

© Коллектив авторов, 2021

УДК 616-092:612.273.2:612.223.11-092.4

Трегуб П.П.<sup>1,2</sup>, Малиновская Н.А.<sup>1</sup>, Куликов В.П.<sup>2</sup>, Кузовков Д.А.<sup>1</sup>

## Гиперкапния и ее сочетание с гипоксией снижают проницаемость гематоэнцефалического барьера у крыс

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 660022, Красноярск, Россия;

<sup>2</sup>ООО «Алтайский медицинский институт последипломного образования», 656043, Барнаул, Россия

**Цель исследования** – оценка проницаемости ГЭБ после сочетанного воздействия гиперкапнии и гипоксии.

**Методика.** Исследования проведены на 40 крысах-самцах Wistar рандомизированных на 4 равные группы ( $n=10$ ): нормобарическая гипоксия ( $P_{O_2}$  – 90 мм рт. ст./13%;  $P_{CO_2}$  – 1 мм рт. ст./0,1%); перmissive гиперкапния ( $P_{O_2}$  – 150 мм рт. ст./21%;  $P_{CO_2}$  – 50 мм рт. ст./7%); гиперкапническая гипоксия ( $P_{O_2}$  – 90 мм рт. ст./13%;  $P_{CO_2}$  – 50 мм рт. ст./7%); контрольная группа ( $P_{O_2}$  – 150 мм рт. ст./21%;  $P_{CO_2}$  – 1 мм рт. ст./0,1%). Респираторные воздействия проводили в специальной камере в течение 15 сут по 30 мин ежедневно. Газовую смесь подавали в камеру компрессором со скоростью 15 л/мин. Контроль газового состава в камере проводили газоанализатором MicroLux (Микролюкс, Россия). Через 24 ч после завершения курсов респираторных воздействий животным внутрибрюшинно вводили 2%-й раствор красителя Evans blue в объеме 4 мл/кг массы животного. Оценку проницаемости ГЭБ осуществляли через 24 ч после введения красителя путем фотометрического измерения его содержания в плазме крови и флуоресцентной микроскопии ткани головного мозга. Анализ интенсивности флуоресценции Evans blue в ткани головного мозга проводился на конфокальном микроскопе FV10i-W (Olympus, Япония). Определяли флуоресцентную интегративную оптическую плотность Evans blue с последующим расчетом индекса проницаемости по концентрации красителя в крови. Определение содержания красителя в крови осуществляли фотометрически (при 610 нм) с использованием планшетного фотометра Multiscan FS (Thermo scientific, США) по калибровочным кривым.

**Результаты.** Индекс проницаемости ГЭБ (содержание в мозге/концентрация в крови) был существенно ниже в группах, которые подвергались респираторным воздействиям с наличием гиперкапнического компонента.

**Заключение.** Интермиттирующая гиперкапническая гипоксия формирует наименьший уровень проницаемости ГЭБ по сравнению с изолированным воздействием гипоксии или гиперкапнии.

**Ключевые слова:** гематоэнцефалический барьер; проницаемость; нейропротекция; гипоксия; гиперкапния

**Для цитирования:** Трегуб П.П., Малиновская Н.А., Куликов В.П., Кузовков Д.А., Гиперкапния и ее сочетание с гипоксией снижают проницаемость гематоэнцефалического барьера у крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2021; 65(2): 30-36.

DOI: 10.25557/0031-2991.2021.02.30-36

**Для корреспонденции:** Трегуб Павел Павлович, e-mail: pfiza\_asmu@mail.ru

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования – Трегуб П.П., Малиновская Н.А., Куликов В.П.; сбор и обработка материала – Трегуб П.П., Малиновская Н.А., Кузовков Д.А.; написание текста – Трегуб П.П., Малиновская Н.А., Куликов В.П.; редактирование – Кузовков Д.А.

**Финансирование.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 18-75-00016)

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность профессору А.Б. Салминой за помощь в выполнении этого исследования.

