

DOI: 10.7868/S0869813918090071

**РЕАКЦИИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ МИКРОСОСУДОВ
НА ОСТРОЕ ГИПОКСИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ
ПРИ ЭКЗОГЕННОМ ПОВЫШЕНИИ УРОВНЯ
ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 β В КРОВИ**

© Н. Н. Мельникова, Е. В. Баранова, Н. П. Александрова

Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия
E-mail: MelnikovaNN@infran.ru

Были изучены особенности влияния повышенного системного уровня провоспалительного цитокина интерлейкина-1-бета (ИЛ-1 β) на вазомоторные реакции пиальных артериол теменной области коры головного мозга наркотизированных крыс при прогрессивно развивающейся острой нормобарической гипоксии, приводящей к остановке дыхания животных, при апноэ и в постгипоксический период.

Показано, что вазодилатирующее влияние гипоксии на микроциркуляторное русло коры головного мозга крыс происходит лишь при значительном уменьшении содержания кислорода во вдыхаемой газовой смеси. В экспериментальной группе животных, которым предварительно производилось внутривенное введение 500 нг ИЛ-1 β , достоверное увеличение диаметра пиальных артериол на 45—55 % наблюдалось при снижении содержания кислорода в дыхательной смеси до 10 %, тогда как в контрольной группе диаметр артериол при данной степени гипоксии не изменялся. При углублении гипоксии до 4—6 %, вызывающей остановку дыхания, вазодилатация пиальных артериол отмечалась и в контрольной группе, достигая 26 %. После перехода на дыхание воздухом у всех животных в контроле наблюдалось самопроизвольное восстановление дыхания. В экспериментальной группе у 50 % животных дыхание не восстанавливалось. Вазодилатация при этом была более выраженной у всех животных экспериментальной группы: диаметр артериол увеличивался на 70 % у животных с последующим полным восстановлением дыхания и на 135 % у животных без его восстановления. Таким образом, установлено, что экзогенное повышение системного уровня ИЛ-1 β усиливает чувствительность микрососудов мозга к гипоксии и увеличивает их дилатацию в ответ на прогрессивно нарастающее гипоксическое воздействие, снижая при этом возможность спонтанного возобновления дыхания после апноэ.

Ключевые слова: острая нормобарическая гипоксия, цитокин интерлейкин-1 β , гипоксическое апноэ, микрососуды коры головного мозга крыс.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 104. № 9. С. 1086—1097. 2018

N. N. Melnikova, E. V. Baranova, N. P. Aleksandrova. REACTIONS OF CEREBRAL MICROWAVES ON ACUTE HYPOXIC IMPACT IN EXOGENOUS IMPROVEMENT OF INTERLEUKIN-1 β LEVEL IN BLOOD. I.P. Pavlov Institute of Physiology of the RAS, St. Petersburg, Russia; e-mail: MelnikovaNN@infran.ru.

The peculiarities of the influence of the increased systemic level of the proinflammatory cytokine interleukin-1 beta (IL-1 β) on the vasomotor reactions of the pial arterioles of the parietal region of the cerebral cortex of the narcotized rat were studied by progressively developing acute normobaric hypoxia leading to respiratory arrest in apnea and post-hypoxic period. It was shown that the vasodilating effect of hypoxia on the microcirculatory bed of the rat cerebral cortex occurs only with a significant decrease in the oxygen content in the inhaled gas mixture. A significant increase in the diameter of the pial arterioles by 45—55 % was observed in the experimental group of animals that had previously been given an intravenous injection of 500 ng IL-1 β with a decrease in the oxygen content in the respiratory mixture to 10 %, whereas in the control group, the diameter of arterioles for a given degree of hypoxia was not changed. When the hypoxia deepened to 4—6 %, which caused respiratory arrest, vasodilation of the pial arterioles was also observed in the control group, reaching 26 %. After the transition to respiration by air, spontaneous respiration was observed in all animals in the control. In the experimental group, in 50 % of the animals, respiration was not restored. Vasodilatation was more pronounced in all animals of the experimental group: the diameter of arterioles increased by 70 % in animals with subsequent complete respiration and 135 % in animals without its restoration. Thus, it has been established that the exogenous increase in the systemic level of IL-1 β enhances the sensitivity of the brain microvessels to hypoxia and increases their dilatation in response to a progressively increasing hypoxic effect, while reducing the possibility of spontaneous resumption of respiration after apnea.

Key words: acute normobaric hypoxia, cytokine interleukin-1 β , hypoxic apnea, cerebral microvessels in rats.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 104. N 9. P. 1086—1097. 2018

Гипоксия как недостаточность снабжения тканей организма кислородом или нарушение его потребления в процессе биологического окисления в той или иной степени выраженности сопровождается все патологические состояния в организме. Острая гипоксия, когда функция внешнего дыхания не обеспечивает достаточное снабжение организма кислородом, возникает внезапно за короткий период времени. Это может происходить как при тяжелой патологии (инсульт, острая сердечная недостаточность, массивная кровопотеря), так и при воздействии экстремальных факторов окружающей среды. Снижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе приводит к развитию артериальной гипоксемии, которая является пусковым механизмом развития гипоксического состояния.

