

Кирова Ю.И.¹, Шакова Ф.М.¹, Германова Э.Л.¹, Пальцын А.А.¹,
Романова Г.А.¹, Рыбникова Е.А.², Лукьянова Л.Д.¹

Ранние изменения экспрессии гипоксия-индуцибельного фактора-1 α (HIF-1 α) в неокортексе крыс с разной толерантностью к острой гипоксии, перенесших фокальный ишемический инсульт префронтальной коры

¹ — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» Российской академии медицинских наук, Москва, 125315, Балтийская ул., 8; тел./факс: 601-23-66, e-mail: niiopp@mail.ru

² — Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии им. И.П. Павлова» Российской академии наук, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6; тел. (812) 3280701, факс: (812) 3280501, e-mail: <http://www.infran.ru/>

С помощью иммуногистохимического метода показано, что в нормоксических условиях нейроны коры головного мозга (КГМ) способны экспрессировать HIF-1 α , однако интенсивность этого процесса различается у животных с различной толерантностью к гипоксии: у неустойчивых (НУ) крыс этот процесс выражен сильнее, чем у высокоустойчивых (ВУ). Двусторонний фокальный ишемический инфаркт префронтальной коры головного мозга крыс полностью подавлял экспрессию HIF-1 α в нейронах зоны ишемии и лишь частично — в зоне пениумбры. При этом степень выраженности нарушений в нейронах коры НУ, была больше, нежели у ВУ крыс. Все это предполагает большую функциональную значимость системы HIF-1 α для нейронов КГМ НУ крыс сравнительно с ВУ.

Ключевые слова: префронтальная кора головного мозга крыс, фотоиндуцируемый тромбоз, экспрессия HIF-1 α , толерантность к гипоксии

Kirova Yu.I.¹, Shakova F.M.¹, Germanova E.L.¹, Paltsyn A.A.¹,
Romanova G.A.¹, Rybnikova Ye.A.², Lukyanova L.D.¹

Urgent changes in the expression of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) in the neocortex of rats with different tolerance to acute hypoxia underwent focal ischemic stroke prefrontal cortex

¹ — Institute of general pathology and pathophysiology RAMS, 8, Baltiyskaya str., Moscow, 125315, Russia

² — Pavlov Institute of physiology RAS, 6, Makarova str., St.Peterburg, 199034, Russia

Using immunohistochemical method, it was demonstrated that neurons of the cerebral cortex have the capacity to express hypoxia-inducible factor-1 alpha (HIF-1 α) in normoxia. Intensity of this process is different for rats having unequal tolerance to hypoxia. Basal HIF-1 α expression in neurons of rats with low-resistance (LR) to hypoxia is higher compared to rats with high-resistance (HR). Bilateral photochemically induced focal ischemic insult in the rat prefrontal cortex completely suppressed HIF-1 α neuronal expression the in the ischemic zone and only partially — in the area of the penumbra. Neuronal injury was more pronounced in cortex of LR rats compared to HR rats. These findings suggest that functional significance of HIF-1 α is greater in neurons of the cerebral cortex of LR rats compared to HR rats.

Key words: rat brain prefrontal cortex, photothrombosis, HIF-1 α expression, tolerance to hypoxia

Согласно современным представлениям, ответ организма на гипоксические воздействия включает изменения генной экспрессии, которые происходят очень быстро. Они инициируются при гипоксии через индукцию транскрипционных факторов, регуляторные компоненты кото-

рых, по-видимому, универсальны. Считается, что наиболее значимым среди них является специфический гипоксический транскрипционный фактор (hypoxia inducible factor) — HIF, ключевой регулятор экспрессии более 100 генов, контролируемых срочные и долгосрочные компенсаторные ответы организма на гипоксию (вазомоторный контроль, ангиогенез, эритропоэз, клеточная пролиферация, энергетический метаболизм) [1].

Для корреспонденции: Кирова Юлия Игоревна, (Kirova Yuliya Igorevna), к.биол.н., вед. науч. сотр., лаб. биоэнергетики ФГБУ «НИИОПП» РАМН, e-mail: bioenerg@mail.ru

Методика

HIF является базисным helix-loop-helix PAS белком, состоящим из индуцируемой α -субъединицы (1- α , 2- α или 3- α) и конститутивной β -субъединицы. Наиболее функционально значимой α -субъединицей является HIF-1 α , экспрессия которой кислородзависима. При обычном содержании кислорода во вдыхаемом воздухе (21%) время жизни HIF-1 α составляет несколько минут и, благодаря постоянно протекающему в цитозоле процессу его протеасомной деградации, его содержание в ядерной фракции в нормоксических условиях сравнительно невелико. При гипоксии активность кислородзависимых пролигидроксилазных реакций, контролируемых протеасомную деградацию белка, подавляется, внутриклеточное содержание HIF-1 α стабилизируется и резко увеличивается. При этом происходит его быстрая аккумуляция в ядре, где он димеризуется с HIF-1 β , образуя комплекс, который индуцирует экспрессию других различных сигнальных генов-мишеней, кодирующих белки, которые вовлекаются в адаптивные процессы и медируют защитные и регенерирующие ответы [2]. В связи с этим принято считать, что нейропротекторные эффекты гипоксического/ишемического preconditionирования мозга являются HIF-1-опосредованными. Показано, например, что нейрон-специфический нокаут гена HIF-1 α снижает выживаемость нейронов при окклюзии средней церебральной артерии [3]. Роль HIF-1 α в защите клеток и тканей от гипоксического/ишемического поражения настолько значительна, что позволяет рассматривать возрастное снижение активности HIF-1 α как один из ведущих патогенетических механизмов развития ишемических состояний [2].