Поступила 20.03.2020

Принята к печати 25.03.2021

Опубликована 30.06.2021

Tregub P.P.<sup>1,2</sup>, Malinovskaya N.A.<sup>1</sup>, Kulikov V.P.<sup>2</sup>, Kuzovkov D.A.<sup>1</sup>

## Hypercapnia and its combination with hypoxia decrease the permeability of the blood-brain barrier in rats

<sup>1</sup>V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Partizan Zheleznyak St. 1, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation;

<sup>2</sup>Altai Medical Institute of Postgraduate Education, LLC, Polzunova St. 34a, Barnaul 656043, Russian Federation

The **aim** of study was to evaluate the blood-brain barrier (BBB) permeability after a combined treatment with hypercapnia and hypoxia.

**Methods.** Experiments were performed on 40 Wistar male rats randomized to 4 equal groups ( $n=10$ ): normobaric hypoxia ( $P_{O_2} = 90$  mm Hg/13%/ $P_{CO_2} = 1$  mm Hg/0.1%  $CO_2$ ), permissive hypercapnia ( $P_{O_2} = 150$  mm Hg/21%;  $P_{CO_2} = 50$  mm Hg/7%); hypercapnic hypoxia ( $P_{O_2} = 90$  mm Hg/13%,  $P_{CO_2} = 50$  mm Hg/7%); and a control group ( $P_{O_2} = 150$  mm Hg/21%;  $P_{CO_2} = 1$  mm Hg/0.1%) in a special chamber for 15 days, 30 min daily. The gas mixture was delivered to the chamber with a compressor at 15 l/min. Gas composition was monitored with a gas analyzer (Microlux, Russia). At 24 hrs after completion of respiratory exposures, Evans blue dye was administered i.p. (4 ml/kg body weight). BBB permeability was assessed from the content of Evans blue dye in blood plasma photometrically and in brain tissue by fluorescent microscopy. Evans blue fluorescence intensity in brain tissue was analyzed with a confocal microscope FV10i-W (Olympus, Japan). Fluorescent integrative optical density of Evans blue was determined and used for calculation of the permeability index from blood concentration of the dye. Blood concentration of the dye was measured photometrically (at 610 nm) with a plate photometer Multiscan FS (Thermo Scientific, USA) using calibration curves.

**Results.** The BBB permeability index (content of Evans blue dye in the brain / concentration of Evans blue dye in blood) was significantly lower in the groups that underwent respiratory exposures with the presence of a hypercapnic component. **Conclusion.** Intermittent hypercapnic hypoxia yields the lowest BBB permeability compared to the isolated effect of either hypoxia or hypercapnia.

**Keywords:** blood-brain barrier; permeability; neuroprotection; hypoxia; hypercapnia

**For citation:** Tregub P.P., Malinovskaya N.A., Kulikov V.P., Kuzovkov D.A. Hypercapnia and its combination with hypoxia decrease the permeability of the blood-brain barrier in rats. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2021; 65(2): 30-36. (in Russian).

**DOI:** 10.25557/0031-2991.2021.02.30-36

**For correspondence:** Pavel P. Tregub, PhD, Principal Researcher, Scientific Research Institution of molecular medicine and pathobiochemistry; Partizan Zheleznyak st., 1, 660022, Krasnoyarsk, Russian Federation, e-mail: pfiza\_asmu@mail.ru

**Contribution:** study concept and design – Tregub P.P., Malinovskaya N.A., Kulikov V.P.; collection and treatment of materials – Tregub P.P., Malinovskaya N.A., Kuzovkov D.A.; text writing – Tregub P.P., Malinovskaya N.A., Kulikov V.P.; editing – Kuzovkov D.A.

