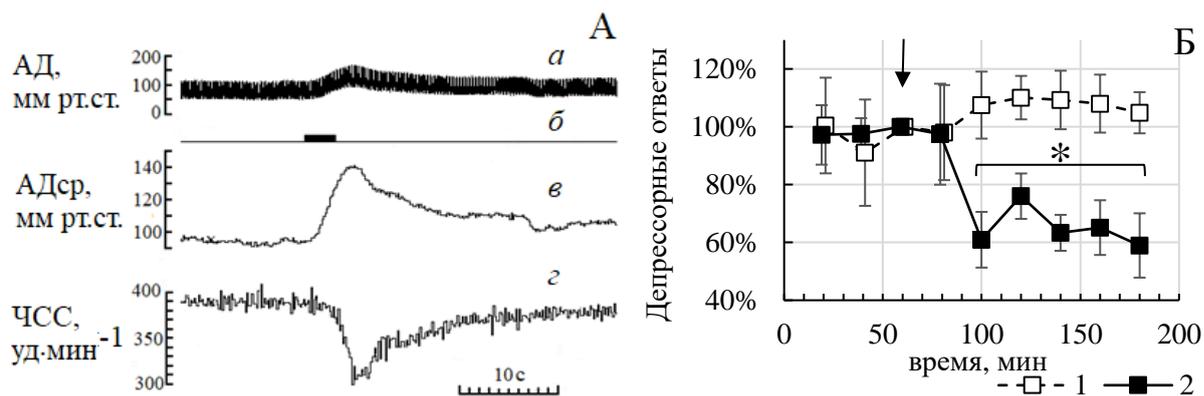


Рис. 7. Депрессорная реакция на микроэлектростимуляцию ИЛК (А) и влияние ЛПС на эту реакцию (Б).

а – нативная запись АД; б - отметка раздражения; в – АДср; г – ЧСС.

Стрелка - момент введения растворов.

1 – контрольные эксперименты, 2 – эксперименты с введением ЛПС.

Величина ответов выражена в процентах к их величине на 60-й минуте эксперимента.

* - значение параметра в экспериментальной группе достоверно (при $p < 0.05$) отличается от фоновых (до введения ЛПС) и контрольных значений.

Величина депрессорного ответа на 60-й минуте составляла в среднем в контрольной группе 23.8 ± 2.8 мм рт. ст., а в экспериментальной группе 21.0 ± 1.0 мм рт. ст. Введение физиологического раствора не оказывало влияния на величину депрессорного ответа. Через 40 минут после введения ЛПС ответ достоверно уменьшался по сравнению с фоновыми и контрольными величинами и этот эффект сохранялся до конца эксперимента (рис. 7, Б). Учитывая, что эффекты стимуляции ИЛК реализуются при участии других структур, входящих в ЦАС, следует полагать, что изменение этих эффектов под влиянием ЛПС свидетельствует не только о возможном влиянии повышенного системного уровня ЛПС на саму ИЛК, но и об изменении состояния ЦАС в целом.

Эффекты системного введения ФНО- α и влияние на них диклофенака.

Изменение параметров кровообращения и дыхания

Результаты контрольных экспериментов показали отсутствие достоверных изменений параметров активности систем кровообращения и дыхания при введении физраствора и ДК. Основные результаты были получены в экспериментах с введением ДК (0,5 мкг) или физраствора на 40-й минуте эксперимента, и ФНО- α на 70-й минуте. В этих экспериментах фоновые величины АДср и ЧСС были стабильны, а уже через 10 минут после введения ФНО- α происходило повышение АДср на 30% от исходных значений, а спустя 20 минут АДср достигало максимума (рис. 8, А) и оставалось на этом уровне до