Известно, что гипоксическое воздействие приводит к существенному перераспределению кровотока, а именно к увеличению его объема через ткани, высокочувствительные к дефициту кислорода. Такой компенсаторный рост кровотока, прежде всего через сосуды мозга и миокарда, отмечаемый многими исследователями [3, 4, 6], является одной из весьма важных приспособительных реакций как к острой, так и хронической гипоксии. На кровоток в мозге, непрерывная оксигенация которого должна соответствовать метаболическим потребностям активных нейронов, влияют как нервные стимулы, так и гуморальные раздражители. Церебральная регуляция особенно важна в гипоксических условиях, когда существенно уменьшено насыщение кислородом крови мозга [27].

С другой стороны, в условиях острых патологических состояний происходит значительный подъем церебрального и системного уровней провоспалительных цитокинов-медиаторов иммунной системы. Цитокины представляют собой обширную гетерогенную группу низкомолекулярных белков-гликопротеинов, продуцируемых в ответ на внешний внеклеточный стимул. Цитокины участвуют фактически во всех стадиях иммунных и воспалительных реакций, в том числе в острофазовом ответе [7]. При этом основными провоспалитель-

ными цитокинами, системный уровень которых повышается в первую очередь и наиболее резко, являются интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) и фактор некроза опухоли (ФНО- α), которые экспрессируются моноцитами крови. Предполагается [20, 28], что ИЛ-1 β является основным медиатором, обеспечивающим связь между воспалительной реакцией и снижением функциональных резервов кардиореспираторной системы. Ранее проведенные в нашей лаборатории исследования [1] показали негативное влияние гиперцитокинемии и, в частности, основного провоспалительного цитокина ИЛ-1 β на устойчивость наркотизированных животных к острой гипоксии и их способность к спонтанному возобновлению дыхания после апноэ.

Цель данного исследования состояла в изучении особенности влияния повышенного системного уровня ИЛ-1 β на вазомоторные реакции артериальных сосудов головного мозга крыс при прогрессивно развивающейся острой гипоксии, приводящей к остановке дыхания, при апноэ и после апноэ в постгипоксическом периоде.

МЕТОДИКА

Исследование было проведено на наркотизированных (уретан, внутривенно, 125 мг/100 г массы тела) трахеостомированных крысах-самцах линии Вистар массой 270—300 г. Использовались животные из биокolleкции «Коллекция лабораторных млекопитающих разной таксономической принадлежности» Института физиологии им. И. П. Павлова РАН, поддержанной программой биоресурсных коллекций ФАНО России. Животным экспериментальной группы ($n = 6$) внутривенно вводили беталейкин, рекомбинантный препарат человеческого интерлейкина-1 (ИЛ-1 β), в количестве 500 нг растворенных в 1 мл физиологического раствора. Контрольной группе ($n = 6$) производилось внутривенное введение 1 мл физиологического раствора.

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

Через 40 мин после введения физиологического раствора или раствора ИЛ-1 β животные обеих групп подвергались плавно нарастающему гипоксическому воздействию, создаваемому с помощью разработанной нами модели гипоксического апноэ, в основе которой лежит методика возвратного дыхания [2]. Вдох и выдох совершались из/в емкость объемом 100 см³, 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). В результате возвратного дыхания фракционная концентрация кислорода в дыхательной газовой смеси, измеряемая анализатором кислорода ПГК-06 («Инсофт», СПб.), прогрессивно снижалась. Гипоксическое воздействие проводили вплоть до прекращения дыхательных движений, после чего, при отсутствии дыхательных движений в течение 60 с, животных переводили на обычное дыхание воздухом.

В ходе эксперимента исследовали реакции пияльных артериол с исходным диаметром от 10 до 50 мкм на прогрессивно нарастающую гипоксию. Всего диаметр микрососудов был измерен на 100 участках артериол: до начала воздействия, при 10 % содержания кислорода в газовой смеси, перед апноэ, в период апноэ и во время возобновления дыхания. Кроме того, непрерывно регистрировали частоту дыхания с помощью угольного датчика через АЦП E-154 (L-Card, Россия).

При статистической обработке данных использовался пакет программ Statistica 6.0, достоверность различий оценивали с помощью непараметрического критерия Вилкоксона, уровень достоверности различий $p < 0.05$. Все экспериментальные данные представлены как средняя \pm ошибка средней ($M \pm m$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты проведенного исследования показали выраженную способность мозговых сосудов реагировать на снижение напряжения кислорода в условиях экспериментального моделирования прогрессивно нарастающей гипоксии как в контрольной, так и в экспериментальной группе.

В контрольной группе крыс после введения физиологического раствора частота дыхательных движений достоверно не изменялась, в экспериментальной группе животных достоверного изменения частоты дыхания после введения ИЛ-1 β также не наблюдалось, хотя тенденция к урежению дыхательных движений проявлялась.

После начала гипоксического воздействия содержание кислорода во вдыхаемом воздухе в обеих группах постепенно понижалось. Время, за которое содержание кислорода достигло 10 %, было одинаковым и в контрольной, и в экспериментальной группе и составляло порядка 300 с. Частота дыхательных движений в процессе нарастающей гипоксии до уровня 10 % содержания кислорода во вдыхаемой газовой смеси как в контроле, так и в экспериментальной группе статистически достоверно не изменялась. Затем следовало урежение дыхания, а тяжелая степень гипоксии сопровождалась появлением гаспингов — редких и резких судорожных вдохов, переходящих в остановку дыхания. За момент остановки дыхания принимали полное отсутствие дыхательных движений в течение 1 мин. В контрольной группе остановка дыхания наступала через 567 ± 45 с, в экспериментальной — через 607 ± 53 с после начала возвратного дыхания. При этом содержание кислорода в момент остановки дыхания в контрольной группе составило 4.6 ± 0.4 %, а на фоне введения ИЛ-1 β — 6.4 ± 0.9 % ($p < 0.05$).