**Financing.** The study was carried out with a grant from the Russian Science Foundation (project No. 18-75-00016).

**Acknowledgments.** We wish to thank Prof. Alla Salmina for great help in the work on this study.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest

#### Information about the authors:

Tregub P.P., <https://orcid.org/0000-0002-3650-6121>

Malinovskaya N.A., <https://orcid.org/0000-0002-0033-3804>

Kulikov V.P., <https://orcid.org/0000-0003-4869-5465>

Kuzovkov D.A., <https://orcid.org/0000-0002-3981-3354>

Received 20.03.2020

Accepted 25.03.2021

Published 30.06.2021

## Введение

Гиперкапния, а особенно, ее сочетание с дефицитом кислорода, обладают превосходящим гипоксию эффектом повышения толерантности головного мозга к ишемии [1]. Однако, в настоящее время, механизмы и сигнальные пути нейропротекторной эффективности гиперкапнии и ее сочетания с гипоксией остаются малоизученными.

Нарушение целостности ГЭБ с последующим вазогенным отеком является ранним и важным признаком ишемического повреждения мозга и выступает в роли предвестника неблагоприятного исхода [2, 3]. Вместе с этим сохранение целостности ГЭБ является важным нейропротекторным звеном в механизме формирования ишемической толерантности головного мозга [4–6].

Известно, что гипоксическое прекондиционирование способствует защите ГЭБ при церебральной ишемии посредством регуляции функционального бел-

ка сфингозинкиназы-2 и модуляции белков плотного соединения в условиях гипоксии *in vitro* [7]. Также, имеются данные о положительном влиянии пермиссивной гиперкапнии на целостность ГЭБ при травматическом повреждении головного мозга [8]. **Цель исследования** – оценка проницаемости ГЭБ после сочетанного воздействия гиперкапнии и гипоксии.

## Методика

Работа проводилась в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986 г.). Протокол исследования одобрен биоэтической комиссией локального этического комитета КрасГМУ. Опыты проводились на 40 крысах-самцах Wistar (Институт Цитологии и Генетики РАН, Новосибирск, Россия), средней массой 250-300 г, которые были рандомизированы на 4 равные группы

( $n=10$ ). Крысы находились в клетках при комнатной температуре 23 °С, естественном освещении и свободном доступе к воде и пище. До и после экспериментов животные взвешивались.

Респираторные воздействия у крыс проводились в специальной камере в течение 15 дней по 30 мин ежедневно [1]. Газовая смесь подавалась в камеру компрессором со скоростью 15 л/мин. Для поддержания равномерного давления в камере имелись выпускные отверстия, соединенные шлангом с емкостью, наполненной водой. Это предотвращало обратную диффузию газов в камеру. Контроль газового состава в камере производился газоанализатором Microlux (Микролюкс, Россия). Экспериментальные группы животных дышали газовой смесью, состав которой зависел от назначения группы: группа NbH (нормобарическая гипоксия:  $P_{O_2} - 90$  мм рт. ст./13%;  $P_{CO_2} - 1$  мм рт. ст./0,1%); группа PermH (пермиссивная гиперкапния:  $P_{O_2} - 150$  мм рт. ст./21%;  $P_{CO_2} - 50$  мм рт. ст./7%); группа HureH (гиперкапническая гипоксия:  $P_{O_2} - 90$  мм рт. ст./13%;  $P_{CO_2} - 50$  мм рт. ст./7%); контрольная группа ( $P_{O_2} - 150$  мм рт. ст./21%;  $P_{CO_2} - 1$  мм рт. ст./0,1%), в которой животные подвергались всем экспериментальным процедурам, за исключением изменения газового состава атмосферного воздуха во время респираторных воздействий.

Через 24 ч после завершения курсов респираторных воздействий животным внутрибрюшинно вводился 2% раствор красителя Evans blue, в объеме 4 мл/кг массы животного [9]. Оценка проницаемости ГЭБ проводилась путем фотометрического измерения содержания красителя в плазме крови и флуоресцентной микроскопии ткани головного мозга через 24 ч после его внутрибрюшинного введения.