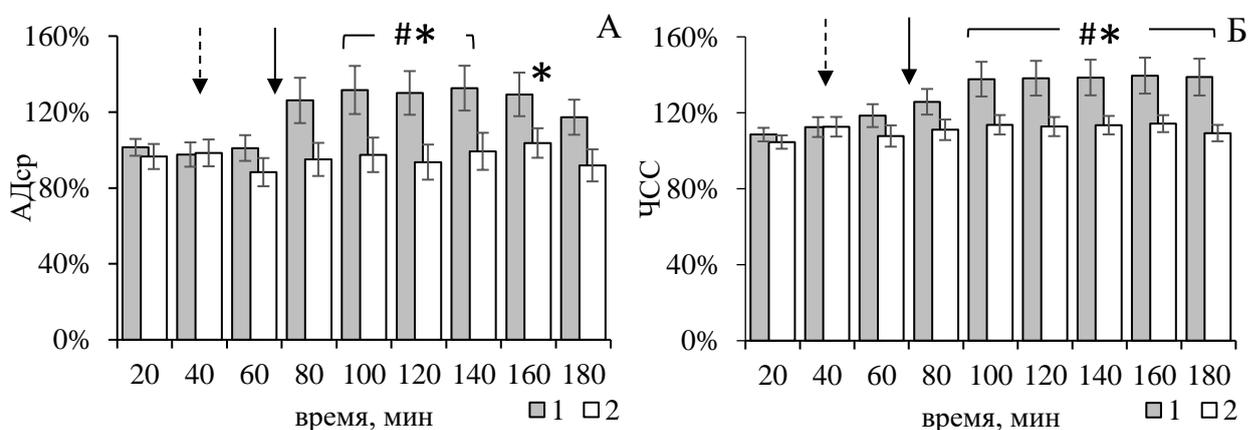


Рис. 8. Динамика АДср (А) и ЧСС (Б) в экспериментах с введением ФНО- α и диклофенака. Величина АДср и ЧСС выражена в процентах к их значениям на 1-й минуте регистрации; по осям абсцисс – время от начала регистрации.

Пунктирная стрелка – введение ДК или физраствора; сплошная - введение ФНО- α (40 мкг). 1 – результаты экспериментов с введением физраствора и ФНО- α ; 2 – результаты экспериментов с введением диклофенака и ФНО- α .

* - достоверные отличия от значений АДср и ЧСС до введения ФНО- α . # - достоверные отличия от значений, установленных в экспериментах с предварительным введением ДК

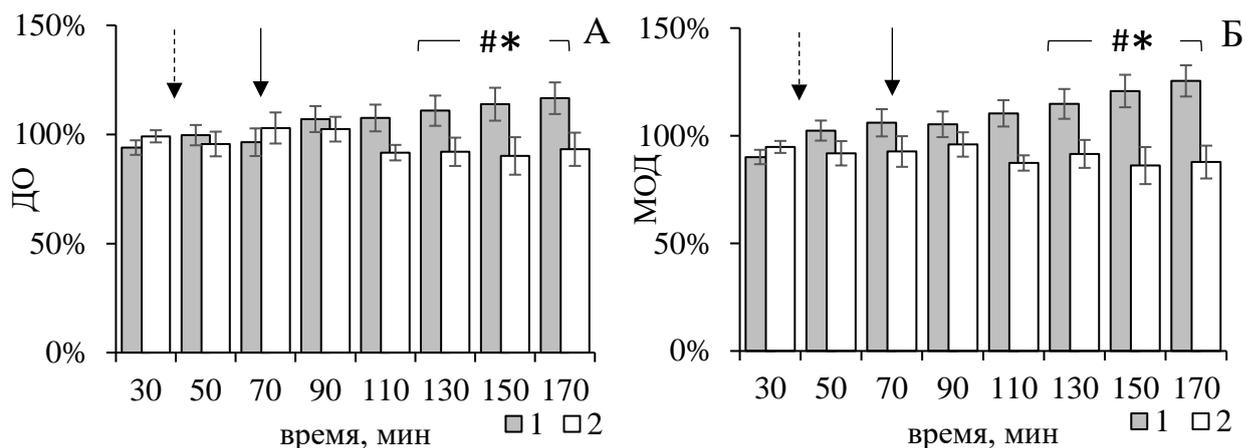


Рис. 9. Динамика ДО (а) и МОД (б) в экспериментах с введением ФНО-α и диклофенака. Величина ДО и МОД выражена в процентах к их значениям на 1-й минуте регистрации; по осям абсцисс – время от начала регистрации. Остальные обозначения как на рис. 8

конца эксперимента. Достоверное увеличение ЧСС происходило через 40 минут после введения ФНО-α (рис. 8, Б). Описанные эффекты наблюдались в тех экспериментах, когда введение ФНО-α предварялось введением физраствора, а предварительное введение ДК устраняло их. Под влиянием ФНО-α происходило постепенное увеличение ДО и, за счет этого, МОД (рис. 9). Величина ЧД не претерпевала достоверных изменений. Респираторные эффекты ФНО-α также не проявлялись после предварительного введения ДК.

