

М.О. Самойлов, Е.А. Рыбникова, А.В. Чурилова

Сигнальные молекулярные и гормональные механизмы формирования протективных эффектов гипоксического preconditionирования

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6

В обзоре представлены результаты многолетних исследований авторов и данные литературы, касающиеся одного из недостаточно изученных вопросов актуальной проблемы индуцированной толерантности мозга к повреждающим воздействиям — «предупредительной» сигнальной функции гипоксического preconditionирования, молекулярных и гормональных механизмов, лежащих в основе формирования его протективных эффектов. Гипоксическое preconditionирование умеренной гипобарической гипоксией в определенном режиме мобилизует эволюционно приобретенные генетически детерминированные защитные механизмы нейронов мозга и организма в целом путем активации многочисленных внутриклеточных компонентов сигнальной трансдукции, а также гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы. Каскадные механизмы внутриклеточной сигнализации, включающие рецепторный аппарат, дыхательную цепь митохондрий, ключевые внутриклеточные регуляторные системы, ранние гены, семейства индуцибельных и активационных транскрипционных факторов, последовательно вовлекаются в развитие процессов инициации, индукции и экспрессии гипоксической толерантности. Существенное значение для эффективной активации протективных сигнальных механизмов имеет выбор оптимального режима гипоксического preconditionирования.

Ключевые слова: гипоксическое preconditionирование, нейрональные механизмы толерантности к гипоксии, сигнальная трансдукция, транскрипционные факторы, гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальная система

M.O. Samoilov, E.A. Rybnikova, A.V. Churilova

Signal molecular and hormonal mechanisms of formation of the hypoxic preconditioning protective effects

Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, 6, Makarova str., St.Petersburg, 199034, Russia

In the review, results of the long-standing authors' studies and literature data concerning one of the underresearched aspects of actual problem of induced brain tolerance to injurious factors — «preventive» signal function of the hypoxic preconditioning, as well as molecular and hormonal mechanisms underlying its protective effects are presented. Hypoxic preconditioning by using of mild hypobaric hypoxia in special mode mobilizes evolutionary acquired genome determined defense mechanisms of brain neurons and whole organism. This process involves an activation of multiple intracellular components, as well as hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Cascade mechanisms of intracellular signaling including receptors, mitochondrial respiratory chain, key intracellular regulatory systems, early genes, superfamilies of the inducible and activation transcription factors are sequentially engaged in the processes of initiation, induction and expression of hypoxic tolerance. The determination of optimal modes of hypoxic preconditioning appears to be of significant importance to assure the effective activation of protective signal mechanisms.

Key words: hypoxic preconditioning, neuronal mechanisms of tolerance to hypoxia, signal transduction, transcription factors, hypothalamic-pituitary-adrenal axis

Одной из центральных проблем биологии и медицины является выяснение физиологических механизмов влияния внешней среды на организм, особенно при действии неблагоприятных повреждающих факторов. Решение этой проблемы имеет важное теоретическое и практическое значение для раскрытия механизмов при-

способительных реакций и изыскания эффективных способов повышения резистентности организма.

Существенный вклад в разработку проблемы физиологических механизмов взаимодействия нервной системы и организма в целом со средой внесли отечественные ученые И.М. Сеченов и И.П. Павлов. В работе «Физиология нервных центров» 1891 г. И.М. Сеченов писал: «...нервная система не может работать иначе как за счет внешних сил и деятельности ее должны быть направлены к тому, чтобы поддерживать индивидуальную жизнь, т.е. сохранять на-

Для корреспонденции: Самойлов Михаил Олегович, д-р мед. наук, проф., зам. дир. ФГБУН ИФ им. И.П. Павлова РАН. E-mail: samoilov@pavlov.infran.ru

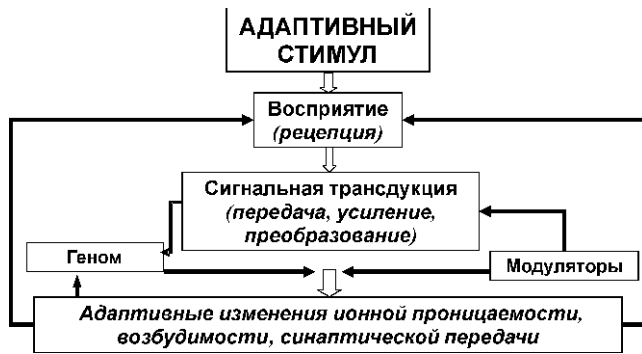


Рис. 1. Универсальный принцип формирования адаптивных реакций мозга на клеточном уровне [6]

перекор разрушающим влияниям анатомическую и физиологическую цельность тела». В изданном в США сборнике «Proceedings and Papers» (1930 г.) И.П. Павлов отмечал: «Деятельность нервной системы направляется, с одной стороны, на объединение, интеграцию работы всех частей организма, с другой — на связь организма с окружающей средой, на уравнивание системы организма с внешними условиями». «Уравнивание» И.П. Павлов понимал как постоянно идущий процесс приспособления организма к меняющимся условиям существования. Центральное место в формировании различного вида приспособительных реакций организма к факторам среды занимает процесс восприятия и трансдукции какого-либо адаптивного или, по И.П. Павлову, «предупредительного» сигнала (рис. 1).