Животные перед декапитацией подвергались транскардиальной перфузионной фиксации (введение 500 мл PBS, а затем 250 мл 4% PBS-буференного параформальдегида) под анестезией хлоралгидратом (400 мг/кг, внутрибрюшинно). После перфузионной фиксации головной мозг извлекался, с последующим хранением в течение 2 сут в растворе 30% сахарозы. Затем головной мозг секционировался на вибротоме (толщина фронтальных срезов 60 мкм). Секционированные срезы индивидуально переносились в культуральные 24-луночные планшеты. После промывки раствором PBS срезы переносились на предметные стекла, после чего на них наносился флюоромаунт с добавлением 4,6-диамидино-2-фенилиндола (DAPI) и покровные стекла. Анализ интенсивности флуоресценции Evans blue в ткани головного мозга проводил-

ся на конфокальном микроскопе FV10i-W (Olympus, Япония) при 650 нм. Микрофотографии обрабатывались при помощи программы ImageJ 1,41 (Scion Inc., США). Определялась флуоресцентная интегративная оптическая плотность Evans blue с последующим расчетом индекса проницаемости по концентрации красителя в крови [10].

Перед началом транскардиальной перфузии у крыс из левого желудочка сердца шприцем (с 10 мкл 10% раствора ЭДТА) забирали 200 мкл крови. Кровь центрифугировали в течение 5 мин при 3000 об/мин и замораживали до проведения анализа при -20 °С. После размораживания к крови добавляли такой же объем 50% ТХУ, инкубировали ночь при 4 °С, центрифугировали (30 мин при 13 000 об/мин, 4 °С). Определение содержания красителя в крови осуществляли фотометрически (при 610 нм) с использованием планшетного фотометра Multiscan FS (Thermo scientific, США) по калибровочным кривым.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением пакетов программ «StatPlus 2010 10.0.1011.0» (AnalystSoft Inc., США), Microsoft Excel 2013 (Microsoft, США). Количественные данные представлены в виде медианы (Me), нижнего квартиля (25%) и верхнего квартиля (75%), максимального и минимального значений. Переменные в независимых группах сравнивались по критерию Манна-Уитни. Различия принимали как статистически достоверные при вероятности ошибки  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Измерение концентрации Evans blue в плазме крови (**рис. 1**) показало, что у крыс, которые подвергались сочетанному воздействию гиперкапнии и гипоксии, концентрация красителя была выше в 7,4 раза по отношению к группе контроля. При этом содержание красителя в плазме крови у животных из контрольной группы было сопоставимым с данными других исследователей [8, 10].

Интегративная оценка флуоресценции Evans blue в ткани головного мозга продемонстрировала, что увеличение оптической плотности относительно контрольных значений произошло только в группе гиперкапнической гипоксии и составило 26% (**рис. 2**).

После расчета индекса проницаемости (**рис. 3**), который более точно характеризует проницаемость/целостность ГЭБ, обнаружилось его существенное снижение в группах, которые подвергались респираторным воздействиям с присутствием гиперкапнического компонента. Так, в группе пермиссивной гиперкапнии индекс проницаемости был ниже в 2 раза ( $p < 0,001$ ),

а в группе гиперкапнической гипоксии почти в 6 раз по сравнению с контрольной группой.

Примечательно то, что гиперкапнический компонент стимулировал поддержание концентрации красителя Evans blue в плазме крови на повышенном уровне даже спустя 24 ч после его внутрибрюшинного введения, в то время как показатели группы нормобарической гипоксии практически не отличались от контрольных значений. При этом, оптическая плотность

красителя, измеренная в ткани головного мозга, также была повышенной у крыс из группы гиперкапнической гипоксии (рис. 4). Данные факты, вероятно, связаны со стимуляцией ангиогенеза при гиперкапнически-гипоксических тренировках [1], а также с влиянием CO<sub>2</sub> и ацидоза на сужение резистивных артериол периферических органов и дилатацию артериол миокарда и мозга [11]. На этом фоне, умеренное повышение содержания красителя в ткани мозга в группе гиперкап-

