

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ



УДК 612.1+616.002+616.002.2

Динамика развития системной воспалительной реакции и нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации церебральных артерий

И.Б. Соколова , В.Н. Шуваева* 

Институт физиологии имени И.П. Павлова, Российская академия наук,
Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6
*e-mail: shuvaevavn@infran.ru

Системное хроническое воспаление (СХВ) может развиваться вследствие сахарного диабета, ишемической болезни сердца, атеросклероза, аутоиммунных заболеваний, почечных, печеночных, легочных патологий, онкологии и т.д. В ходе пандемии COVID-19 были получены наглядные доказательства того, что воспаление повреждает эндотелиальные клетки сосудистой стенки с последующим нарушением микроциркуляции. К настоящему времени не выяснены механизмы, приводящие к патологическим изменениям в головном мозге на фоне СХВ. В настоящей работе было исследовано, как отражается развитие системного воспаления на вазодилататорной функции церебральных артерий. Моделирование СХВ было основано на общепринятой модели лигирования и перфорации слепой кишки, которая заключается в перевязке слепой кишки под илеоцекальным клапаном и ее проколе с помощью иглы. Для характеристики полученной модели СХВ у животных фиксировали изменение массы тела и артериального давления, анализировали уровень лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов, показатель гематокрита и степень агрегации эритроцитов в артериальной крови, количество десквамированных эндотелиальных клеток в венозной крови. Исследование плотности сосудистой сети пиальной оболочки и реактивности артерий проводили методом прижизненной визуализации микрососудистого русла. Оценивали число сосудов на единицу площади и изменение диаметра артерий под воздействием вазоактивных веществ: аминогуанидина (блокатор индукцибельной NO-синтазы) и ацетилхолина. В период с 7-х сут до 3-х мес. после начала СХВ уровень лейкоцитов в крови крыс увеличивался в 1,7–2,1 раза по сравнению с контролем. Число десквамированных эндотелиальных клеток увеличилось в 1,8 раза относительно контроля. Агрегируемость эритроцитов повысилась в среднем в 1,3 раза. Плотность сосудистой сети пиальной оболочки уменьшилась в среднем в 1,7 раза. В 1,6–3,1 раза увеличилось число констрикций пиальных артерий под воздействием аминогуанидина. В 1,8–4,9 раза снизилось число расширившихся артерий под воздействием ацетилхолина. Таким образом, развитие СХВ в течение 3 мес. приводит к уменьшению плотности церебральной сосудистой сети и ухудшению вазомоторной функции эндотелиальных клеток мозговых артерий.

Ключевые слова: системное хроническое воспаление, головной мозг, микроциркуляция, церебральные артерии, лейкоциты, эндотелиальные клетки, степень агрегации эритроцитов

DOI: 10.55959/MSU0137-0952-16-79-4-9

Введение

Системное хроническое воспаление (СХВ) может развиваться вследствие сахарного диабета, ишемической болезни сердца (ИБС), атеросклероза, аутоиммунных заболеваний, почечных, печеночных, легочных патологий, онкологии и т.д. [1–3]. СХВ может стать следствием плохо вылеченных травм или послеоперационных осложнений [4]. СХВ — неотъемлемый процесс старения организма [5]. Если больной успешно преодолевает

острую стадию воспаления, то последствия будут сопровождать его многие месяцы. У больных после перенесенного сепсиса или системного воспаления другой этиологии отмечали нарушение когнитивных функций и повышение риска развития деменции [6, 7]. СХВ усугубляет течение таких мозговых дисфункций, как болезнь Альцгеймера [8]. Показано, что через несколько дней после инициирования системного воспаления в ткани головного мозга подопытных животных повыша-

ется уровень провоспалительных цитокинов, индуцибельной NO-синтазы (iNOS) и радикалов окислительного стресса [9, 10]. В головном мозге фиксировали активацию микроглии, развитие нейровоспалительной реакции [11, 12]. Однако механизмы нарушения микроциркуляции в головном мозге при СХВ остаются малоизученными. В ходе пандемии COVID были получены наглядные доказательства того, что воспаление повреждает эндотелиальные клетки сосудистой стенки с последующим нарушением микроциркуляции. Если в нейроваскулярной единице нарушены сосудистые функции, то, неизбежно, будут страдать и функции нейрона. В связи с этим необходимо исследовать патологические изменения циркуляции в головном мозге при развитии СХВ, т.к. нарушение церебрального кровоснабжения приводит к развитию ишемических и лакунарных инсультов, когнитивному диссонансу, ускорению атеросклеротических процессов.