По представлениям ученика И.П. Павлова П.К. Анохина, принцип «сигнализации», или «предупредительной деятельности» лежит в основе феномена опережающего отражения действительности — универсального явления жизни, который позволяет «предвосхитить ход будущих событий в целях наилучшего приспособления к окружающей среде» [1]. Согласно современным представлениям, процесс приспособления к возможному повреждающему воздействию в нервной системе может проявляться следующим образом: адаптивный стимул («предупредительный» сигнал — в частности, умеренные экстраемальные или стрессорные воздействия) индуцирует пластические перестройки элементов нервной системы (нейронов, синапсов, глии). В основе этих перестроек лежит процессинг опережающего отражения действительности, подготавливающего клетки мозга к возможному повреждающему воздействию — индукция эволюционно-приобретенных, генетически детерминированных защитных механизмов. В результате происходит репрограммирование механизмов гибели/выживания клеток мозга, обуславливающих нейрорепрограммирование при действии повреждающих факторов.

Благодаря достижениям в области молекулярной нейробиологии расшифрованы базисные каскадные механизмы формирования приспособительных реакций нейронов мозга в ответ на адаптивный стимул [6] (рис. 2).

Одним из видов широкого класса адаптивной «предупредительной сигнализации», индуцирующей



Рис. 2. Блок-схема базисных молекулярных механизмов формирования приспособительных реакций нейронов мозга в ответ на адаптивный стимул [6]

приобретение новых навыков (ассоциативное, неассоциативное обучение, приспособление к экстремальным воздействиям), является так называемое прекодиционирующее воздействие. Термин «прекодиционирование» введен в экспериментальную практику в конце прошлого столетия. В 90-е годы прошлого столетия был обнаружен и частично расшифрован феномен ишемической/гипоксической толерантности мозга (повышения резистентности нейронов), вызываемой умеренными прекодиционирующими гипоксическими/ишемическими воздействиями [6, 8, 21, 24, 25, 28, 30].

Нейропротективные эффекты гипоксического прекодиционирования были выявлены в наших комплексных исследованиях, выполненных с использованием различных экспериментальных моделей (предъявление асфиксии *in vivo* кошкам, аноксии — переживающим срезам коры мозга *in vitro*, гипобарической гипоксии — крысам) [обзоры: 6, 8, 38, 13]. В частности, обнаружено, что прекодиционирование кратковременной асфиксией/аноксией протектирует индуцируемые повреждающей долговременной асфиксией/аноксией нарушения генерации фокальных потенциалов, активности кальциевой, фосфоинозитидной регуляторных систем (подавление гиперактивности). Прекодиционирование умеренной гипобарической гипоксией предотвращает структурные (гибель нейронов гиппокампа, новой коры) и функциональные повреждения на поведенческом уровне (нарушения обучения, памяти и др.), вызываемые тяжелой гипобарической гипоксией. Наряду с этим оказалось, что прекодиционирование гипобарической гипоксией существенно корректирует постстрессовые гормональные нарушения, а также психогенные расстройства в виде тревожно-депрессивных состояний [37]. С использованием молекулярно-биологических методов установлено, что гипоксическое прекодиционирование в определенном режиме модифицирует экспрессию факторов регуляции процессов выживания/гибели клеток, таких, как ранние гены *zif268*, *c-fos* и их продукты [3, 9, 34, 35], пептидные антиоксиданты [10, 14, 50, 51], факторы-регуляторы апоптоза (семейства генов *bcl-2* Bcl-2, Bcl-xL, Bax [12, 36], митоген-активируемых протеинкиназ [43]).

Нами установлено, что трехкратно прекодиционирование умеренной гипоксией крыс (давление в барокамере — 360 мм рт. ст., по 2 ч через сутки) снижает долю гибнущих в условиях тяжелой гипоксии животных с 50 до 15%, т.е. гипоксическое прекодиционирование способствует активации базисных адаптивных процессов, в частности, связанных с функцией гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГГАС). Последняя, как известно, обеспечивает мобилизацию защитных механизмов ор-

ганизма для формирования адаптивных реакций при действии стрессорных факторов [44]. Действительно, в наших исследованиях [4, 38] трехкратное прекодиционирование повышало по сравнению с контролем базальный уровень кортикостерона (основного глюкокортикоидного гормона у грызунов) и усиливало стрессореактивность ГГАС на иммобилизационный стресс с нормальным запуском механизмов регуляции по принципу отрицательной обратной связи (рис. 3, А, Б). Следует отметить, что однократное прекодиционирование оказывало незначительное влияние на активность и стрессореактивность ГГАС (рис. 3). При этом у данной группы животных показатель смертности в ответ на тяжелую гипоксию практически не отличался от непрекодиционированных крыс. Следовательно, одним из важнейших сигнальных механизмов, индуцируемых эффективным (трехкратным) прекодиционированием является активация ГГАС.