Влияние ФНО-α на рефлексы систем кровообращения и дыхания

В контрольных экспериментах показатель БРЧ находился на уровне 1,2-1,5 уд·мин⁻¹/мм рт. ст., и этот показатель не изменялся после введения физраствора или ДК. В экспериментах с ФНО-α величина БРЧ на 70-й минуте эксперимента, то есть через 40 минут после введения физраствора (экспериментальная серия 1), составляла 1,4±0,2 уд·мин⁻¹/мм рт. ст., а после введения ДК 1,4±0,2 уд·мин⁻¹/мм рт. ст. Введение ФНО-α, предварённое введением физраствора вызывало усиление БРЧ, а предварительное введение ДК устраняло этот эффект (рис. 10, А). Показатель силы ИТР в контрольных экспериментах был на уровне 120-140 %. На 40-й минуте экспериментов с ФНО-α этот показатель равнялся 145±6% в серии с введением физраствора и 163±11% в серии с введением ДК. После введения ФНО-α происходило ослабление ИТР, а ДК устранял этот эффект (рис. 10, Б). Полученные результаты доказывают, что повышение системного уровня этого ФНО-α в условиях гиперцитокинемии, вызванной повышением системного уровня эндотоксина, может вызывать изменение активности рефлекторных механизмов систем кровообращения и дыхания. Поскольку предварительное введение диклофенака устраняло эти эффекты, следует сделать вывод об участии циклооксигеназного механизма в их реализации.

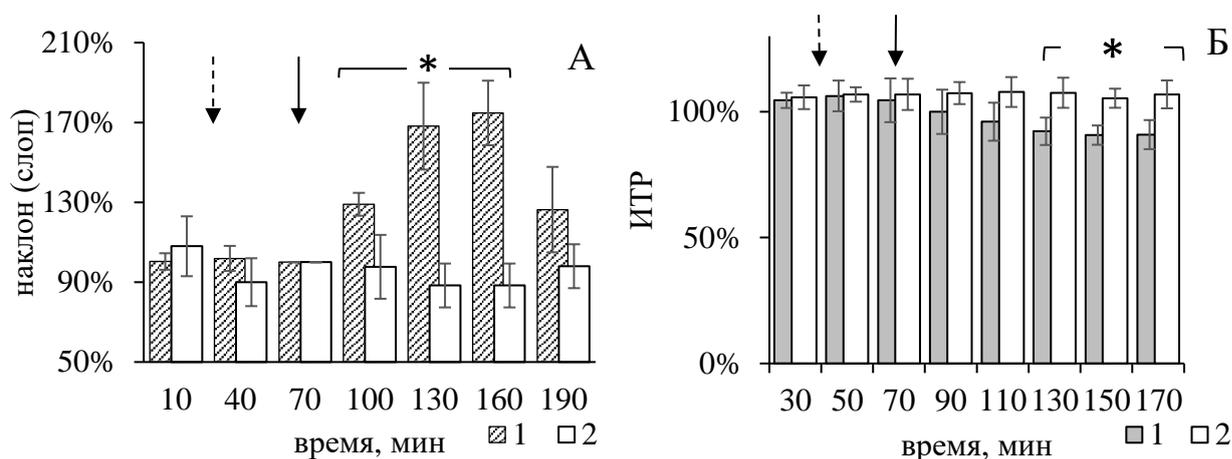


Рис.10. Динамика БРЧ (а) и ИТР (б) в экспериментах с введением ФНО-α и ДК.

По осям ординат – величина показателя, выраженная к его значениям на 70-й минуте (А) и 40-й минуте (Б); по осям абсцисс – время от начала эксперимента.