Целью настоящей работы стало исследование отражения развития СХВ на вазодилататорной функции церебральных артерий.

Материалы и методы

Животные. Эксперименты проведены на крысах-самцах Wistar из центра коллективного пользования «Биоколлекция ИФ РАН для исследования интегративных механизмов деятельности нервной и висцеральных систем» (г. Санкт-Петербург) согласно этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациям Комиссии по контролю над содержанием и использованием лабораторных животных при Институте физиологии имени И.П. Павлова РАН (протокол № 10/16 от 16.10.2023). Крыс содержали в стандартных условиях вивария при искусственном освещении (12 ч свет/12 ч темнота) по 6 особей в клетках Т4 при свободном доступе к воде и пище (брикетированный комбикорм ЛБК-120 ГОСТ Р 51850-2001; ЗАО «Тосненский комбикормовый завод», Россия).

В начале эксперимента возраст животных составлял 3 мес. и, соответственно, в конце — 6 мес. При статистической обработке данных в качестве контрольных значений использовали результаты, полученные на интактных крысах в возрасте 6 мес. Мы сочли возможным использовать только одну контрольную группу, поскольку предварительными экспериментами было установлено, что разница в изменении реактивности пиальных артерий на воздействие ацетилхолина между 3- и 6-месячными животными не так велика, а на воздействие аминоксантидина статистически незначима. Дилататорная реакция пиальных артерий на ацетилхолин у 3-месячных крыс более выражена, чем у 6-месячных. Следовательно, если мы получаем статистически значимую разницу между крысами на 7-е, 30-е и 60-е сут после начала СХВ (возраст

крыс при этом составляет 3, 4 и 5 мес.) и контрольными 6-месячными животными, то и с более молодым контролем будут значимые различия.

Модель СХВ. Моделирование СХВ было основано на общепринятой модели лигирования и перфорации слепой кишки (Cecal Ligation and Puncture, CLP) [13], которая заключается в перевязке слепой кишки под илеоцекальным клапаном и ее проколе с помощью иглы. Предварительная стадия работы была посвящена экспериментальному подбору длины перевязанной кишки и диаметру прокола с тем, чтобы животные переживали CLP не менее чем на полгода. Подобранная экспериментальным путем длина перевязанной слепой кишки составляла 2 см, два прокола в данном фрагменте производились иглой диаметром 0,7 мм. Таким образом, нам удалось смоделировать СХВ в организме крысы.

Для характеристики полученной модели СХВ у животных фиксировали массу тела, артериальное давление (АД) прямым измерением через катетер в бедренной артерии, соединенный с датчиком DTXPlus™ (Argon Critical Care Systems, Сингапур), подключенным к компьютеру, работающему с оригинальной программой визуализации значений АД; анализировали уровень лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), количество десквамированных эндотелиальных клеток (ЭК) в венозной крови [14], показатель гематокрита (Ht) и степень агрегации эритроцитов (САЭ) [15]. Ht определяли центрифугированием при 1200 g в градуированных капиллярах, САЭ — в стандартизованной по Ht (40 об.%) артериальной крови в камере Горяева как отношение числа агрегированных клеток к их общему числу в 1 мм³ крови. Уровень лейкоцитов и СОЭ определяли в артериальной крови, взятой из сонной артерии на 3, 7, 21, 30, 60 и 90 сут после CLP по стандартным методикам, описанным в «Лабораторных методах исследования» Предтеченского и соавт. [16], а другие вышеназванные показатели — на 30 и 90 сут. Забор крови в объеме 3 мл проводили через канюлю в сонной артерии или яремной вене в пробирку с антикоагулянтном без использования шприца. Затем из этого объема отбирали пробы для проведения вышеназванных анализов.

Прижизненная микроскопия сенсомоторной коры головного мозга. Через 7, 30, 60 и 90 сут у крыс исследовали реактивность пиальных артерий на орошение поверхности мозга растворами аминоксантидина — блокатора iNOS (AG, Aminoguanidine hydrochloride, 1×10^3 M; Sigma-Aldrich, США) или ацетилхолина (ACh, Acetylcholine, 10^{-7} M; Sigma-Aldrich, США) (по 5–6 крыс для оценки каждого вещества и каждого срока СХВ, по 6 контрольных животных). Для этого у наркотизированных крыс (внутрибрюшинно золетил в дозе 20 мг/кг; Virbac, Франция) производили трепанацию черепа в теменной области и удаляли твердую мозговую обо-