После остановки дыхания и отключения системы возвратного дыхания у всех животных контрольной группы при дыхании атмосферным воздухом происходило полное возобновление дыхания, тогда как у опытной группы животных возобновление дыхания в постгипоксический период наблюдалось лишь в 50 % случаев. Время от момента прекращения дыхательных движений до момента их возобновления составляло в контрольной группе 95.0 ± 4.3 с, в экспериментальной группе 101.2 ± 13.1 с, но статистически достоверных отличий между группами по этому параметру не выявлено.

По характеру реакции восстановления после гипоксического воздействия животные экспериментальной группы были разделены на две подгруппы: первая — с полным возобновлением дыхания и вторая, у которой наблюдались только попытки возобновления дыхания, — редкие одиночные дыхательные циклы. Число таких циклов составило от 9 до 12 за промежутки времени

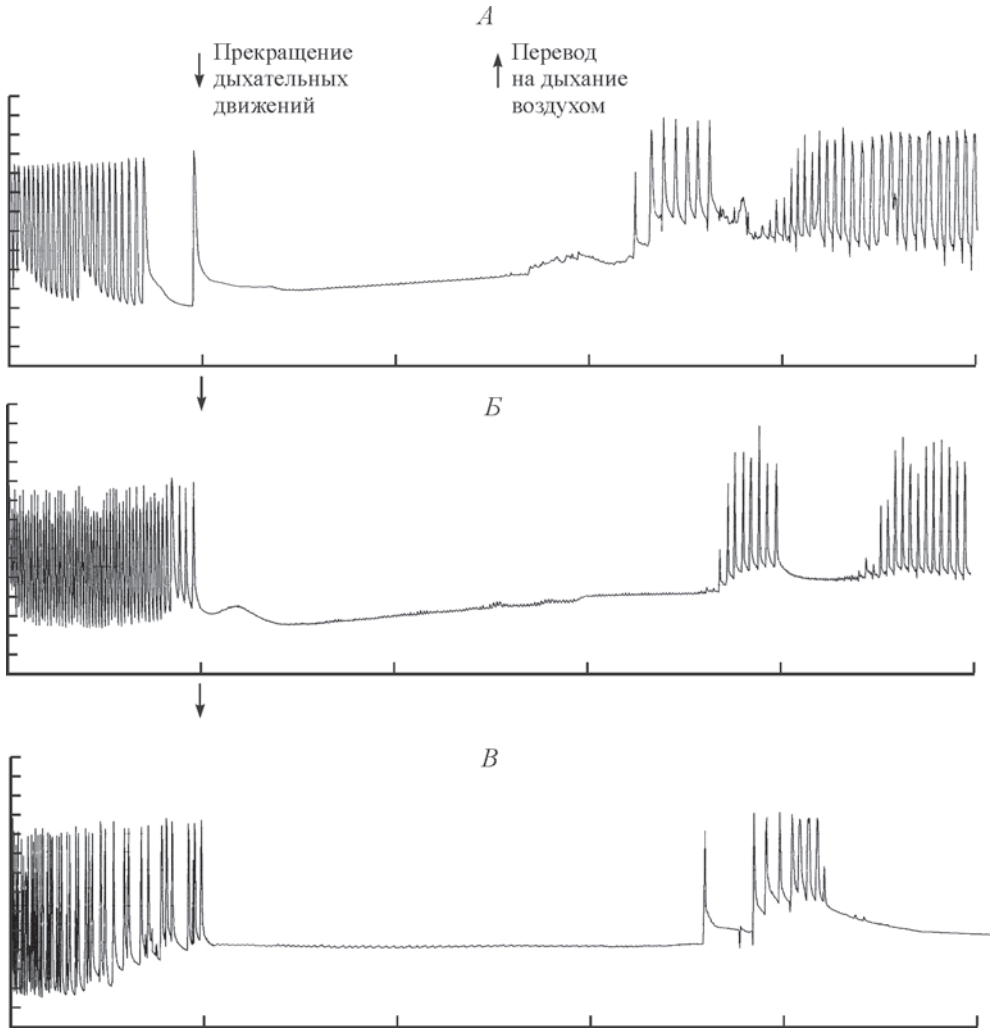


Рис. 1. Фрагменты записи дыхания крыс перед гипоксическим апноэ и после перевода животного на дыхание воздухом.

A — контроль, *Б* — экспериментальная группа с возобновлением спонтанного дыхания, *В* — экспериментальная группа с первоначальной попыткой возобновления дыхательных движений после апноэ и последующим их прекращением.