Несмотря на огромное количество исследований, посвященных изучению роли HIF-1 α при гипоксии, данные о влиянии ишемии на его экспрессию в мозге ограничены и противоречивы. Так, Demougeot с соавторами на модели фототромботического кортикального инфаркта показали, что уровень HIF-1 α снижался градуально от центра ишемического поражения к более отдаленным регионам [4]. Однако Bergeron с соавторами, применив модель фокальной ишемии, наоборот, наблюдали экспрессию HIF-1 α в ишемическом мозге, главным образом, в зоне пенумбры, которая формируется вокруг зоны погибших нейронов [5].

Известно, что эволюционно сформировавшаяся различная устойчивость животных к гипоксии генетически детерминирована [6, 7]. Это делает исключительно важным изучение у них особенностей адаптации к гипоксии и роли в этом процессе фактора HIF. Однако в литературе такие данные отсутствуют.

Цель работы — исследование ранних изменений экспрессии HIF-1 α в префронтальном неокортексе при развитии фототромботического кортикального инфаркта у крыс с различной толерантностью к гипоксии.

Работа проведена на двух фенотипах животных: неустойчивых (НУ) и высокоустойчивых (ВУ) к острой гипоксии крыс-самцов, содержащихся в виварии в стандартных условиях. Устойчивость к гипоксии определяли в барокамере по продолжительности переживания животными условий критической «высоты» (11 тыс. м; 190 Torr; 5% O₂) до появления патологических типов дыхания [8].

При проведении работы соблюдались требования по использованию животных для экспериментальных исследований, утвержденные Этическим комитетом Российской Академии наук.

Использована модель избирательного очагового фотохимического ишемического повреждения префронтальной коры головного мозга, которая позволяет оценить когнитивный дефицит, определить морфометрически объем повреждения мозга, исследовать молекулярно-клеточные нейропротекторные механизмы [9—11].

Двусторонний фокальный ишемический инфаркт префронтальной коры головного мозга крыс — поля F_{r1} и F_{r2} [12] создавали методом фотохимически индуцируемого тромбоза [13].

Операцию проводили под общим наркозом, вызываемым внутрибрюшинным введением хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг. После введения фотосенсибилизирующего красителя бенгальского розового («Sigma», USA; 40 мг/кг, внутривенно) крысу фиксировали в стереотаксисе, делали продольный разрез кожи и удаляли надкостницу. Для облучения использовали специальную установку, состоящую из источника холодного света — галогеновой лампы мощностью 250 Вт и световода с диаметром внутреннего сечения 3 мм. Световод устанавливали на расстоянии 1 мм от поверхности черепа, на 2 мм роstralнее брегмы и на 2 мм латеральнее сагиттального шва и облучали через кости черепа каждое из полушарий мозга холодным светом длиной волны 560 нм в течение 15 мин. Ложнооперированных животных подвергали тем же процедурам, за исключением введения красителя бенгальского розового.

Экспериментальные животные были разделены на 4 группы:

- группа 1 — НУ ложнооперированные крысы (n = 6; контроль к группе 2);
- группа 2 — НУ крысы с фототромбозом (n = 6; через 2 ч после операции);
- группа 3 — ВУ ложнооперированные крысы (n = 6; контроль к группе 4);
- группа 4 — ВУ крысы с фототромбозом (n = 6; через 2 ч после операции).

Крыс декапитировали и извлекали головной мозг через 2 ч после индукции фототромбоза. Образцы

ткани мозга в течение 48 ч фиксировали в 4% параформальдегиде, приготовленном на 0,1М фосфатном буфере (рН 7,4), и подвергали гистологической обработке по стандартному протоколу. Далее изготавливали серии фронтальных парафиновых срезов мозга толщиной 6 мкм на уровне 4,70 мм от брегмы [12] и монтировали их на предметные стекла.

Для гистологической оценки степени поражения нейрональных клеток срезы депарафинизировали и окрашивали 0,5% крезил виолетом по методу Ниссля. В таких препаратах оценивали общий гистологический паттерн в области очага фокального инфаркта и пенумбры префронтальной коры головного мозга (КГМ) крыс.

Экспрессию белка HIF-1 α оценивали иммуногистохимическим методом [14]. Для этого срезы депарафинизировали, проводили демаскировку антигенных детерминант путем кипячения в 10 мМ цитратном буфере (рН 6,0) на водяной бане в течение 30 мин. Блокирование неспецифического связывания антител осуществляли инкубацией с PBS (phosphate buffered saline), содержащем 4% BSA (bovine serum albumin) и 0,05% тритон X-100 в течение 14 ч при 4°C. Инкубацию с первичными антителами (кроличьи анти-HIF-1 α антитела; 1:100; Santa Cruz Biotechnology; sc-10790) проводили в течение 20 ч при 4°C. Инкубацию со вторичными антителами, конъюгированными с пероксидазой (козьи анти-кроличьи

IgG-HRP; 1:1000; Santa Cruz Biothecnology; sc-2030), проводили в течение 30 мин при 4°C. Пероксидазную активность выявляли реакцией с диаминобензидином.