лочку. Поверхность мозга непрерывно орошали раствором Кребса (в мМ: NaCl – 120,4; KCl – 5,9; NaHCO₃ – 15,5; MgCl₂ – 1,2; CaCl₂ – 2,5; NaH₂PO₄ – 1,2; глюкоза – 11,5; pH – 7,4), аэрированного карбогеном. Раствор для орошения, как и все другие применяемые растворы, в течение всего эксперимента содержали в медицинском водяном термостате (TW-2; SIA «ELMI», Латвия) при температуре +38°C. В течение всего опыта температуру тела животного поддерживали на уровне 38°C, измеряли среднее АД. С помощью фотокамеры-окуляра DCM-510 (Scopetek, Китай) для микроскопа MC-2ZOOM (Микромед, Россия) в компьютерной программе фиксировали изображение всего фрагмента сосудистой сети и отдельных сосудов. Увеличение на экране компьютера, определенное с помощью стандартного объект-микрометра (ЛОМО, Россия) составляло в первом случае 100×, во втором – 200×. При увеличении 100× на статических изображениях с помощью компьютерной программы для цитофотометрии «Photo M» (авторская разработка А. Черниговского, http://www.t_lambda.chat.ru) подсчитывали число сосудов на определенной площади. По отношению числа сосудов к площади подсчета получали плотность сосудистой сети (ед/мкм²). Данная программа позволяет автоматически определить площадь выделенной области. За отдельный сосуд принимается участок сосудистого дерева между бифуркациями. Диаметры артерий определяли с помощью этой же программы при увеличении 200×. Степень дилатации (ΔД) оценивали как разность между значениями диаметра после (D₂) и до (D₁) воздействия вазоактивного вещества относительно диаметра сосуда D₁ перед воздействием, %:

$$\Delta D = \frac{D_2 - D_1}{D_1} \cdot 100.$$

Затем на поверхность мозга наносили AG (на 12 мин) или ACh (на 8 мин) и фиксировали диаметры тех же артерий. Если уменьшение или увеличение диаметра превышало 5%, то результат реакции считали значимым и включали в математическую обработку. Контролем служили крысы того же возраста без хирургического вмешательства. Более подробно методика описана ранее [17].

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением программ Microsoft Excel 2003 и InStat 3.02 (GraphPad Software Inc., США). Данные представлены в виде среднего арифметического значения и его ошибки. Сравнение двух групп – контроля и одной из точек СХВ – при нормальном распределении (проверка с помощью критерия Колмогорова-Смирнова) проводили с использованием непарного *t*-теста. Достоверным уровнем различий считали вероятность не менее 95% (*p* < 0,05).

Результаты и их обсуждение

В течение первых 7 сут после CLP состояние животных было критическим, масса тела снижалась в среднем на 10% (с 418,6±18,4 до 376,0±6,8 г, *p* < 0,01). В этот период смертность составляла около 30%. В течение последующих 3 мес. погибали только отдельные особи. Уровень лейкоцитов повышался на 3-и сут после CLP в среднем в 2,7 раза относительно контрольных значений и не снижался в течение 3 мес. наблюдения (таблица). Количество ЭК, вязкость плазмы и САЭ (таблица) увеличивались в течение 1 мес. после CLP и оставались на таком же уровне в течение следующих 2 мес. СОЭ была выше контрольных значений в среднем в 1,5 раза в течение первого месяца, затем понижалась до контрольных значений. АД на 7-е сут, через 1, 2, 3 мес. составляло 120±5, 130±3, 125±9, 133±4 мм рт. ст.

Таблица

Лейкоцитоз, агрегация эритроцитов и эндотелиальная дисфункция при развитии СХВ

Крысы в разные сроки СХВ	Показатели			
	Число лейкоцитов в 1 мм ³ плазмы артериальной крови	Вязкость плазмы, относ. ед.	Степень агрегации эритроцитов – число агрегированных клеток, % к общему числу клеток в 1 мм ³ суспензии эритроцитов с Ht = 40 об.%	Число дескваминированных эндотелиальных клеток, ЭК*10 ⁶ /л плазмы венозной крови
3 сут	18542±1061			
7 сут	18579±1510			
21 сут	17856±1274			
1 мес.	18621±2045	1,54±0,08	67,4±1,8	14,22±1,15
2 мес.	17808±2085			
3 мес.	15214±1578	1,53±0,06	68,1±2,0	13,44±1,34
Контрольные крысы	¹⁾ 8731±927***	1 мес: 1,28±0,04** 3 мес: 1,27±0,05*	1 мес: 57,7±2,6* 3 мес: 54,8±3,0**	1 мес: 9,00±1,06** 3 мес: 8,13±0,39*

¹⁾ – в качестве контрольного значения взято среднее арифметическое по всем точкам измерения, поскольку между отдельными результатами не было статистически значимой разницы.