от 18 до 50 с, после чего они полностью прекращались. В первой подгруппе также наблюдалось первоначальное появление вдохов (от 5 до 8 за короткий промежуток времени 12 с), затем через 20—60 с отсутствия дыхательных движений появлялась вторая волна возобновления дыхательных движений, которая сопровождалась полным восстановлением дыхания. Таким образом, на основании полученных результатов были выделены две экспериментальные подгруппы: 1 — экспериментальная подгруппа животных с полным восстановлением дыхания после гипоксического апноэ; 2 — экспериментальная подгруппа животных с первоначальной попыткой возобновления дыхательных движений после гипоксического апноэ и последующим их прекращением (рис. 1).

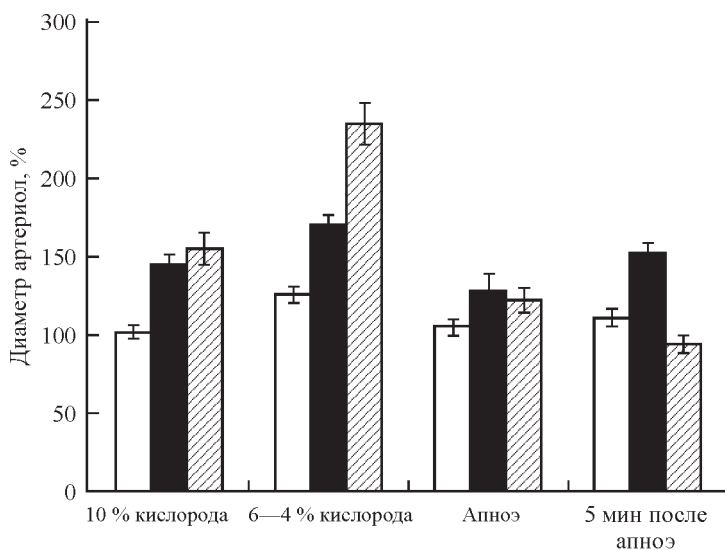


Рис. 2. Процентное изменение диаметра пиальных артериол по сравнению с их диаметром до начала гипоксического воздействия.

По оси абсцисс — этапы эксперимента; по оси ординат — диаметр артериол в процентах к норме. Светлые столбики — контроль; темные столбики — экспериментальная группа, у которой произошло возобновление дыхания после апноэ; столбики со штриховкой — экспериментальная группа, у которой дыхание после апноэ не возобновилось.

Реакции мозгового кровотока на прогрессивное нарастание гипоксии оценивались по изменению диаметра пиальных артериол. Для анализа выбирались сосуды от 10 до 50 мкм. Исходный диаметр исследуемых сосудов в момент, непосредственно предшествующий началу гипоксического воздействия, принимался за 100 %. Эксперименты показали, что внутривенное введение ИЛ-1 β при дыхании атмосферным воздухом достоверных изменений диаметра пиальных сосудов не вызывало. При уменьшении содержания кислорода во вдыхаемом воздухе до 10 % наблюдалось значительное расширение артериол в обеих экспериментальных подгруппах (на 44 и 54 % соответственно, $p < 0.001$), тогда как в контрольной группе в этот момент не было отмечено достоверного увеличения диаметра микрососудов (рис. 2). За 1 мин до полного прекращения дыхательных движений и снижения содержания кислорода во вдыхаемом воздухе до критических отметок (4 и 6 % O_2) наблюдалась выраженная дилатация артериальных сосудов и в контрольной группе: диаметр артериол увеличивался на 26 % ($p < 0.001$). При этом в экспериментальных группах наблюдалась гораздо более выраженная дилатация: в подгруппе с возобновлением дыхания средняя величина диаметра сосуда увеличилась на 70 %, а в подгруппе без возобновления — на 135 % ($p < 0.001$). На данном этапе гипоксического воздействия расширение микрососудов мозга было максимальным у животных всех групп. Во время апноэ, через 1 мин после прекращения дыхательных движений и перед моментом перевода животного на дыхание воздухом, наблюдалось уменьшение диаметра сосудов по сравнению с предыдущим этапом во всех группах. В контрольной группе после остановки дыхания диаметр артериол снижался на 22 %, составляя 104.9 ± 4.8 % от нормы ($p > 0.05$) и в процессе возобновления дыхания достоверно не изменялся.