В полученных препаратах определяли количество HIF-1 α -экспрессирующих (HIF-1 α -иммунореактивных) клеток неокортекса, а также, исходя из плотности мечения HIF-1 α -антителами, выделяли классы клеток с низкой, средней, высокой HIF-1 α -иммунореактивностью. Для обчета препаратов использовали программу ImageJ (<http://rsb.info.nih.gov/ij>).

Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерной программы «Statistica 6.0». Нормальность распределения признака в выборке оценивали по W-критерию Шапиро—Уилка. Отличия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведенный сравнительный гистологический анализ контрольных срезов префронтальной коры головного мозга двух исследованных фенотипов крыс показал, что статистически значимые различия в количестве нейронов у них отсутствуют. Нейроны с признаками повреждения также не были выявлены (рис. 1 А,Г). При этом у НУ и ВУ интактных крыс в префронтальной коре были обнаружены

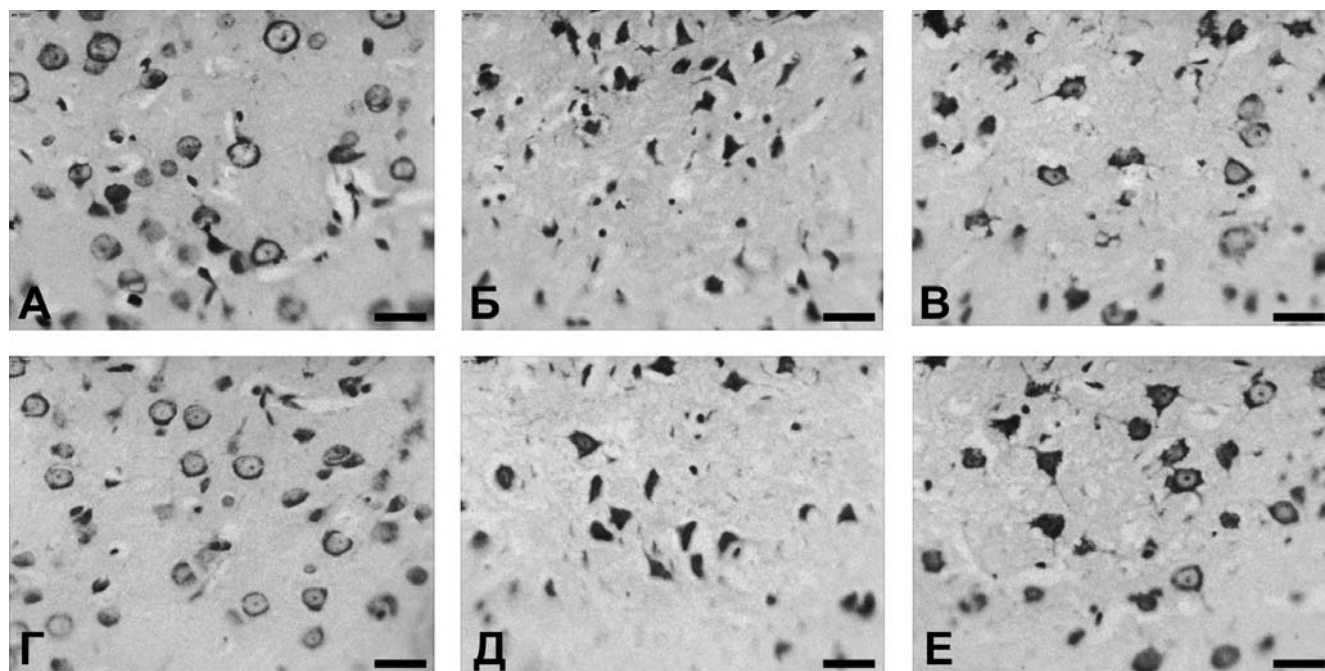


Рис. 1. Гистологические срезы префронтальной коры головного мозга крыс с низкой устойчивостью (А — контроль; Б — зона ишемии; В — пенумбра) и высокой устойчивостью к гипоксии (Г — контроль; Д — зона ишемии; Е — пенумбра). Окраска по методу Ниссля. Калибровочный маркер 20 мкм.

HIF-1 α -экспрессирующие нейроны (рис. 2 А,В). У НУ крыс количество таких нейронов было на 25% больше, чем у ВУ крыс (рис. 3,А). В общем массиве иммунопозитивных клеток у НУ крыс количество нейронов с высокой HIF-1 α -иммунореактивностью превышало количество интенсивно меченых клеток у ВУ крыс в 5 раз (рис. 3 Б).

Таким образом, в нормоксических условиях нейроны префронтальной коры как ВУ, так и НУ крыс, несмотря на условия, благоприятные для деградации

HIF-1 α , обладают способностью экспрессировать и накапливать этот белковый фактор. Однако у НУ крыс эта способность выражена в гораздо большей степени, нежели у ВУ.