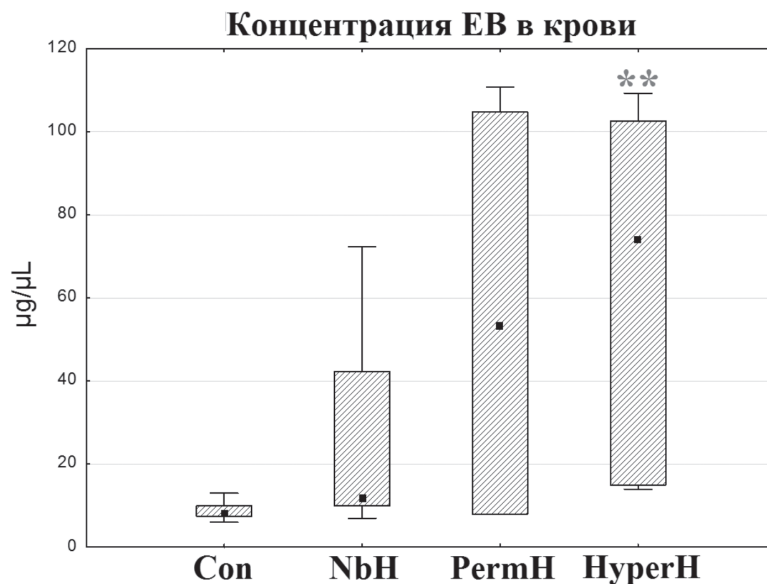


Рис. 1. Концентрация Evans blue в крови, мкг/мл. \*\* –  $p < 0,001$ . Con=контрольная группа; NbH=нормобарическая гипоксия; PermH=пермиссивная гиперкапния; HyperH=гиперкапническая гипоксия.