Пунктирная стрелка – введение ДК (светлые маркеры) или физраствора (тёмные маркеры); сплошная стрелка – введение ФНО-α. * - значение параметра в группе без введения ДК достоверно ($p < 0,05$) отличается от фоновых значений и значений в группе с введением ДК.

Эффекты системного введения дексаметазона.

Внутривенные инфузии ДМ анестезированным крысам были использованы для моделирования эффектов повышенного системного уровня глюкокортикоидов, который наблюдается в условиях эндотоксинемии и является одним из последствий гиперцитокинемии. В этих экспериментах регистрировали реакции системы кровообращения на последовательно, с интервалом 10 минут, предъявляемые стимулы: электрическую микростимуляцию ИНС (рис.11, А), внутривенное введение ФЭ (рис.11, Б) и введение ФЭ на фоне стимуляции ИНС (рис. 11, В). После двукратного предъявления указанного набора стимулов, животным опытной группы ($n=11$) вводили внутривенно 1 мл раствора, содержащего ДМ (Дексаметазон, Krka, Slovenia; ДМ) в дозе 1,5 мг/кг; животным контрольной группы ($n=10$) вводили 1 мл физраствора. После введения раствора указанный набор стимулов воспроизводился еще три раза.

Параметры системы кровообращения и ответы на стимуляцию коры

Величина АДср в начале регистрации составляла в контрольной группе 99 ± 4 мм рт. ст., а в экспериментальной 94 ± 5 мм рт. ст.; начальные значения ЧСС составляли, соответственно, 343 ± 17 уд/мин и 376 ± 17 уд/мин. Оба показателя были стабильны на протяжении всего эксперимента в обеих группах. Ответы на микроэлектростимуляцию ИНС представляли собой кратковременное падение АДср, которое сопровождалось снижением ЧСС (рис 11, А). Средняя величина депрессорного ответа, в контрольной группе составляла, $12,0 \pm 2,5$ мм рт. ст. а в группе с введением ДМ $14,9 \pm 2,5$ мм рт. ст. Величина этих ответов была стабильна в обеих сериях экспериментов, следовательно ДМ не оказывал на них влияния (рис. 12, А).

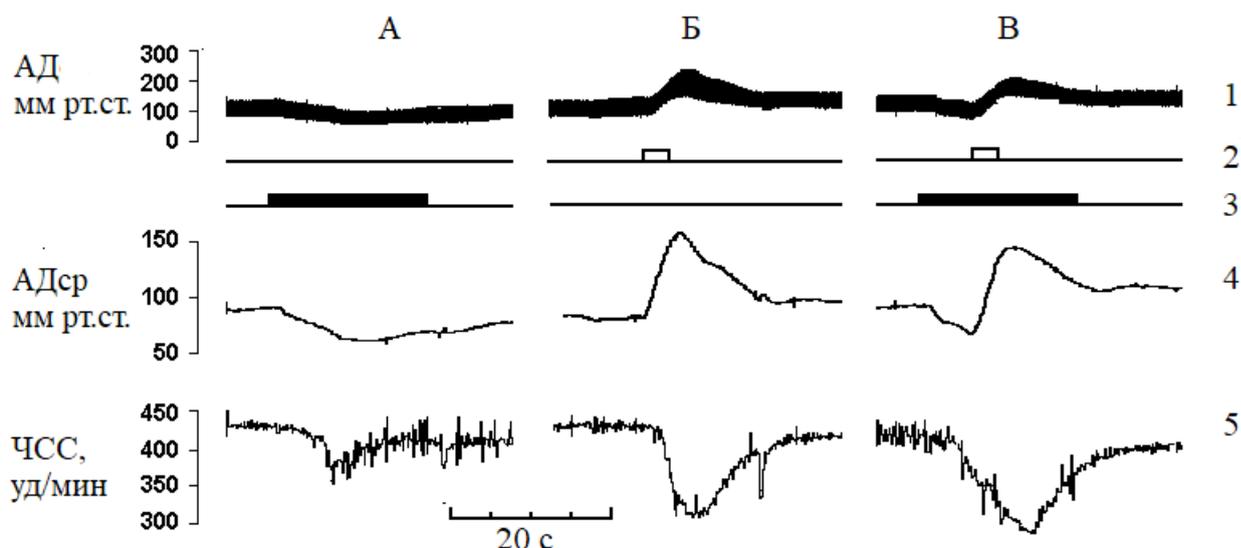


Рис.11. Реакции системы кровообращения крысы анестезированной уретаном на электрическую микроstimуляцию коры (А), микроинъекции ФЭ (Б), и введение ФЭ на фоне микроэлектростимуляции ИНС (В).