Выявленные фенотипические различия в нейрональной экспрессии HIF-1 α могут быть связаны как с неодинаковой активностью реакции убиквитинации, ответственной за деградацию белка в этих условиях, так и с различной интенсивностью синтеза HIF-1 α . Они могут также свидетельствовать о существенно большей

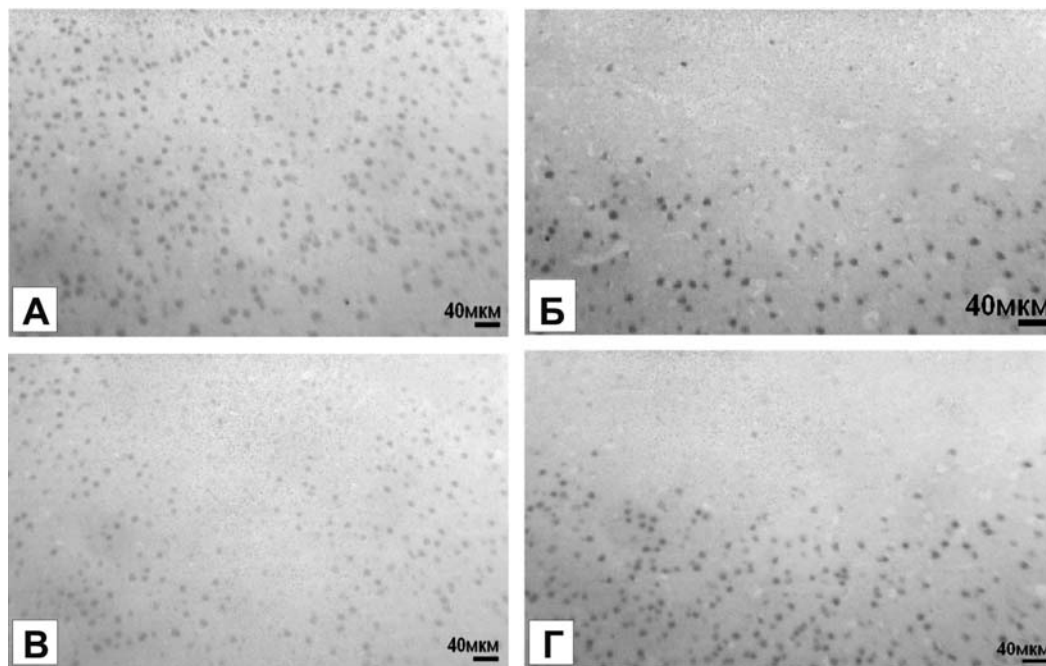


Рис. 2. Иммуногистохимическое определение HIF-1 α в препаратах префронтальной коры мозга крыс с низкой устойчивостью (А — контроль; Б — зона ишемии/пенумбра) и высокой устойчивостью к гипоксии (В — контроль; Г — зона ишемии/пенумбра).

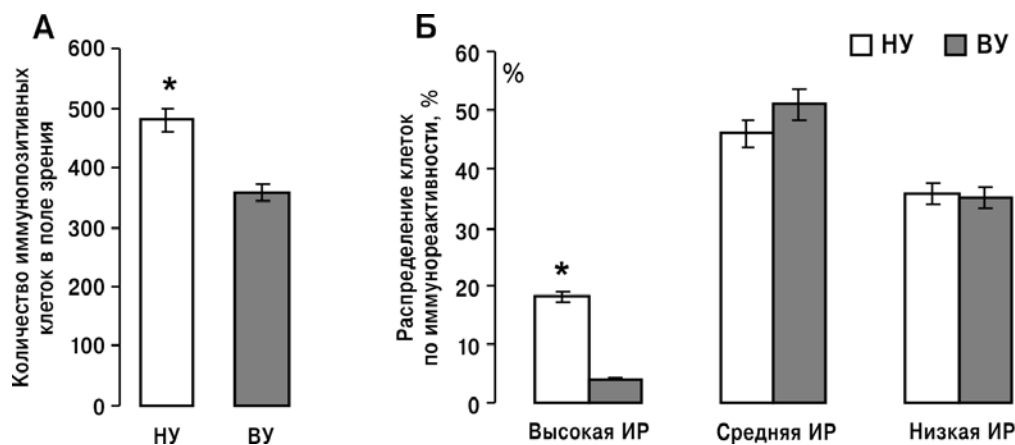


Рис. 3. Иммунореактивность к HIF-1 α в препаратах префронтальной коры мозга крыс с базовыми различиями в устойчивости к гипоксии (условия нормоксии):

А — абсолютное количество HIF-1 α -иммунопозитивных клеток в поле зрения (ПЗ); Б — распределение нейронов префронтальной коры по уровню HIF-1 α — иммунореактивности (ИР); * — значимые отличия ($p < 0,05$) между фенотипами низкоустойчивых (НУ) и высокоустойчивых (ВУ) к гипоксии крыс.

функциональной значимости системы HIF-1 α для нейронов КГМ НУ крыс сравнительно с ВУ.

Полученные результаты согласуются с данными литературы о сравнительно высоком базовом содержании HIF-1 α в коре нормоксического мозга [15], а также с результатами наших более ранних исследований. Нами было показано наличие обратной корреляции между базовым содержанием HIF-1 α в неокортексе и толерантностью животных к гипоксии: у НУ особей в нормоксических условиях уровень ядерного HIF-1 α КГМ был в 1,7 раза выше, чем у ВУ [16—18].

Через 2 ч после формирования тромба в зоне ишемии у НУ крыс выявлялись лишь необратимо поврежденные клетки, для которых были характерны деструктивные изменения ядер (пикноз, гиперхроматоз) (рис. 1 Б). У ВУ крыс в зоне ишемии среди необратимо поврежденных нейронов сохранялись единичные клетки с признаками сублетального повреждения (ядра уменьшены, контуры деформированы) (рис. 1 Д). При этом у обоих фенотипов животных в зоне ишемии практически отсутствовали нейроны, экспрессирующие HIF-1 α (рис. 2 Б,Г). Тем не менее, абсолютное содержание таких клеток у ВУ крыс было в 2 раза выше, чем у НУ животных (рис. 4 А).