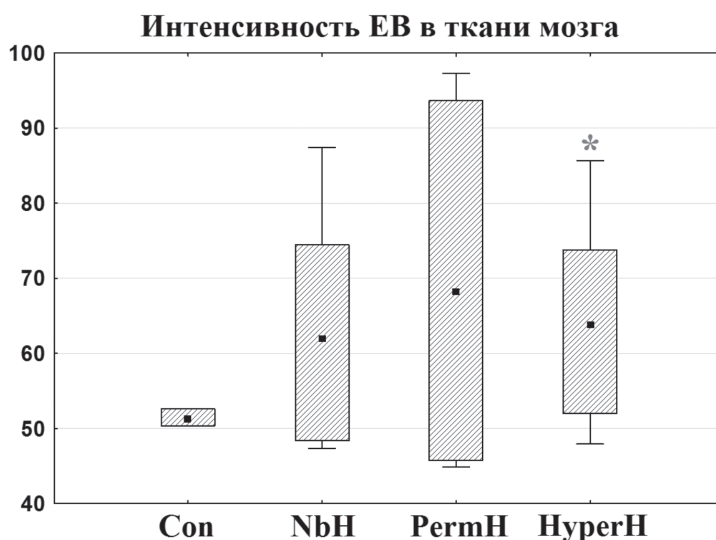
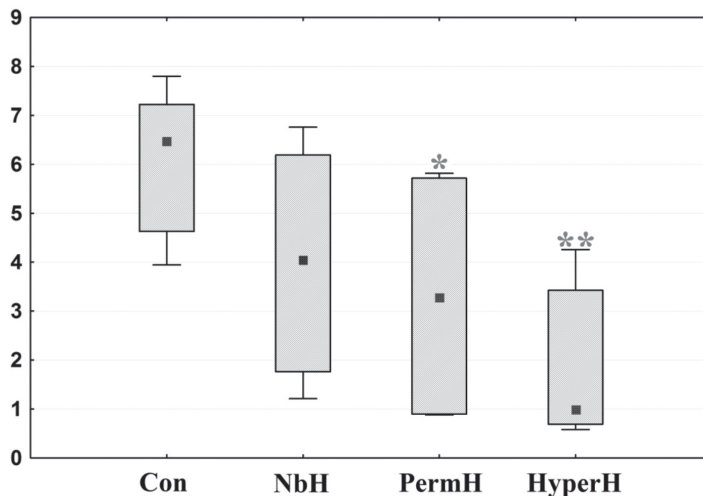
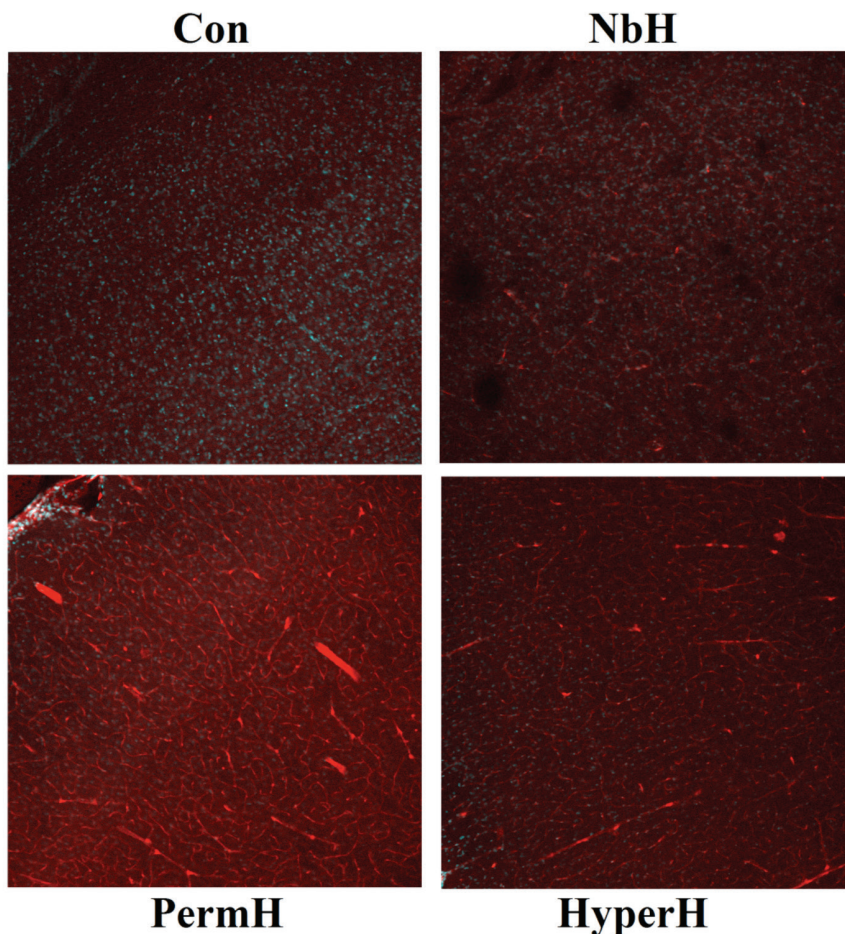


Рис. 2. Оптическая плотность Evans blue в ткани мозга. \* –  $p < 0,05$ ; Con=контрольная группа; NbH=нормобарическая гипоксия; PermH=пермиссивная гиперкапния; HyperH=гиперкапническая гипоксия.





**Рис. 3.** Проницаемость гематоэнцефалического барьера. Индекс проницаемости ГЭБ для Evans blue, выраженный как оптическая плотность красителя в ткани мозга/концентрация красителя в крови. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$ . Con=контрольная группа; NbH=нормобарическая гипоксия; PermH=пермиссивная гиперкапния; HyperH=гиперкапническая гипоксия.



**Рис. 4.** Микрофотографии срезов коры головного мозга крыс. Ув. 250. Конфокальная микроскопия. Синий цвет – DAPI; красный цвет – флуоресценция Evans blue. Con=контрольная группа; NbH=нормобарическая гипоксия; PermH=пермиссивная гиперкапния; HyperH=гиперкапническая гипоксия.

нической гипоксии более объективно рассматривать в контексте индекса проницаемости ГЭБ, который учитывает содержание красителя и в плазме крови и в головном мозге.