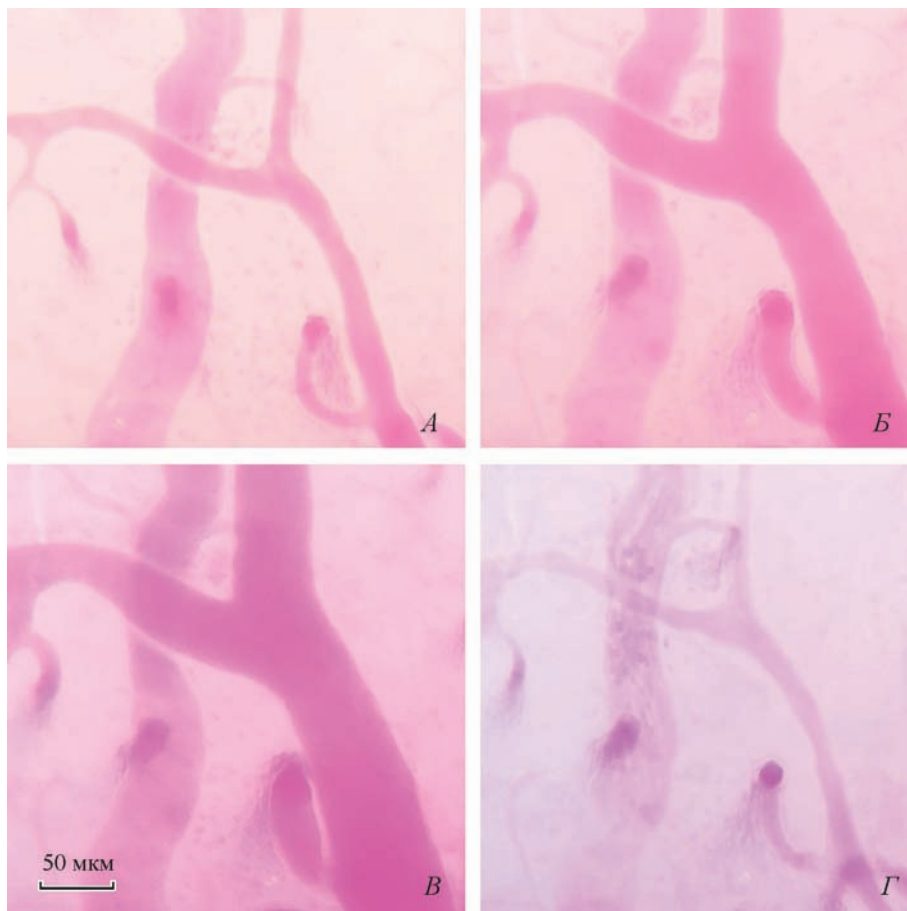


Рис. 3. Фотографии участка коры головного мозга крысы, подвергшейся прогрессирующему гипоксическому воздействию при предварительном введении беталейкина.

А — перед началом гипоксического воздействия, *Б* — при снижении содержания кислорода в дыхательной смеси до 10 %, *В* — за 1 мин до полного прекращения дыхательных движений, *Г* — через 5 мин после остановки дыхания (смерть).

В экспериментальной подгруппе с восстановлением дыхания после максимального увеличения диаметр артериол также достоверно ($p < 0.001$) уменьшался в период апноэ, оставаясь на уровне 131.5 ± 10.6 % от нормы на начальных этапах возобновления дыхания. Спустя 5 мин непрерывного устойчивого дыхания воздухом диаметр артериол вновь увеличивался до значений 151.2 ± 7.6 % от нормы. В качестве иллюстрации изменения мозгового кровообращения в ходе эксперимента представлены фотографии сосудов пиальной оболочки крысы из второй экспериментальной подгруппы в норме, при гипоксическом воздействии и перед прекращением дыхательных движений, а также через 5 мин после апноэ (рис. 3). У данного животного наблюдалась наиболее выраженная реакция артериальных сосудов на гипоксию. Так, при снижении содержания кислорода в дыхательной смеси до 10 % диаметр артериол увеличивался более чем в 2 раза, а непосредственно перед остановкой дыхания — на 250—300 %.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как известно, наличие ауторегуляции мозгового кровообращения является одной из составляющих, позволяющей поддерживать стабильность мозгового кровотока вне зависимости от изменений системной гемодинамики. При этом важную роль в перераспределении крови для обеспечения адекватного кровоснабжения ткани мозга играют пиальные артерии. В данной работе исследование реактивности пиальных сосудов на гипоксию в условиях гиперци-токинемии производилось на примере пиальных артериол теменной области коры головного мозга. Этот выбор был обусловлен тем, что сосуды теменной области являются наиболее реактивным участком артериального русла и играют наиболее существенную роль в адаптации головного мозга к гипоксии [5].

Наше исследование подтвердило данные других авторов, свидетельствующие о том, что при гипоксии наблюдается увеличение диаметра пиальных артериол [10, 11, 14, 16]. Однако в соответствии с полученными нами данными значимое расширение артериол теменной области коры головного мозга крыс происходит лишь при тяжелой степени гипоксии, когда содержание кислорода во вдыхаемом воздухе становится менее 10 %. В этот период отмечается также снижение частоты дыхательных движений от значений, близких к норме, до 10—15 циклов/мин и появления гаспингов — редких и резких судорожных вдохов, переходящих в остановку дыхания. Гаспинги являются терминальным типом дыхания, свидетельствующим о глубокой степени гипоксии головного мозга, вызывающей изменение функциональной активности нейронов и нарушение работы дыхательного центра. Расширение артериальных сосудов мозга в этих условиях является компенсаторной реакцией, обеспечивающей усиление кровотока, необходимое для улучшения снабжения мозга кислородом и глюкозой.

Основной целью нашего исследования было изучение возможного изменения вазомоторной реакции пиальных сосудов в ответ на гипоксию в условиях системного воспаления, которое моделировалось повышением системного уровня основного провоспалительного цитокина ИЛ-1 β . В настоящее время установлено, что провоспалительные цитокины могут влиять на церебральную циркуляцию. В частности показано, что ИЛ-1 β , а также ФНО- α при местном применении индуцируют дилатацию пиальных артериол через механизмы, которые вовлекают простагоиды и циклические мононуклеотиды [23—25]. Эксперименты, проведенные с интрацеребральным введением 100 нг ИЛ-1 β [17], также продемонстрировали быстрое (через 15 мин) 40%-ное усиление мозгового кровотока, которое связывают с NO-зависимой дилатацией церебральных сосудов, так как предварительное введение ингибитора NOS L-NAME предотвращало сосудорасширяющий эффект и усиление мозгового кровотока, вызванные ИЛ-1 β .