1 – нативная запись АД; 2 – отметка введения ФЭ; 3 – отметка микроstimуляции; 4 – АДср; 5 - ЧСС

Влияние дексаметазона на барорефлекторную чувствительность

Инфузии ФЭ вызывали повышение АД и рефлекторное снижение ЧСС (рис. 11, Б). При первой инфузии АД в контрольной группе увеличивалась в среднем на $27,6 \pm 3,7$ мм рт. ст., а ЧСС снижалась на $54 \pm 3,4$ удара в минуту; в группе с введением ДМ соответствующие значения составили $29,6 \pm 1,5$ мм рт. ст. и $58,6 \pm 2,8$ ударов в минуту.

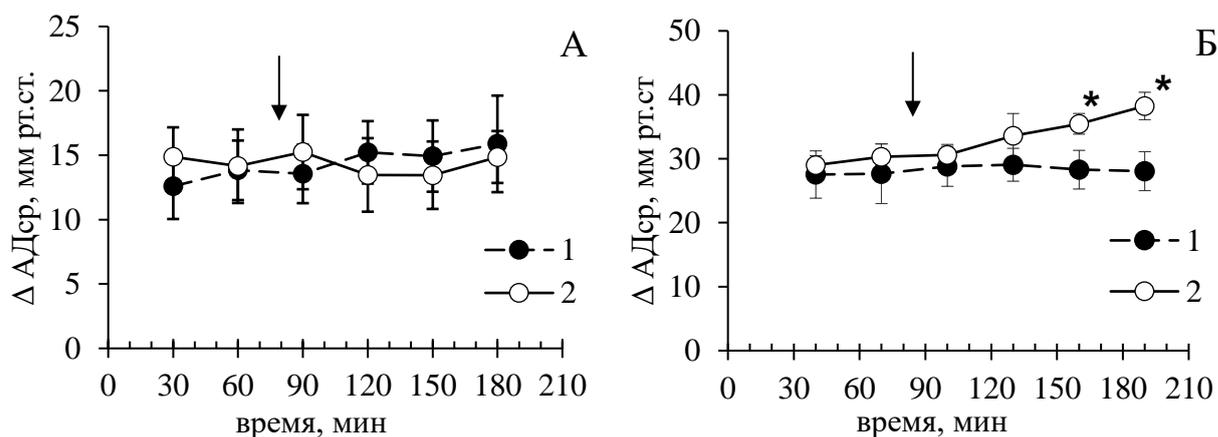


Рис.12. Реакции системы кровообращения анестезированной крысы на электрическую микроstimуляцию ИНС (А) и микроинфузию раствора, содержавшего ФЭ (Б) и влияние на них дексаметазона

По осям ординат: А – величина депрессорных ответов на микроstimуляцию, ИНС, Б – амплитуда прессорной реакции на ФЭ. По осям абсцисс: время от начала эксперимента.

1 – контрольные эксперименты, 2 – эксперименты с введением ДМ.

Стрелка – момент введения растворов. * - отличие от фоновой (до введения ДМ) и соответствующей контрольной величины достоверно ($p < 0,05$)

Последующие тесты не показали существенных изменений в величине прессорной реакции

на ФЭ в контрольных экспериментах, но ДМ усилил эти реакции (рис. 12, Б). Исходные значения показателя, характеризующего БРЧ в контрольной группе и в группе с введением ДМ практически совпадали, однако величина БРЧ в контрольной группе демонстрировала недостоверную ($p=0,97$) тенденцию к снижению, в то время как ДК достоверно ($p=0,02$) усиливал БРЧ (рис. 13, А).