Уровень достоверности различий контрольной группы относительно животных с СХВ: * – *p* < 0,05; ** – *p* < 0,01; *** – *p* < 0,001. Между группами животных в разные сроки развития СХВ статистически значимой разницы не выявлено.

соответственно и статистически значимо не отличалось от АД у контрольных крыс: 126 ± 4 мм рт. ст. Нт также в течение 3 мес. существенно не изменялся и соответствовал значениям у контрольных животных.

О развитии воспаления в головном мозге на фоне СХВ мы можем судить только опосредованно по увеличенной констрикторной реакции пиальных артерий на воздействие АГ (рис. 1). В литературе АГ позиционируется как селективный блокатор iNOS [18, 19]. Концентрации применяемых растворов АГ варьируют от 10^{-4} до 10^{-3} М; АГ вводится как системно в течение нескольких дней, так и используется в качестве вазореактивного агента в острых опытах [18–20]. Результаты нашего исследования показали, что на 7-е сут после CLP число сузившихся под воздействием АГ пиальных артерий возрастает в 1,6–3,1 раза по сравнению с их числом в контрольной группе (рис. 1). В последующие 3 мес. сохраняется примерно такое же соотношение. Следовательно, можно предположить, что дилатация пиальных артерий у животных с СХВ идет по эндотелий-независимому сигнальному пути с участием iNOS. iNOS считается одним из маркеров тканевого воспаления [21, 22]. По данным литературы при воспалении в головном мозге iNOS в основном экспрессируется воспалительными цитокинами, такими как интерлейкин-1 β (IL-1 β), фактором некроза опухоли α (TNF- α), интерфероном (IFN- γ), липосахаридами, а также макрофагами, астроцитами, активированной микроглией, эндотелиальными и гладкомышечными клетками стенки сосудов и др. [23].

На основании полученных результатов и данных литературы мы можем предположить, что в течение 3 мес. после CLP в головном мозге крыс развивается хроническое воспаление. Высокое

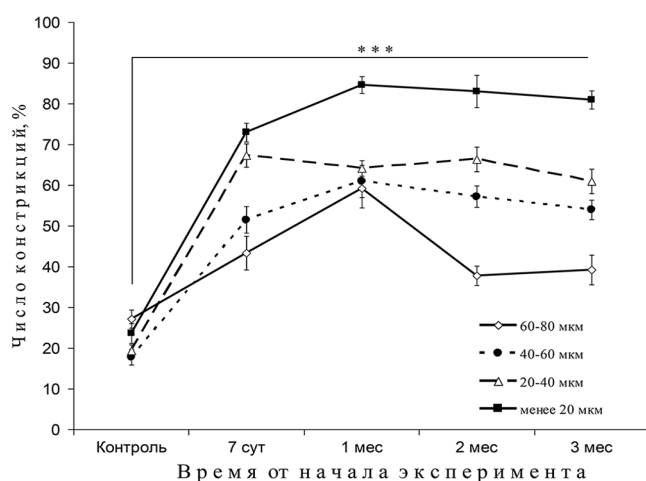


Рис. 1. Констрикция пиальных артерий разных калибров под воздействием амингуанидина. По оси ординат: число констригированных артерий, % от числа артерий соответствующего диаметра. По оси абсцисс: время от начала эксперимента. Данные представлены в виде среднего арифметического $\pm$ ошибки среднего. *** — $p < 0,001$ для всех сроков наблюдения относительно контроля.

содержание NO в ткани приводит к образованию пероксинитрита (ONOO $^-$). В концентрациях, превышающих физиологический уровень, ONOO $^-$ оказывает токсическое действие, повреждая гем, ДНК, клеточные мембраны [24]. Следовательно, iNOS в ткани головного мозга может служить одной из важнейших терапевтических мишеней при лечении СХВ.

Повышенный уровень лейкоцитов, увеличение вязкости плазмы и САЭ в крови при СХВ могут приводить к закупорке мелких сосудов и выведению их из системы микроциркуляции. Указывается, что микрореологические нарушения — в частности, увеличение агрегируемости эритроцитов — приводят к нарушению переноса кислорода в ткани, повышению коагуляции, стимуляции системного воспалительного ответа, что способствует формированию органной дисфункции. Высвобождение кислорода из эритроцита и его диффузия в ткани зависят от САЭ, и протекает тем хуже, чем больше САЭ. Увеличение агрегации сопровождается уменьшением плотности капилляров и ростом сосудистого сопротивления [25].