Эти результаты свидетельствуют в пользу того, что снижение проницаемости ГЭБ является одним из вероятных механизмов формирования ишемической толерантности головного мозга после интермиттирующего воздействия гиперкапнии (в т. ч. при ее сочетании с гипоксией). В пользу нейропротекторной эффективности этого механизма также выступают результаты W. Yang и соавт., которые демонстрируют положительное влияние 3-часовой пермиссивной гиперкапнии (80 и 100 ммHg) на целостность ГЭБ при травматическом повреждении головного мозга [8].

Вероятными сигнальными путями снижения проницаемости ГЭБ после интермиттирующего воздействия гиперкапнии и гиперкапнической гипоксии могут выступать усиление пролиферации эндотелиальных клеток [12] супрессия аквапорина-4 и ингибирование апоптоза [13].

Снижение проницаемости ГЭБ в результате гипоксического пре кондиционирования в дальнейшем, как правило, оказывает защитный эффект на его целостность в условиях ишемического повреждения [6]. Ряд авторов связывает это с модуляцией белков плотных соединений сфингозинкиназой-2 [7], окклюдина и ZO-1 [8]. Вместе с этим, известно, что гипоксическое пре кондиционирование ингибирует адгезию нейтрофилов к эндотелиальным клеткам [14], а повышение уровня HIF-1 $\alpha$  стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов ГЭБ [3]. Эти факторы также должны благоприятно способствовать функционированию ГЭБ в условиях ишемии.

Важно отметить, что, имеются и данные относительно отрицательного влияния гипоксического пре кондиционирования на целостность ГЭБ. Так, O. Chi и соавт. продемонстрировали, что гипоксическое пре кондиционирование усиливает разрушение ГЭБ посредством VEGF-сигнального пути, что предполагает возможность усугубления отека мозга при церебральной ишемии [15]. Однако, авторы в указанной работе концентрировались на кратковременных (1 ч) вазогенных эффектах гипоксического пре кондиционирования и их влияния на проницаемость ГЭБ, отождествляя их с характеристиками его целостности.

Учитывая, что сочетанное воздействие интермиттирующей гиперкапнии и гипоксии сформировало наименьший уровень проницаемости ГЭБ, можно предположить, что оба эти компонента оказывают влияние на этот нейропротекторный механизм, активируя разные сигнальные пути.

## Литература (п.п. 1; 2; 4-10; 13-15 см. References)

3. Кувачева Н.В., Моргун А.В., Хиляжева Е.Д., Бойцова Е.Б., Рузаева В.А., Шуваев А.Н. и др. Особенности пролиферации клеток гематоэнцефалического барьера при подавлении активности HIF-1 in vitro. *Сибирское медицинское обозрение*. 2016; 98(2): 51-6.
11. Куликов В.П., Кузнецова Д.В., Заря А.Н. Цереброваскулярная и кардиоваскулярная CO<sub>2</sub>-реактивность в патогенезе артериальной гипертензии. *Артериальная Гипертензия*. 2017; 23(5): 433-46.
12. Трегуб П.П., Моргун А.В., Осипова Е.Д., Куликов В.П., Малиновская Н.А., Кузовков Д.А. Гиперкапния и гипоксия усиливают пролиферацию астроцитов и нейронов in vitro. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020; 169(6): 695-9.