Влияние дексаметазона на модулирующий эффект стимуляции коры

Первоначальные значения БРЧ, полученные в тесте, предусматривающем инфузию ФЭ на фоне электрической микроstimуляции ИНС, составляли $1,14 \pm 0,11$ уд·мин⁻¹/мм рт. ст. в контрольной группе, и $1,22 \pm 0,15$ уд·мин⁻¹/мм рт. ст. в экспериментальной группе. Оба эти значения были достоверно ($p < 0,05$) меньше, чем значения, полученные в тестах без стимуляции коры, что свидетельствует о модулирующем эффекте микроstimуляции коры на БР. Для оценки временной динамики влияния микроstimуляции коры на БРЧ, значение БРЧ в каждом тесте со стимуляцией выражали в процентах от значения БРЧ в предыдущем тесте без стимуляции (рис. 13, Б). Было установлено, что ДМ устраняет модулирующий эффект микроstimуляции ИНС на БР, то есть микроstimуляция ИНС ослабляла рефлекторную брадикардию, которая развивалась в ответ на повышение АД, вызванное введением ФЭ. Этот эффект сохранялся до конца регистрации в контрольной группе, но ослабевал под влиянием ДМ. Поскольку ДМ не оказывал влияния на депрессорный эффект микроstimуляции ИНС, но устранял модулирующее действие микроstimуляции на ВР, то можно предполагать, что ГК при повышении их системного уровня влияют на состояние ЦАС, избирательно действуя на определённые связи внутри этой сети.

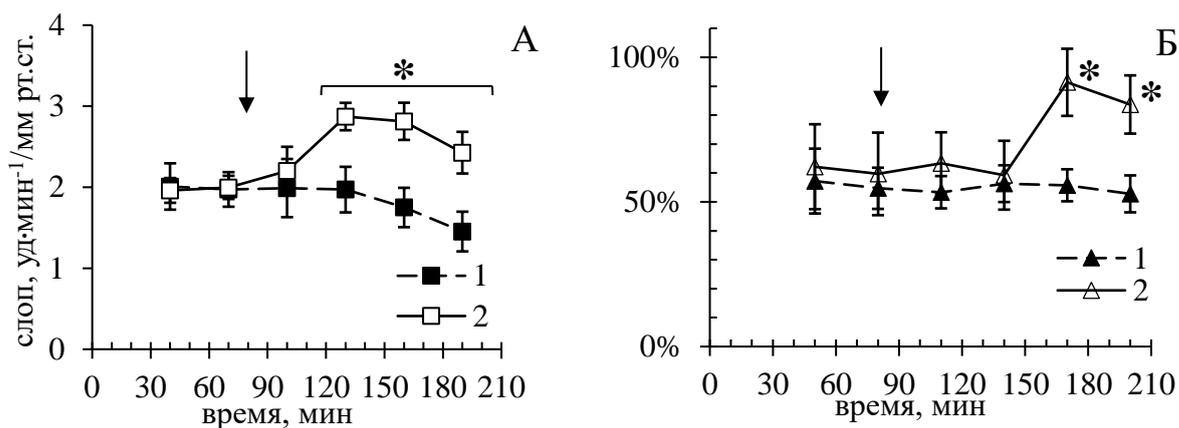


Рис.13. Изменение БРЧ (А) и влияние на неё электрической микроstimуляции ИНС (Б). По осям ординат: А – абсолютная величина slopes, характеризующая БРЧ, Б – величина slopes на фоне стимуляции ИНС, выраженная в процентах к величине slopes в предыдущем тесте без стимуляции. По осям абсцисс: время от начала эксперимента. Прочие обозначения – как на предыдущем рисунке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что введение ЛПС крысам, анестезированным уретаном, действительно позволяет моделировать в острых экспериментах начальный этап реакции организма на повышение системного уровня эндотоксина. Анализ количества и состава лейкоцитов анестезированных животных, интактных и подвергнутых ложной операции показал, что под влиянием ЛПС происходит снижение количества лейкоцитов крови, главным образом, за счёт нейтрофилов. Кроме того, было установлено, что ЛПС вызывает первоначальное повышение и последующее снижение АД, рост ЧСС, а также увеличение МОД, что указывает на развивающуюся гипервентиляцию. Подобные изменения в системах крови, кровообращения и дыхания характерны для системной воспалительной реакции, которая может развиваться в ответ на повышение системного уровня эндотоксина.