В представленной экспериментальной работе было выявлено уменьшение плотности сосудистой сети пиальной оболочки сенсомоторной коры головного мозга у крыс на 7-е сут после CLP в среднем в 1,7 раза по сравнению с контрольными животными (рис. 2). В последующие 3 мес. плотность сосудистой сети значимо не изменялась. Можно констатировать, что при развитии СХВ в головном мозге происходит запустевание сосудистого русла и, следовательно, формируются ишемизированные участки ткани. При ряде патологий, сопровождающихся ишемией головного мозга, в ткани наблюдали неангиогенез [26]. Как показали наши результаты, даже через 3 мес. по-

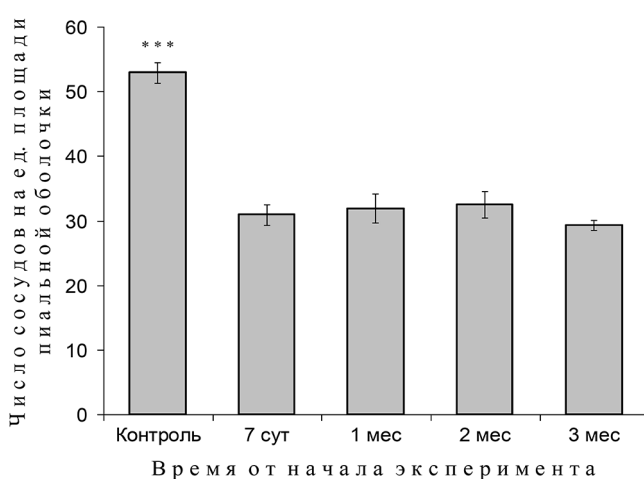


Рис. 2. Плотность сосудистой сети пиальной оболочки сенсомоторной коры. По оси ординат: число сосудов на 1 мкм^2 площади пиальной оболочки. По оси абсцисс: время от начала эксперимента. Данные представлены в виде среднего арифметического $\pm$ ошибки среднего. *** — $p < 0,001$ для всех сроков наблюдения относительно контроля.

сле запустевания сосудистой сети при СХВ не происходит активации ангиогенеза в ткани головного мозга. Таким образом, стимуляция неоангиогенеза может быть еще одним терапевтическим подходом в лечении последствий СХВ.

При СХВ нарушаются не только структура церебральной сосудистой сети, но и функциональная активность сосудистой стенки. Судить о вазомоторной функции эндотелиальных клеток мозговых артерий можно по дилататорной реакции этих сосудов на воздействие АСh. В представленной работе мы показали, что эндотелий-зависимая дилатация нарушается уже в первые 7 сут после CLP и не восстанавливается в течение последующих 3 мес. (рис. 3). Степень изменения диаметра артерий при воздействии АСh у всех экспериментальных животных была примерно одинаковой (данные не показаны). О повреждении эндотелиального слоя сосудистой стенки свидетельствует и увеличение числа десквамированных ЭК в венозной крови (таблица). Выявлена разница в характере изменения эндотелий-зависимой дилатации у крупных артерий диаметром 60–80 мкм и самых мелких, диаметром менее 20 мкм. У крупных сосудов после CLP в период от 7 сут до 2 мес. дилататорная реакция на АСh сохранялась примерно на одном уровне. К третьему месяцу способность артерий диаметром 60–80 мкм к расширению значительно понижалась. У самых мелких артерий диаметром менее 20 мкм (уровень микроциркуляции) число дилатаций на воздействие АСh значительно уменьшалось через 1 мес. после моделирования СХВ, а затем постепенно повышалось. Но в течение 3 мес. СХВ вазомоторная функция эндотелиальных клеток церебральных артерий не восстановилась до уровня значений у контрольных крыс. Паракринная функция эндотелиальных клеток церебральных сосудов является определяющей для поддержания ауторегуляции

мозгового кровотока [27], предотвращения тромбообразования, патологической клеточной пролиферации и ремоделинга сосудистой сети [28]. При развитии воспалительной реакции эндотелиальные клетки сосудистой стенки, непосредственно контактирующие с кровью, одними из первых повреждаются провоспалительными цитокинами и макрофагами [29]. Следовательно, еще один необходимый этап терапии последствий СХВ – лечение эндотелиальной дисфункции.