## References

1. Tregub P., Kulikov V., Motin Y., Bepalov A., Osipov I. Combined exposure to hypercapnia and hypoxia provides its maximum neuroprotective effect during focal ischemic injury in the brain. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2015; 24(2): 381-7.
2. Latour L.L., Kang D.W., Ezzeddine M.A., Chalela J.A., Warach S. Early blood-brain barrier disruption in human focal brain ischemia. *Ann Neurol*. 2004; 56: 468-77.
3. Kuvacheva N.V., Morgun A.V., Khilazheva E.D., Boytsova E.B., Ruzaeva V.A., Shuvaev A.N., et al. Features of proliferation of blood-brain barrier cells upon suppression of HIF-1 activity in vitro. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2016; 98(2): 51-6. (in Russian)
4. Masada T., Hua Y., Xi G., Ennis S.R., Keep R.F. Attenuation of ischemic brain edema and cerebrovascular injury after ischemic preconditioning in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001; 21: 22-33.
5. Zhang F.Y., Chen X.C., Ren H.M., Bao W.M. Effects of ischemic preconditioning on blood-brain barrier permeability and MMP-9 expression of ischemic brain. *Neurol Res.* 2006; 28: 21-4.
6. Obrenovitch T.P. Molecular Physiology of Preconditioning-Induced Brain Tolerance to Ischemia. *Physiol Rev.* 2008; 88: 211-47.
7. Wacker B.K., Freie A.B., Perfater J.L., Gidday J.M. Junctional protein regulation by sphingosine kinase 2 contributes to blood-brain barrier protection in hypoxic preconditioning-induced cerebral ischemic tolerance. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012; 32(6): 1014-23.
8. Yang W., Wang Q., Chi, L., Wang Y.-Z., Cao H.-L., Li W.-Z. Therapeutic hypercapnia reduces blood-brain barrier damage possibly via protein kinase C $\epsilon$  in rats with lateral fluid percussion injury. *J Neuroinflamm.* 2019; 16: 36.
9. Manaenko A., Chen H., Kammer J., Zhang J.H., Tang J. Comparison Evans Blue Injection Routes: Intravenous vs. Intraperitoneal, for Measurement of Blood-Brain Barrier in a Mice Hemorrhage Model. *J Neurosci Methods.* 2011; 195(2): 206-10.
10. Xu Y., He Q., Wang M., Wang X., Gong F., Baic L., et al. Quantifying blood-brain-barrier leakage using a combination of evans blue and high molecular weight FITC-Dextran. *J Neurosci Methods.* 2019; 325: 108349.
11. Kulikov V.P., Kuznecova D.V., Zarja A.N. Cardiovascular and cerebrovascular CO<sub>2</sub>-reactivity in the pathogenesis of hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya*. 2017; 23(5): 433-6. (in Russian)
12. Tregub P.P., Morgun A.V., Osipova E.D., Kulikov V.P., Malinovskaya N.A., Kuzovkov D.A. Hypercapnia and hypoxia enhance the proliferation of astrocytes and neurons in vitro. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2020; 169(6): 695-9. (in Russian)

13. Yang W., Zhang X., Wang N., Tan J., Fang X., Wang Q., et al. Effects of acute systemic hypoxia and hypercapnia on brain damage in a rat model of hypoxia-ischemia. *PLoS One*. 2016; 11: e0167359.
14. Zhou S.G., Lei X.Y., Liao D.F. Effects of hypoxic preconditioning on the adhesion of neutrophils to vascular endothelial cells induced by hypoxia/reoxygenation. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2003; 15: 159–62.
15. Chi O.Z., Mellender S.J., Barsoum S., Liu X., Weiss H.R. Hypoxic Preconditioning Increases Blood-Brain Barrier Disruption in the Early Stages of Cerebral Ischemia. *Curr Neurovasc Res*. 2017; 14(1): 26-31.

**Сведения об авторах:**

**Трегуб Павел Павлович**, канд. мед. наук, заместитель директора по науке ООО «Алтайский медицинский институт последипломного образования»; науч. сотр. ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, e-mail: pfiza\_asmu@mail.ru;

**Малиновская Наталия Александровна**, доктор мед. наук, доцент, науч. сотр. ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, e-mail: malinovskaya-na@mail.ru;

**Куликов Владимир Павлович**, доктор мед. наук, проф., директор ООО «Алтайский медицинский институт последипломного образования», e-mail: kulikov57@mail.ru;

**Кузовков Дмитрий Андреевич**, клинический ординатор ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, e-mail: 79833749139k@gmail.com