В острых экспериментах на анестезированных крысах было установлено, что в условиях, моделирующих состояние эндотоксинемии, происходит ослабление рефлекторных механизмов, регулирующих уровень артериального давления и реализующих объёмно-зависимую обратную связь в системе дыхания. Кроме того, в тех же самых экспериментальных условиях экзогенное повышение системного уровня бактериального липополисахарида приводит к ослаблению реакции системы кровообращения на микроэлектростимуляцию области префронтальной коры, входящей в состав центральной автономной сети и участвующей в контроле рефлекторных реакций кардиореспираторной системы. Эти результаты подтверждают предположение о том, что в условиях эндотоксинемии происходит ослабление центральных нервных механизмов, контролирующих функции кардиореспираторной системы.

Эндотоксинемия запускает сложный каскад процессов, каждый из которых может иметь своим результатом изменение центральных механизмов автономного контроля. Важнейшим этапом развивающейся реакции организма на повышение системного уровня эндотоксина является реакция иммунной системы в виде повышения системного уровня цитокинов. Ослабление центральных механизмов автономного контроля, которое имеет место при эндотоксинемии, может быть следствием усиленного выделения провоспалительных цитокинов. Моделирование эффекта гиперцитокинемии в настоящем исследовании показало, что повышение системного уровня одного из основных провоспалительных цитокинов ФНО- α , приводит к изменению активности рефлекторных механизмов кардиореспираторной системы. При этом, обнаруженные эффекты ФНО- α не проявляются на фоне действия неспецифического блокатора циклооксигеназы-2, диклофенака, и, следовательно, реализуются, путём усиления синтеза простагландинов.

Эндотоксинемия является экстремальным фактором, стрессором, вызывающим активацию гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси и повышение системного уровня глюкокортикоидов. Моделирование этого эффекта эндотоксинемии в острых экспериментах на анестезированных крысах показало, что системное введение глюкокортикоида дексаметазона усиливало барорефлекторную чувствительность и устраняло модулирующий эффект электрической микростимуляции висцеральной коры на барорефлекс. При этом дексаметазон не оказывал влияния на депрессорный эффект микростимуляции. Полученные результаты доказывают, что повышение системного уровня глюкокортикоидов, которое имеет место при эндотоксинемии, также может быть фактором, влияющим на состояние рефлекторных механизмов и центральной автономной сети.

Результаты настоящего исследования позволяют утверждать, что на разных этапах развития реакции организма на эндотоксинемия происходит нарушение рефлекторных механизмов систем кровообращения и дыхания, а также изменение состояния центральной автономной сети, контролирующей эти системы.

ВЫВОДЫ

1. Моделирование состояния эндотоксинемии на крысах, анестезированных уретаном путём однократного системного введения ЛПС позволяет воспроизводить реакции систем крови, кровообращения и дыхания, близкие к симптомам синдрома системной воспалительной реакции.
2. Эндотоксинемия является фактором, который приводит к нарушению центрального контроля систем дыхания и кровообращения вследствие ослабления рефлекторных реакций этих систем и способности центральной автономной сети модулировать их активность.
3. Повышение системного уровня провоспалительных цитокинов, в частности ФНО- α , которое является следствием эндотоксинемии, приводит к изменениям силы рефлекторных реакций систем кровообращения и дыхания.
4. Влияние провоспалительного цитокина ФНО- α на параметры активности систем кровообращения и дыхания, а также на рефлекторные механизмы этих систем является следствием активации циклооксигеназного пути синтеза простагландинов.
5. Повышение системного уровня глюкокортикоидов вследствие активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси в условиях эндотоксинемии также может быть фактором, влияющим на рефлекторные реакции кардиореспираторной системы и процессы их модуляции центральной автономной сетью.