Заключение

Результаты представленного исследования показали, что в течение 3 мес. после CLP в организме крыс развивалось системное хроническое воспаление, которое сопровождалось повышением уровня лейкоцитов, увеличением вязкости плазмы и степени агрегации эритроцитов в крови. При этом в головном мозге животных было отмечено увеличение констрикторной реакции пиальных артерий на воздействие амингуанидина, что опосредованно указывает на развитие воспалительной реакции и в ткани головного мозга. Изменения в формуле крови могут приводить к закупорке мелких сосудов и выведению их из системы микроциркуляции, в том числе и в головном мозге. Плотность сосудистой сети пиальной оболочки у крыс с СХВ в первые 7 сут после CLP была в среднем в 1,7 раза меньше, чем у здоровых крыс и в течение 3 мес. не происходило активации тканевого ангиогенеза. Уменьшение плотности сосудистой сети при СХВ приводит к формированию в ткани головного мозга ишемизированных участков. СХВ негативно отразилось и на функциональной активности церебральных артерий: эндотелий-зависимая дилатация нарушалась уже в первые 7 сут после CLP и не восстанавливалась в течение последующих 3 мес. Таким образом, развитие СХВ приводит к уменьшению плотности церебральной сосудистой сети и ухудшению вазомоторной функции эндотелиальных клеток мозговых артерий. Изменения в структуре и реактивности церебральных артерий могут нарушать мозговую ауторегуляцию и метаболический обмен.

Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН (№1021062411784-3-3.1.8). Все процедуры, выполненные на животных, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и одобрены Комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных при Институте физиологии имени И.П. Павлова РАН (протокол № 10/16 от 16.10.2023). Все международные, национальные и/или институциональные принципы содержания и использования животных были соблюдены. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