В противоположность этим данным внутривенное введение ИЛ-1 β , которое производилось в наших экспериментах, не вызывало существенного увеличения диаметра пиальных артериол. Вместе с тем при повышении системного уровня ИЛ-1 β наблюдалось значительное усиление реактивности пиальных сосудов на гипоксию. Так, после внутривенного введения 500 нг ИЛ-1 β достоверное увеличение диаметра пиальных артериол на 45—55 % наблюдалось при снижении содержания кислорода в дыхательной смеси до 10 %, тогда как в контрольной группе диаметр артериол в этот период еще не изменялся. При снижении содержания кислорода до 4—6 % вазодилатация наблюдалась уже во всех группах животных. Однако в экспериментальной группе она была гораздо более выраженной: диаметр артериол увеличивался соответственно на

70 и 135 % в подгруппе с последующим полным восстановлением дыхания и в подгруппе без его восстановления. В контрольной группе животных, в которой не производилось экзогенного повышения системного уровня ИЛ-1 β , вазодилатация достигала всего 26 %. Таким образом, в соответствии с нашими данными экзогенное увеличение системного уровня ИЛ-1 β не оказывает прямого влияния на церебральный кровоток, но усиливает чувствительность микрососудов мозга к гипоксии и увеличивает их дилатацию в ответ на прогрессивно нарастающее гипоксическое воздействие.

Механизмы, лежащие в основе влияния гипоксии на регуляцию мозгового кровотока, определяются взаимодействием многих физиологических, метаболических и биохимических процессов. Так, потенциальные механизмы цереброваскулярной дилатации будут меняться в зависимости от величины и продолжительности гипоксии, степени изменения кислотно-щелочного баланса, внутренней реактивности сосудов к изменениям содержания O₂, CO₂ и pH, калибра церебральных и экстракраниальных сосудов, а также высвобождения локальных вазоактивных факторов [12, 15]. При этом большое значение в поддержании адекватного кровотока придается оксиду азота (NO), который вырабатывается эндотелиальными клетками и является сигнальной молекулой в сердечно-сосудистой системе, стимулирующей расслабление гладких мышц сосудов [26, 29]. Стимуляция эндотелиальных клеток вызывает сложный каскад биохимических реакций, конечной целью которого является активация фермента эндотелиальной синтазы оксида азота, превращающей L-аргинин в оксид азота.

Увеличение продукции оксида азота при низком содержании кислорода могло быть одним из возможных механизмов вазодилатации (дилатация пилальных сосудов достигала 26 %) и в наших экспериментах, что и приводило к адекватному усилению церебрального кровотока. Так, например, показано, что при действии острой гипоксии дозозависимо от снижения концентрации кислорода (ниже 10 %) возрастает экспрессия HIF-1 α (hypoxia-inducible factor 1-alpha), что в свою очередь способствует высвобождению оксида азота и вызывает тем самым изменения кровотока и сосудистого тонуса [19, 21]. Кроме того, установлено, что определенный вклад в церебральную вазодилатацию в ответ на гипоксию могут вносить простаноиды, хотя они и не являются основным механизмом, опосредующим гипоксическую вазодилатацию [14].

В принципе такие же механизмы лежат и в основе церебральной вазодилатации, индуцируемой ИЛ-1 β , обнаруженной при его центральном и местном действии. Показано, что дилатация пилальных артериол после инъекции ИЛ-1 β опосредована простагландинами через активацию циклооксигеназы-1 (COX-1) и COX-2 [22, 23]. Считается, что эти простаноиды вызывают раннюю церебральную вазодилатацию путем накопления циклических нуклеотидов [8] и более позднюю — путем стимуляции индуцибельной формы синтазы оксида азота в гладких мышцах сосудов и эндотелиальных клетках, тем самым увеличивая образование NO [9, 23]. Установлено, что простагландины и оксид азота в большом количестве экспрессируются периваскулярными клетками и клетками церебрального эндотелия при активации имеющихся здесь цитокиновых рецепторов [18, 31]. При этом предполагается, что в ответ на действие ИЛ-1 β происходит последовательное (не одновременное) усиление экспрессии сначала простагландинов и затем оксида азота [8, 17, 22, 25].

Таким образом, известные в настоящее время экспериментальные данные позволяют предположить, что общность механизмов действия гипоксии и ИЛ-1 β , их взаимодействие и объясняет облегчение и усиление гипоксической вазодилатации на фоне повышения системного уровня ИЛ-1 β , обнаруженное

в нашем исследовании. Отсутствие прямого действия ИЛ-1 β на церебральный кровоток в наших экспериментах было связано, по-видимому, с кратковременностью эксперимента, продолжительность которого не превышала 60 мин, тогда как значительное усиление синтеза индуцибельной изоформы NO-синтазы сосудистым эндотелием под действием ИЛ-1 β начинается не ранее чем через 6 ч [9, 13, 30]. Усиление же гипоксической вазодилатации, которое наблюдалось уже через 45 мин действия ИЛ-1 β , было связано, по-видимому, с активацией конститутивной изоформы синтазы оксида азота.