Таким образом, в зоне острого ишемического повреждения происходило не только нарушение структуры нейронов, но и потеря ими способности к экспрессии HIF-1 α . Оба процесса были выражены в большей степени в КГМ НУ крыс.

В околоишемической зоне (пенумбре) у НУ и ВУ крыс выявлялись нейроны с признаками обратимого повреждения (гиперхромность, сморщивание тел нейронов, гомогенизация цитоплазмы, изменение конфигурации ядра) и нейроны с минимально измененной структурой. У НУ крыс количество поврежденных клеток было значительно больше, нежели у ВУ крыс (рис. 1 В,Е).

В отличие от зоны ишемии в пенумбре 60% нейронов КГМ НУ крыс сохраняли способность к экспрессии HIF-1 α по сравнению с контролем (рис. 2 Б, рис. 4 Б). При этом абсолютное количество клеток с высокой иммунореактивностью к HIF-1 α в этой зоне даже увеличилось (рис. 4 В). У ВУ крыс в зоне пенумбры наблюдалось не снижение, а статистически значимое увеличение количества HIF-1 α -экспрессирующих клеток сравнительно с контролем и увеличение количества нейронов со средним уровнем иммунореактивности (рис. 2 Г; рис. 4 Б,В). Направленность изменений исследуемых параметров в нейронах ВУ крыс может отражать активацию репаративных процессов.

Таким образом, и в этом случае наблюдались принципиальные отличия в ответной реакции нейронов

КГМ НУ и ВУ крыс на ишемию. Повреждающий структуру нейрона эффект ишемии в пенумбре был сильнее выражен в нейронах КГМ НУ животных и коррелировал с подавлением экспрессии HIF-1 α . Кроме того, в нейронах НУ крыс репаративные процессы начинали активироваться на фоне все еще выраженных нарушений экспрессии HIF-1 α .

Очевидно также, что по мере удаления от зоны ишемии (область пенумбры) степень выраженности нарушений экспрессии HIF-1 α в нейронах снижалась, что свидетельствует о зависимости этого процесса от дефицита кислорода в ткани.

Аналогичные данные были получены нами ранее при моделировании гипобарической гипоксии [16—19]. Нами было показано, что в неокортексе НУ крыс при гипоксических воздействиях слабой и умеренной силы наблюдается обратная зависимость между содержанием O₂ в среде и интенсивностью срочной экспрессии HIF-1 α . Однако при тяжелых формах гипоксии эта зависимость нарушается, и дальнейшее уменьшение уровня кислорода в среде

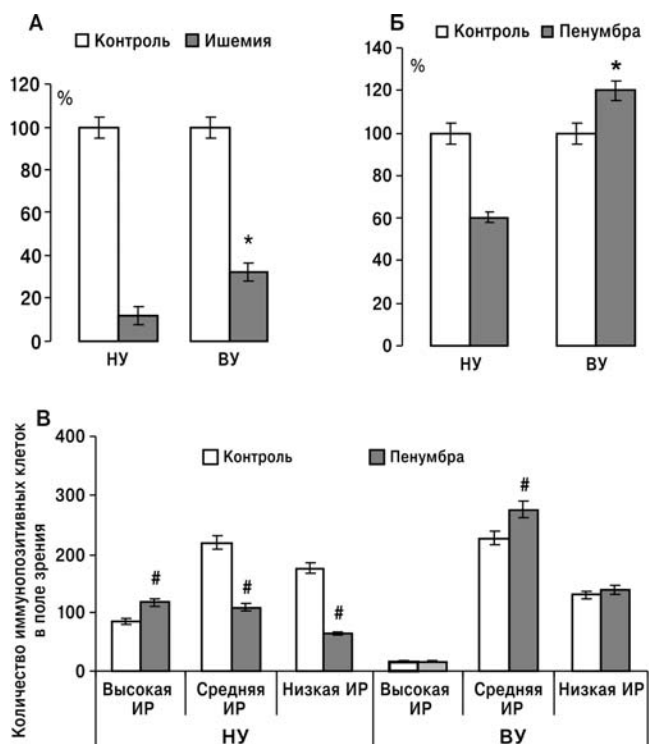


Рис. 4. Иммунореактивность к HIF-1 α в препаратах префронтальной коры мозга крыс с базовыми различиями в устойчивости к гипоксии через два часа после индукции фототромбоза:

А — содержание HIF-1 α -иммунопозитивных клеток в зоне ишемии; Б — содержание HIF-1 α -иммунопозитивных клеток в зоне пенумбры; В — распределение нейронов по уровню HIF-1 α — иммунореактивности (ИР); * — достоверные отличия ($p < 0,05$) между фенотипами низкоустойчивых (НУ) и высокоустойчивых (ВУ) к гипоксии крыс; # — достоверные отличия ($p < 0,05$) от контроля.

приводит к нарастающему снижению содержания HIF-1 α . В отличие от этого, в неокортексе ВУ крыс срочная фаза экспрессии HIF-1 α отсутствовала при любых гипоксических воздействиях.