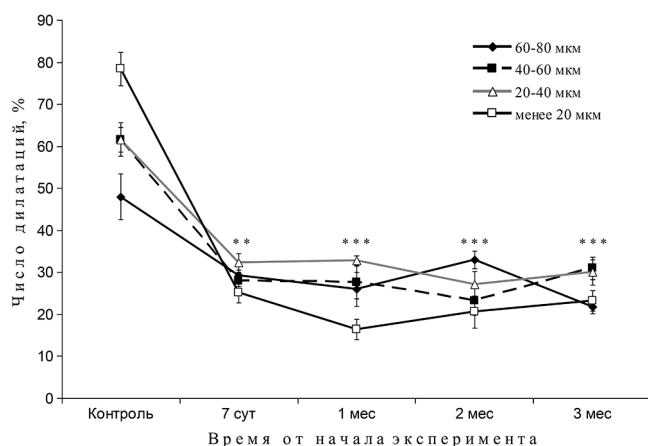


Рис. 3. Дилатация пиальных артерий разных калибров на воздействие ацетилхолина. По оси ординат: число дилатированных артерий, % от числа сосудов соответствующего диаметра. По оси абсцисс: время от начала эксперимента. Данные представлены в виде среднего арифметического $\pm$ ошибки среднего. ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ для всех сроков наблюдения относительно контроля.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Clària J., Arroyo V., Moreau R. Roles of systemic inflammatory and metabolic responses in the pathophysiology of acute-on-chronic liver failure. *JHEP Rep.* 2023;5(9):100807.
2. Lee K.-S., Yoon S.-H., Hwang I., Ma J.-H., Yang E., Kim R.H., Kim E., Yu J.-W. Hyperglycemia enhances brain susceptibility to lipopolysaccharide-induced neuroinflammation via astrocyte reprogramming. *J. Neuroinflammation.* 2024;21(1):137.
3. Markousis-Mavrogenis G., Pepe A., Lupi A., Apostolou D., Argyriou P., Velitsista S., Vartela V., Quaia E., Mavrogeni S.I. Combined brain-heart MRI identifies cardiac and white matter lesions in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome: A pilot study. *Eur. J. Radiol.* 2024;8(176):111500.
4. Ju Y.-N., Zou Z.-W., Jia B.-W. Ac2-26 activated the AKT1/GSK3 β pathway to reduce cerebral neurons pyroptosis and improve cerebral function in rats after cardiopulmonary bypass. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2024;24(1):266.
5. Otsuka S., Matsuzaki R., Kakimoto S., Tachibe Y., Kawatani T., Takada S., Tani A., Nakanishi K., Matsuoka T., Kato Y., Inadome M., Nojima N., Sakakima H., Mizuno K., Matsubara Y., Maruyama I., Ninjin'yoeito reduces fatigue-like conditions by alleviating inflammation of the brain and skeletal muscles in aging mice. *PLoS One.* 2024;19(5):e0303833.
6. Белобородова Н.В., Острова И.В. Сепсис-ассоциированная энцефалопатия (обзор). *Общая реаниматология.* 2017;13(5):121–139. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2017-5-121-139>.
7. Fruekilde S.K., Bailey C.J., Lambertsen K.L., Clausen B.H., Carlsen J., Xu N.-L., Drasbek K.R., Gutiérrez-Jiménez E. Disturbed microcirculation and hyperaemic response in a murine model of systemic inflammation. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2022;42(12):2303–2317.
8. Lorenzini L., Zanella L., Sannia M., Baldassarro V.A., Moretti M., Cescatti M., Quadalti C., Baldi S., Bartolucci G., Di Gloria L., Ramazzotti M., Clavenzani P., Costanzini A., De Giorgio R., Amedei A., Calzà L., Giardino L. Experimental colitis in young Tg2576 mice accelerates the onset of an Alzheimer's-like clinical phenotype. *Alzheimers Res. Ther.* 2024;16(1):116.
9. Li L., Xing M., Wang L., Zhao Y. Maresin 1 alleviates neuroinflammation and cognitive decline in a mouse model of cecal ligation and puncture. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2024;49(6):890–902.
10. Zhou Y., Deng Q., Vong C.T., Khan H., Cheang W.S. Oxyresveratrol reduces lipopolysaccharide-induced inflammation and oxidative stress through inactivation of MAPK and NF- κ B signaling in brain endothelial cells. *Biochem. Biophys. Rep.* 2024;40:101823.
11. Yin X.-Y., Tang X.-H., Wang S.-X., Zhao Y.-C., Jia M., Yang J.-J., Ji M.-H., Shen J.-C. HMGB1 mediates synaptic loss and cognitive impairment in an animal model of sepsis-associated encephalopathy. *J. Neuroinflammation.* 2023;20(1):69.
12. Robledo-Montaña J., Díaz-García C., Martínez M., Ambrosio N., Montero E., Marín M.J., Virto L., Muñoz-López M., Herrera D., Sanz M., Leza J.C., García-Bueno B., Figuero E., Martín-Hernández D. Microglial morphological/inflammatory phenotypes and endocannabinoid signaling in a preclinical model of periodontitis and depression. *J. Neuroinflammation.* 2024;21(1):219.
13. Никифорова Л.Р., Крышень К.Л., Боровкова К.Е. Обзор доклинических моделей сепсиса и септического шока. *Лабораторные животные для научных исследований.* 2021;4:17–28.
14. Петрищев Н.Н., Беркевич О.А., Власов Т.Д., Волкова Е.В., Зуева Е.Е., Мозговая Е.В. Диагностическая ценность определения дескваминированных эндотелиальных клеток в крови. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2001;1:50–52.
15. Вдовин В.А., Муравьев А.В., Певзнер А.А. Способ определения степени агрегации клеток крови. *Ярославский педагогический вестник (Естественные науки).* 2012;III(3):151–154.
16. Предтеченский В.Е., Боровская В.М., Марголина Л.Т. *Лабораторные методы исследования.* Ред. Л.Г. Смирнова, Л.А. Кост. М.: Медгиз. 1950. 804 с.
17. Sokolova I.B. Effects of metabolic disorders and streptozotocin-induced diabetes on cerebral circulation in rats on a high-fat diet. *J. Evol. Biochem. Physiol.* 2022;58(3):915–921.
18. Scott J.A., Machoun M., McCormack D.G. Inducible nitric oxide synthase and vascular reactivity in rat thoracic aorta: effect of aminoguanidine. *J. Appl. Physiol.* 1996;80(1):271–277.
19. Tabernero A., Nadaud S., Corman B., Atkinson J., Capdeville-Atkinson C. Effects of chronic and acute aminoguanidine treatment on tail artery vasomotion in ageing rats. *Br. J. Pharmacol.* 2000;131(6):1227–1235.
20. Misko T.P., Moore W.M., Kasten T.P., Nickols G.A., Corbett J.A., Tilton R.G., McDaniel M.L., Williamson J.R., Currie M.G. Selective inhibition of the inducible nitric oxide synthase by aminoguanidine. *Eur. J. Pharmacol.* 1993;233(1):119–125.
21. Zamora R., Vodovotz Y., Billiar T.R. Inducible nitric oxide synthase and inflammatory diseases. *Mol. Med.* 2000;6(5):347–373.
22. Галагудза М.М., Бельский Ю.П., Бельская Н.В. Индуцибельная NO-синтаза как фармакологическая мишень противовоспалительной терапии: надежда не потеряна? *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;38(1):13–20.
23. Cinelli M.A., Do H.T., Miley G.P., Silverman R.B. Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition. *Med. Res. Rev.* 2020;40(1):158–189. <https://doi.org/10.1002/med.21599>.
24. Abalenikhina Y.V., Kosmachevskaya O.V., Топунов А.Ф. Peroxynitrite: Toxic agent and signaling molecule. *Appl. Biochem. Microbiol.* 2020;56(6):611–623.
25. Герасимов Л.В., Мороз В.В., Исакова А.А. Микрореологические нарушения при критических состояниях. *Общая реаниматология.* 2010;1(1):74–78.
26. Vallon M., Chang J., Zhang H., Kuo C.J. Developmental and pathological angiogenesis in the central nervous system. *Cell. Mol. Life Sci.* 2014;71(18):3489–3506.
27. Evans L.E., Taylor J.L., Smith C.J., Pritchard H.A.T., Greenstein A.S., Allan S.M. Cardiovascular comorbidities, inflammation, and cerebral small vessel disease. *Cardiovascular Res.* 2021;117:2575–2588.
28. Godo S., Shimokawa H. Endothelial functions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2017;37(9):e108–e114.
29. Ritson M., Wheeler-Jones C., Stolp H.B. Endothelial dysfunction in neurodegenerative disease: Is endothelial inflammation an overlooked druggable target? *J. Neuroimmunol.* 2024;391:578363.