При обсуждении возможных механизмов гипоксической дилатации церебральных сосудов и ее усиления на фоне повышенного уровня ИЛ-1 β следует принять во внимание и изменение артериального давления. Как известно, при снижении системного артериального давления пиальные сосуды преимущественно расширяются, а при увеличении — сужаются, компенсируя тем самым изменения давления и способствуя стабилизации мозгового кровотока. В предыдущих работах нашей лаборатории, выполненных на модели гипоксического апноэ, использованной и в данном исследовании, было установлено, что внутривенное введение ИЛ-1 β вызывает снижение среднего артериального давления еще при нормоксии, до начала гипоксического воздействия: наблюдается резкое снижение давления от 110 ± 12 до 68 ± 9 мм рт. ст. Затем при постепенном снижении содержания кислорода в дыхательной смеси происходило дальнейшее плавное падение артериального давления, величина которого перед остановкой дыхания не превышает 40 мм рт. ст. В контрольной группе животных интенсивное падение среднего артериального давления происходило лишь при острой степени гипоксии, когда содержание кислорода в дыхательной смеси падало до 6 % [1]. Соответственно и в данном исследовании в контрольной группе животных вазодилатация наблюдалась лишь при снижении содержания кислорода ниже 6 %, тогда как в экспериментальной группе диаметр пиальных сосудов достоверно увеличивался уже при 10%-ном содержании кислорода в дыхательной смеси. Эти данные указывают на то, что снижение системного артериального давления также могло вносить свой вклад в усиление гипоксической вазодилатации на фоне действия ИЛ-1 β .

Следует отметить еще один важный факт, установленный в проведенном исследовании. Усиление церебральной вазодилатации, а соответственно и церебрального кровотока в ответ на тяжелую степень гипоксии не способствует повышению устойчивости к гипоксическому воздействию. В экспериментальной подгруппе животных, которым не удавалось восстановить дыхание после гипоксического апноэ, дилатация пиальных артериол была значительно выше, чем в той подгруппе животных, у которых дыхание восстанавливалось. По-видимому, снижение способности к самопроизвольному восстановлению дыхания после гипоксического апноэ на фоне действия ИЛ-1 β не связано с изменением вазомоторных реакций церебральных сосудов и ухудшением кровоснабжения головного мозга в ответ на гипоксию, а определяется другими факторами.

Таким образом, результаты нашего исследования указывают на то, что провоспалительные цитокины могут влиять на церебральную циркуляцию при патологических условиях. Повышение содержания в циркулирующей крови основного провоспалительного цитокина ИЛ-1 β , характерное для развития системного воспаления, оказывает влияние на микроциркуляторное русло коры головного мозга, вызывая усиление вазомоторной реакции церебральных сосудов на гипоксическое воздействие. Вместе с тем, несмотря на усиление гипоксической вазодилатации микрососудов мозга на фоне действия ИЛ-1 β , наблюдается снижение устойчивости организма к гипоксии, что выражается

в ослаблении способности к самопроизвольному восстановлению дыхания после гипоксического апноэ.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013—2020 гг. (ГП-14, раздел 65).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] *Донина Ж. А., Баранова Е. В., Александрова Н. П.* Влияние противовоспалительного цитокина интерлейкина 1- β на резистентность организма к острой гипоксии. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 102(11): 1333—1342. 2016.
- [2] *Донина Ж. А., Баранова Е. В., Александрова Н. П.* Сопряженные реакции дыхания и гемодинамики наркотизированных крыс на прогрессирующую острую нормобарическую гипоксию. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 101(10): 1169—1180. 2015.
- [3] *Иванов К. П.* Основы энергетики организма. Т. 2. Биологическое окисление и его обеспечение кислородом. СПб. Наука. 1993.
- [4] *Малкин В. Б., Гиппенрейтер Е. Б.* Острая и хроническая гипоксия. Проблемы космической биологии, Т. 35. М. Наука. 1977.
- [5] *Маркина Л. Д., Ширяева Е. Е., Маркин В. В.* Морфофункциональные особенности пиальных артерий зон смежного кровоснабжения головного мозга в условиях острой циркуляторной гипоксии. Тихоокеанский мед. журн. 1: 40—42. 2015.
- [6] *Новиков В. С., Горанчук В. В., Шустов Е. Б.* Физиология экстремальных состояний. СПб. Наука. 1998.
- [7] *Шахнович Р. М., Басинкевич А. Б.* Маркеры воспаления и ОКС. Кардиология СНГ. 3: 58—65. 2005.
- [8] *Armstead W. M.* Role of nitric oxide and cAMP in prostanoid-induced pial arteriolar vasodilation. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 268: H1436—H1440. 1995.
- [9] *Bonmann E., Suschek C., Spranger M., Kolb-Bachofen V.* The dominant role of exogenous or endogenous interleukin-1 beta on expression and activity of inducible nitric oxide synthase in rat microvascular brain endothelial cells. Neurosci. Lett. 230: 109—112. 1997.
- [10] *Craigen M. L., Jennett S.* Pial arterial response to systemic hypoxia in anaesthetized cats. J. Cereb. Blood Flow Metab. 1(3): 285—296. 1981.
- [11] *Gu M., Sharma S., Ong B. Y., Bose D.* Mechanism of hypoxia-induced alteration in cerebral arteriolar tone in rats. J. Cardiovasc. Pharmacol. 18(4): 589—593. 1991.
- [12] *Hoiland R. L., Bain A. R., Rieger M. G., Bailey D. M., Ainslie P. N.* Hypoxemia, oxygen content, and the regulation of cerebral blood flow. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 310: R398—R413. 2016.
- [13] *Kanno K., Hirata Y., Imai T., Iwashina M., Mavuma F.* Regulation of inducible nitric oxide synthase gene by interleukin-1 β in rat vascular endothelial cells. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 267: H2318—H2324. 1994.
- [14] *Leffler C. W., Parfenova H.* Cerebral arteriolar dilation to hypoxia: role of prostanoids. Am. J. Physiol. 272 (1, pt 2): H418—H424. 1997.
- [15] *Mil A. H. M., Spilt A., Buchem M. A., Bollen E. L., Teppema L., Westendorp R. G., Blauw G. J.* Nitric oxide mediates hypoxia-induced cerebral vasodilation in humans. J. Appl. Physiol. 92: 962—966. 2002.
- [16] *Miyabe M., Tajima K., Takahashi H., Toyooka H.* Olprinone, a phosphodiesterase III inhibitor, does not affect hypoxia-induced pial arteriolar dilatation in rabbits. Can. J. Anaesth. 50(2): 193—197. 2003.
- [17] *Monroy M., Kuluz J. W., He D., Dietrich W. D., Schleien C. L.* Role of nitric oxide in the cerebrovascular and thermoregulatory response to interleukin-1 β . Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 280: H1448—H1453. 2001.
- [18] *Nadeau S., Rivest S.* Effect of circulation tumor necrosis factor on the neuronal activity and expression of the genes encoding the tumor necrosis factor (p55 and p75) in the rat brain: a view from the blood-brain barrier. Neuroscience. 93(4): 1449. 1999.
- [19] *Neubauer J. A.* Physiological and pathophysiological responses to intermittent hypoxia. J. Appl. Physiol. 90: 1593—1599. 2001.