Таким образом, полученные в работе результаты свидетельствуют о следующих принципиальных моментах:

а) нейроны КГМ способны экспрессировать HIF-1 α в нормоксических условиях, однако интенсивность этого процесса различается у двух фенотипов животных с различной толерантностью к гипоксии: у НУ крыс, резистентность которых к острой гипоксии была на порядок меньше, чем у ВУ животных, этот процесс выражен сильнее;

б) в условиях острого нарушения кровоснабжения, при развитии очаговой ишемии в области префронтальной коры, экспрессия HIF-1 α в нейронах данной зоны на ранней стадии процесса подавляется, а не индуцируется, как это наблюдается в условиях прекодиционирования;

в) степень повреждаемости системы HIF-1 при ответной реакции нейронов на острую локальную ишемию КГМ у НУ крыс выражена сильнее, чем у ВУ, т.е. зависит от исходной толерантности животных к гипоксии. Все это предполагает большую функциональную значимость системы HIF-1 α для нейронов КГМ НУ крыс сравнительно с ВУ.

Учитывая, однако, что ВУ животные лучше, чем НУ, переносят гипоксические/ишемические воздействия, можно предполагать, что формирование механизмов устойчивости к кислород-субстратному дефициту у них может контролироваться не только HIF-1, но и другими сигнальными системами. К аналогичным выводам мы пришли ранее при изучении сигнальных механизмов гипобарической и нормобарической гипоксии [16—21]. Существование альтернативных механизмов нейропротекции в постгипоксический период постулируется и в других работах [22].

В качестве одного из вероятных альтернативных претендентов на роль сигнальной молекулы при гипоксических/ишемических воздействиях может выступать универсальный фактор транскрипции — NF- κ B (nuclear factor κ B). Согласно современным представлениям, NF- κ B тесно взаимодействует с HIF-1 и выполняет роль внутриклеточного медиатора большого количества внешних воздействий, контролирует экспрессию генов иммунного ответа, клеточного цикла, факторов роста (сосудистого эндотелиального фактора роста, ангиопоэтина-1, фактора роста нервов), нейротрофического фактора мозга, аденозиновых рецепторов, рецепторов брадикинина, антиапоптотических белков [23—25].

Список сигнальных механизмов, участвующих в адаптации к гипоксии, постоянно расширяется. Для нервной системы, по-видимому, особое значение име-

ет глутаматергическая система, роль которой в этих процессах интенсивно исследуется в настоящее время. Несомненно, большое значение могут иметь аденозиновые и пуринергические рецепторы, о которых мы также пока знаем недостаточно. Принципиальным остается изучение взаимодействия этих рецепторов с симпато-адреналовой системой. Имеющиеся отрывочные сведения указывают на возможность таких взаимодействий. Таким образом, необходимо дальнейшее исследование взаимодействия всех этих сигнальных путей и установления их роли в формировании системной адаптации.

Список литературы

1. Semenza G.L. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Physiology*. 2009; 24: 97—106.
2. Semenza G.L. HIF-1 and human disease: one highly involved factor. *Genes Dev*. 2000; 14: 1983—1991.
3. Baranova O., Miranda L.F., Pichiule P., Dragatsis I., Johnson R.S., Chavez J.C. Neuron-specific inactivation of the hypoxia inducible factor 1 α increases brain injury in a mouse model of transient focal cerebral ischemia. *J. Neurosci*. 2007; 23: 6320—6332.
4. Demougeot C., Van Hoecke M., Bertrand N., Prigent-Tessier A., Mossiat C., Beley A. et al. Cytoprotective efficacy and mechanisms of the liposoluble iron chelator 2,2'-dipyridyl in the rat photothrombotic ischemic stroke model. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2004; 3: 1080—7.
5. Bergeron M., Yu A.Y., Solway K.E., Semenza G.L., Sharp F.R. Induction of hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) and its target genes following focal ischaemia in rat brain. *Eur. J. Neurosci*. 1999; 12: 4159—70.
6. Лукьянова Л.Д. Функционально-метаболические особенности животных с различной индивидуальной резистентностью к гипоксии. В кн.: Лукьянова Л.Д., Ушаков И.Б., ред. *Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты*. Воронеж: Истоки; 2004: 156—170.
7. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2011; 1: 3—19.
8. Лукьянова Л.Д., Германова Э.Л., Копаладзе Р.А. Закономерности формирования резистентности организма при разных режимах гипоксического прекодиционирования: роль гипоксического периода и реоксигенации. *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* 2009; 147 (4): 380—4.
9. Барсков И.В., Стельмашук Е.В., Романова Г.А., Хаспекоев Л.Г. Морфологическое исследование нейропротекторных свойств дипептидного миметика фактора роста нервов (ГК-2h) при фокальном ишемическом повреждении префронтальной коры головного мозга крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2013; 4: 17—20.
10. Романова Г.А. Дизрегуляторные нарушения интегративной деятельности мозга при фокальной ишемии коры. В кн.: Крыжановский Г.Н., ред. *Дизрегуляторная патология*. М.: Медицина; 2002: 605—615.