Поступила в редакцию 17.06.2024

После доработки 13.01.2025

Принята в печать 15.01.2025

RESEARCH ARTICLE

Dynamics of development of the systemic inflammatory response and disruption of endothelium-dependent vasodilation of cerebral arteries

I.B. Sokolova , V.N. Shuvaeva* 

Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Makarov emb., 6, St. Petersburg, 199034, Russia

**e-mail: shuvaevavn@infran.ru*

Systemic chronic inflammation (SCI) can develop due to diabetes mellitus, coronary artery disease, atherosclerosis, autoimmune diseases, kidney, liver, and lung pathologies, cancer, etc. During the COVID-19 pandemic, there was clear evidence showing that inflammation damages endothelial cells of the vascular wall, leading to impaired microcirculation. Currently, the mechanisms causing pathological changes in the brain amid SCI are still unclear. In this work, we investigated how systemic inflammation affects the vasodilatory function of cerebral arteries. SCI was modeled using the well-established cecal ligation and puncture model, which involves tying off the cecum below the ileocecal valve and puncturing it with a needle. For characterizing the SCI model in animals, we recorded changes in body weight, blood pressure, and analyzed levels of leukocytes, ESR, hematocrit, erythrocyte aggregation in arterial blood, and the number of desquamated endothelial cells in venous blood. The density of the vascular network in the pial membrane and arterial reactivity was studied using in vivo microvascular imaging. The number of vessels per unit area and changes in arterial diameter under the influence of vasoactive substances – aminoguanidine (an inducible NO-synthase inhibitor) and acetylcholine – were measured. From 7 days to 3 months after the onset of SCI, leukocyte levels in rat blood increased by 2.1–1.7 times compared to the control group. The number of desquamated endothelial cells increased by 1.8 times compared to the control. Erythrocyte aggregation rose by an average of 1.3 times. The density of the vascular network in the pial membrane decreased by an average of 1.7 times. The number of constrictions in pial arteries induced by aminoguanidine increased by 1.5 to 3.7 times. The number of arteries that expanded in response to acetylcholine decreased by 1.8 to 4.9 times. Thus, SCI over a period of three months leads to a decrease in the density of the cerebral vascular network and a deterioration in the vasomotor function of endothelial cells in cerebral arteries.

Keywords: *systemic chronic inflammation, brain, microcirculation, cerebral arteries, leukocytes, endothelial cells, erythrocyte aggregation*

Funding: This study was supported by the State funding allocated to the Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences (No. 1021062411784-3-3.1.8).

Сведения об авторах

Соколова Ирина Борисовна — канд. биол. наук, ст. науч. сотр. Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. Тел.: 8-813-707-25-53; e-mail: sokolovaib@infran.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7483-1080>

Шуваева Вера Николаевна — канд. биол. наук, ст. науч. сотр. Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. Тел.: 8-813-707-25-53; e-mail: shuvaevavn@infran.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8517-7467>