[20] Olsson A., Kayhan G., Lagercrantz H., Herlenius E. IL-1 beta depresses respiration and anoxic survival via a prostaglandin-dependent pathway in neonatal rats. *Pediatr. Res.* 54: 326—331. 2003.

[21] Rodriguez-Miguel P., Lima-Cabello E., Martinez-Florez S., Almar M., Cuevas M. J., Gonzalez-Gallego J. Hypoxia-inducible factor-1 modulates the expression of vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase induced by eccentric exercise. *J. Appl. Physiol.* 118: 1075—1083. 2015.

[22] Salvemini D., Misko T. P., Masferrer J. L., Seibert K., Currie M. G., Needleman P. Nitric oxide activates cyclooxygenase enzymes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 90: 7240—7244. 1993.

[23] Shibata M., Lefler C. W., Busija D. W. Recombinant human interleukin-1 α dilates pial arterioles and increases cerebrospinal fluid prostanooids in piglets. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 259: H1486—H1499. 1990.

[24] Shibata M., Parfenova H., Zuckerman S. L., Leffler C. W. Tumor necrosis factor-alpha induces pial arteriolar dilation in newborn pigs. *Brain Res. Bull.* 39(4): 241—247. 1996.

[25] Shibata M., Parfenova H., Zuckerman S. L., Seyer J. M., Krueger J. M., Leffler C. W. Interleukin-1 beta peptides induce cerebral pial arteriolar dilation in anesthetized newborn pigs. *Am. J. Physiol.* 270 (5, pt 2): R1044—R1050. 1996.

[26] Sriram K., Laughlin J. G., Rangamani P., Tartakovsky D. M. Shear-induced nitric oxide production by endothelial cells. *Biophys. J.* 111: 208—221. 2016.

[27] Steinback C. D., Poulin M. J. Influence of hypoxia on cerebral blood flow regulation in humans. In: *Hypoxia. Adv. Exp. Med. Biol.* 131—144. N.Y. Springer Sci. and Business Media. 2016.

[28] Stoltenberg L., Sunder T., Almas R., Storm H., Rognum T. O., Saugstad O. D. Changes on apnea and autoresuscitation in piglets after intravenous and intrathecal interleukin-1 β injection. *J. Perinat. Med.* 22: 421—432. 1994.

[29] Stoner L., Erickson M. L., Young J. M., Fryer S., Sabatier M. J., Faulkner J., Lambrick D. M., VcCully K. K. There's more to flow-mediated dilation than nitric oxide. *J. Atheroscler. Thromb.* 19: 589—600. 2012.

[30] Wong M. L., Bongiorno P. B., Al-Shekhlee A., Esposito A., Khatri P., Licinio J. IL-1 β , IL-1 receptor type I and iNOS gene expression in rat brain vasculature and perivascular areas. *Neuroreport.* 7: 2445—2448. 1996.

[31] Wong M. L., Bongiorno P. B., Gold P. W., Licinio J. Localization of interleukin-1 beta converting enzyme mRNA in rat vasculature: evidence that the genes encoding the interleukin-1 system are constitutively expressed in brain blood vessels. *Pathophysiological implications. Neuroimmunomodulation.* 2(3): 141. 1995.

Поступила 13 V 2018
После доработки 4 VII 2018