References

11. Романова Г.А., Шакова Ф.М., Барсков И.В., Стельмашук Е.В., Соколов М.А. Функциональные и морфологические повреждения при фокальной ишемии префронтальной коры головного мозга крыс; коррекция с помощью нового оригинального препарата Целлекс. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010; 110 (9): 52—6.
12. Paxinos G., Watson S. *Atlas of anatomy of rat brain*. The rat brain in stereotaxic coordinates. San Diego: Academic Press; 1998.
13. Watson B.D., Dietrich W.D., Busto R., Wachtel M.S., Ginsberg M.D. Induction of reproducible brain infarction by photochemically initiated thrombosis. *Ann. Neurol.* 1985; 17: 497—504.
14. Wolf A., Agnihotri S., Micallef J., Mukherjee J., Sabha N., Cairns R. et al. Hexokinase 2 is a key mediator of aerobic glycolysis and promotes tumor growth in human glioblastoma multiforme. *J. Exp. Med.* 2011; 208: 313—326.
15. Stroka D.M., Burkhardt T., Desbaillets I., Wenger R.H., Neil D.A., Bauer C. et al. HIF-1 is expressed in normoxic tissue and displays an organ-specific regulation under systemic hypoxia. *FASEB J.* 2001; 15: 2445—53.
16. Кирова Ю.И. Влияние гипоксии на динамику содержания HIF-1 α в КГМ и формирование адаптации у крыс с различной резистентностью к гипоксии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2012; 3: 51—55.
17. Кирова Ю.И., Германова Э.Л., Лукьянова Л.Д. Фенотипические особенности динамики содержания HIF-1 α в неокортексе крыс при различных режимах гипоксии. *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* 2012; 154 (12): 681—6.
18. Лукьянова Л.Д., Кирова Ю.И., Сукоян Г.В. Сигнальные механизмы адаптации к гипоксии и их роль в системной регуляции. *Биологические мембраны*. 2012; 29 (4): 238—52.
19. Лукьянова Л.Д., Кирова Ю.И., Сукоян Г.В. Новое о сигнальных механизмах формирования срочной и долгосрочной адаптации к гипоксии. *Патогенез*. 2011; 3: 4—14.
20. Лукьянова Л.Д., Сукоян Г.В., Кирова Ю.И. О роли провоспалительных факторов, NO и некоторых показателей липидного обмена в формировании срочной адаптации к гипоксии и аккумуляции HIF-1 α . *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* 2012; 154 (11): 550—554.
21. Lukyanova L.D., Kirova Yu.I., Sukoyan G.V., Germanova E.L. Role of HIF-1 α in signaling mechanisms of urgent and long-term adaptation in different regimens of hypoxic training. In: Popescu L.M., Hargens A.R., Singal P.K., eds. *Adaptation Biology and Medicine*. New Delhi, India: Narosa Publishing House; 2014: 283—309.
22. Helton R., Cui J., Scheel J.R., Ellison J.A., Ames C., Gibson C. et al. Brain-specific knock-out of hypoxia-inducible factor-1 reduces rather than increases hypoxic-ischemic damage. *J. Neurosci.* 2005; 16: 4099—107.
23. Chilov D., Kukk E., Taira S., Jeltsch M., Kaukonen J. et al. Genomic organization of human and mouse genes for vascular endothelial growth factor C. *J. Biol. Chem.* 1997; 40: 25176—83.
24. Heese K., Inoue N., Sawada T. NF-kappaB regulates B-cell-derived nerve growth factor expression. *Cell. Mol. Immunol.* 2006; 1: 63—6.
25. Uden P., Kenneth N.S., Rocha S. Regulation of hypoxia-inducible factor-1 by NF-kB. *Biochem. J.* 2008; 412: 477—84.
1. Semenza G.L. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Physiology*. 2009; 24: 97—106.
2. Semenza G.L. HIF-1 and human disease: one highly involved factor. *Genes. Dev.* 2000; 14: 1983—91.
3. Baranova O., Miranda L.F., Pichiule P., Dragatsis I., Johnson R.S., Chavez J.C. Neuron-specific inactivation of the hypoxia inducible factor 1 α increases brain injury in a mouse model of transient focal cerebral ischemia. *J. Neurosci.* 2007; 23: 6320—32.
4. Demougeot C., Van Hoecke M., Bertrand N., Prigent-Tessier A., Mossiat C., Beley A. et al. Cytoprotective efficacy and mechanisms of the liposoluble iron chelator 2,2'-dipyridyl in the rat photothrombotic ischemic stroke model. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004; 3: 1080—7.
5. Bergeron M., Yu A.Y., Solway K.E., Semenza G.L., Sharp F.R. Induction of hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) and its target genes following focal ischaemia in rat brain. *Eur. J. Neurosci.* 1999; 12: 4159—70.
6. Lukyanova L.D. Functional-metabolic characteristics of animals with different individual resistance to hypoxia. In: Lukyanova L.D., Ushakov I.B., eds. *Problems of hypoxia: molecular, physiological and medical aspects*. Voronezh: Istoki; 2004: 156—170 (in Russian).
7. Lukyanova L.D. Modern problems of adaptation to hypoxia. Signaling mechanisms and their role in the systemic regulation. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2011; 1: 3—19 (in Russian).
8. Lukyanova L.D., Germanova E.L., Kopaladze R.A. Regularities of the development of resistance of the organism at different modes of hypoxic preconditioning: role of the hypoxic period and reoxygenation. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2009; 147 (4): 380—4 (in Russian).
9. Barskov I.V., Stel'mashuk E.V., Romanova G.A., Khaspekov L.G. Morphological examination of the neuroprotective effects of the dipeptide mimetic nerve growth factor (GC-2h) in focal ischemic damage to the prefrontal cortex of rats. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2013; 4: 17—20 (in Russian).
10. Romanova G.A. Disregulatory violations integrative activity of the brain cortex during focal ischemia. In: Kryzhanovskiy G.N., ed. *Disregulatory pathology*. Moscow: Meditsina; 2002: 605—15 (in Russian).
11. Romanova G.A., Shakova F.M., Barskov I.V., Stel'mashuk E.V., Sokolov M.A. Functional and morphological damage during focal ischemia prefrontal cortex of rats; correction with a new original drug Tselleks. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010; 110 (9): 52—6. (in Russian)
12. Paxinos G., Watson S. *Atlas of anatomy of rat brain*. The rat brain in stereotaxic coordinates. San Diego: Academic Press; 1998.
13. Watson B.D., Dietrich W.D., Busto R., Wachtel M.S., Ginsberg M.D. Induction of reproducible brain infarction by photochemically initiated thrombosis. *Ann. Neurol.* 1985; 17: 497—504.
14. Wolf A., Agnihotri S., Micallef J., Mukherjee J., Sabha N., Cairns R. et al. Hexokinase 2 is a key mediator of aerobic glycolysis and promotes tumor growth in human glioblastoma multiforme. *J. Exp. Med.* 2011; 208: 313—26.
15. Stroka D.M., Burkhardt T., Desbaillets I., Wenger R.H., Neil D.A., Bauer C. et al. HIF-1 is expressed in normoxic tissue and displays an organ-specific regulation under systemic hypoxia. *FASEB J.* 2001; 15: 2445—53.