СПИСОК ОСНОВНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, рекомендованных ВАК

1. Aleksandrov, V.G., Tumanova, T.S., Aleksandrova, N.P. Diclofenac eliminates respiratory effects of the tumor necrosis factor in rats // Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. – 2018. – V. 54. – N4. – P. 338–341. DOI: 10.1134/S0022093018040117.
2. Tumanova, T.S., Kokurina, T.N., Rybakova, G. I., Aleksandrov, V. G. Dexamethasone attenuates the modulatory effect of the rat insular cortex on the baroreflex // Can J Physiol Pharmacol. – 2021. – V. 100. – N4. – P. 334-340. DOI 10.1139/cjpp-2021-0385.
3. Александров, В. Г., Кокурина, Т. Н., Рыбакова, Г. И., Туманова, Т. С. Александрова, Н. П., Филаретова, Л. П. Влияние синтетического глюкокортикоидного гормона дексаметазона на сердечно-сосудистую систему анестезированной крысы // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2018. – №4. – С. 91-98. DOI: 10.23648/UMBJ.2018.32.22698.
4. Туманова, Т. С., Губаревич, Е. А., Александров, В. Г. Влияние липополисахарида из клеток *Salmonella typhi* на кровообращение и дыхание анестезированной крысы // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2020. – №1. – С. 138–149. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-1-138-149.
5. Tumanova, T.S., Kokurina, T.N., Rybakova, G.I., Aleksandrov, V.G. Increased systemic level of endotoxin attenuates baroreflex and cardiovascular effects of infralimbic cortex electrostimulation in anesthetized rats // Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. – 2021. – V. 57. – N6. – P. 1471–1479. DOI: 10.1134/S0022093021060235.
6. Aleksandrov, V.G., Kokurina, T.N., Rybakova, G.I., Tumanova, T.S. Autonomic functions of the prefrontal cortex // Human Physiology. – 2021. – V. 47. – N5. – P. 571–578. DOI: 10.1134/S0362119721050029.

Публикации в иных изданиях

7. Александров, В. Г., Губаревич, Е. А., Данилова, Г. А., Туманова, Т. С. Моделирование синдрома системного воспалительного ответа на анестезированных крысах // Интегративная физиология. – 2020. – Т. 1. – №1. – С. 51-60. DOI: 10.33910/2687-1270-2020-1-1-51-60.
8. Туманова, Т.С., Кокурина, Т.Н., Рыбакова, Г.И., Александров, В.Г. Диклофенак устраняет влияние фактора некроза опухоли на систему кровообращения анестезированной крысы // Интегративная физиология. – 2022. – Т. 3. – N2. – С. 246–253. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-246-253EDNMCAAKM>.
9. Tumanova, T. S., Aleksandrov, V. G. Liposaccharide alters the pattern of breathing and Hering-Breuer reflexes in anaesthetized rats // European Respiratory Journal. – 2016. – V. 48. – N 60. – P. 2293. DOI: 10.1183/13993003.congress-2016 (Scopus)
10. Туманова, Т. С., Александров, В. Г. Влияние бактериального липополисахарида на рефлекторные механизмы кардиореспираторной системы анестезированной крысы // Научные труды. V Съезд физиологов СНГ. V Съезд биохимиков России. Конференция ADFLIM. Под ред. А.И. Григорьева, Ю.В. Наточина и др. Сочи – Дагомыс, Россия 4–8 октября 2016. Acta Naturae. – 2016. – Т. 1. – С. 158. (RSCI)
11. Tumanova, T. S., Aleksandrov, V. G. Effects of intravenous injection of TNF-a on the respiratory system of anesthetized rats // European Respiratory Journal. – 2017. – V. 50. – N 61. – P. PA2253. DOI: 10.1183/1393003.congress-2017 (Scopus)

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АД – артериальное давление
АДср – среднее артериальное давление
БР - барорефлекс
БРЧ – барорефлекторная чувствительность
ГК – глюкокортикоиды
ДО – дыхательный объем
ИЛК – инфралимбическая кора
ИНС – инсулярная (островковая) кора
ИТР – инспираторно-тормозящий рефлекс Геринга-Брейера
ЛПС – липополисахарид
МОД – минутный объем дыхания
ПГ - простагландины
ФНО - фактор некроза опухоли
ФЭ – фенилэфрин
ЦАС – центральная автономная сеть
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЛУМ – лимфоциты
MID - моноциты/эозинофилы и их предшественники
NEUT – нейтрофилы
WBC - общее количество лейкоцитов в крови