16. Kirova Yu.I. Effect of hypoxia on the dynamics of the content HIF-1 α in cerebral cortex and the formation of adaptation in rats with different resistance to hypoxia. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2012; 3: 51–5. (in Russian)
17. Kirova Yu.I., Germanova E.L., Lukyanova L.D. Phenotypic features of the dynamics of content HIF-1 α in the neocortex of rats at different modes of hypoxia. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2012; 154 (12): 681–86. (in Russian)
18. Lukyanova L.D., Kirova Yu.I., Sukoyan G.V. Signaling mechanisms of adaptation to hypoxia and their role in the system of regulation. *Biologicheskie membrany*. 2012; 29 (4): 238–52. (in Russian)
19. Lukyanova L.D., Kirova Yu.I., Sukoyan G.V. New about the signaling mechanisms of formation the urgent and long-term adaptation to hypoxia. *Patogenez*. 2011; 3: 4–14 (in Russian).
20. Lukyanova L.D., Sukoyan G.V., Kirova Yu.I. The role of pro-inflammatory factors, NO and some parameters of lipid metabolism in the formation of urgent adaptation to hypoxia and accumulation HIF-1 α . *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2012; 154 (11): 550–4 (in Russian).
21. Lukyanova L.D., Kirova Yu.I., Sukoyan G.V., Germanova E.L. Role of HIF-1 α in signaling mechanisms of urgent and long-term adaptation in different regimens of hypoxic training. In: Popescu L.M., Hargens A.R., Singal P.K., eds. *Adaptation Biology and Medicine*. New Delhi, India: Narosa Publishing House; 2014: 283–309.
22. Helton R., Cui J., Scheel J.R., Ellison J.A., Ames C., Gibson C. et al. Brain-specific knock-out of hypoxia-inducible factor-1 reduces rather than increases hypoxic-ischemic damage. *J. Neurosci*. 2005; 16: 4099–4107.
23. Chilov D., Kukk E., Taira S., Jeltsch M., Kaukonen J. et al. Genomic organization of human and mouse genes for vascular endothelial growth factor C. *J. Biol. Chem*. 1997; 40: 25176–83.
24. Heese K., Inoue N., Sawada T. NF-kappaB regulates B-cell-derived nerve growth factor expression. *Cell. Mol. Immunol*. 2006; 1: 63–6.
25. Uden P., Kenneth N.S., Rocha S. Regulation of hypoxia-inducible factor-1 by NF- κ B. *Biochem. J*. 2008; 412: 477–84.

Поступила 18.06.14
Received 18.06.14

Сведения об авторах:

Шакова Фатимат Мухамедовна (Shakova Fatimat Muhamedovna) — к.м.н., ст. науч. сотр., лаборатория общей патологии нервной системы ФГБУ «НИИОПП» РАМН

Германова Элита Леонидовна (Germanova Elita Leonidovna) — к.биол.н., ст. науч. сотр., лаб. биоэнергетики ФГБУ «НИИОПП» РАМН

Пальцын Александр Александрович (Paltsyn Alexander Alexandrovich) — д.биол.н., профессор, лауреат государственной премии СССР, зав. лабораторией, лаб. регуляции репаративных процессов ФГБУ «НИИОПП» РАМН

Романова Галина Александровна (Romanova Galina Alexandrovna) — д.биол.н., профессор, гл. науч. сотр., лаб. общей патологии нервной системы ФГБУ «НИИОПП» РАМН

Рыбникова Елена Александровна (Rybnikova Yelena Alexandrovna) — д.биол.н., гл. науч. сотр., лаб. нейроэндокринологии, ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН

Лукьянова Людмила Дмитриевна (Lukyanova Ludmila Dmitrievna) — член-корр. РАМН, д.биол.н., профессор, зав. лабораторией, лаб. биоэнергетики ФГБУ «НИИОПП» РАМН