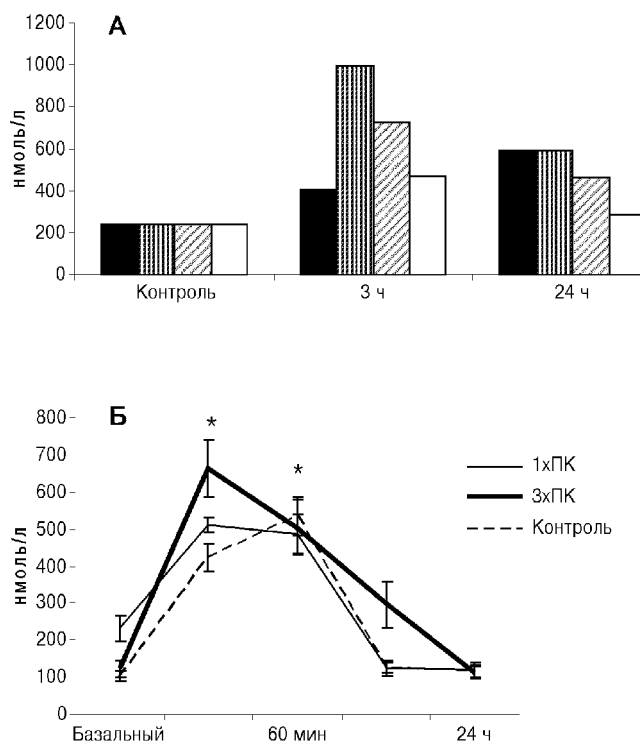


Рис. 3. Динамика функциональной активности (А) и стрессореактивности (Б) ГГАС (по уровню содержания в плазме крови кортикостерона) при предъявлении различных режимов гипобарического прекодиционирования.

А — черные столбики — тяжелая гипоксия; вертикальная штриховка — трехкратно прекодиционированная тяжелая гипоксия; косая штриховка — трехкратное прекодиционирование; белые столбики — однократное прекодиционирование;

Б — 1xПК — однократное прекодиционирование; 3xПК — трехкратное прекодиционирование. Стрессореактивность определялась через 24 ч после последнего сеанса прекодиционирования.

К центральным вопросам рассматриваемой проблемы относится расшифровка молекулярных механизмов нейрональной сигнальной трансдукции, обеспечивающих формирование протективных эффектов гипоксического прекодиционирования. На рис. 2 представлена схема базисных внутриклеточных молекулярных каскадных механизмов сигнальной трансдукции, лежащих в основе адаптивных реакций нейронов мозга. Анализ результатов проводимых в последние два десятилетия исследований молекулярных нейрональных событий, вызываемых гипоксическим/ишемическим прекодиционированием, подтверждает их идентичность представленным на схеме. Согласно современным представлениям, процесс формирования протективных эффектов гипоксического/ишемического прекодиционирования включает две стадии (фазы): раннюю (индукция толерантности) и позднюю (экспрессию толерантности) [11, 22, 46, 48, 49]. В фазу индукции толерантности в первые часы включаются быстро индуцируемые механизмы активации протеинкиназ, протеаз, посттрансляционной модификации белков ионных каналов, рецепторов, редокс-чувствительных протеинов, возможно, временной экспрессии ранних генов. В фазу экспрессии толерантности (24 ч и более) развиваются отсроченные геном-зависимые механизмы, обеспечивающие процессы долговременной пластичности и выживания нейронов.

Учитывая данные Л.Д. Лукьяновой с соавторами [2, 26] и наших исследований [5, 6] целесообразно выделять начальную стадию (фазу) инициации механизмов гипоксической толерантности или срочной адаптации, которая проявляется в первые минуты после предъявления умеренного гипоксического воздействия. Эта стадия, очевидно, связана с запуском нескольких сигнальных молекулярных процессов. В частности, к ним относится ремоделирование регуляторной функции дыхательной цепи митохондрий, направленное на активацию митохондриального ферментного комплекса II, а также быстрая временная активация гипоксия-индуцибельного фактора (HIF-1 α) [2, 26]. К сигнальным механизмам, индуцирующим развитие последующих стадий гипоксической толерантности мозга, следует отнести срочные изменения внутриклеточного редокс-состояния нейронов в сторону увеличения восстановительных эквивалентов и, вероятно, связанное с этим уменьшение содержания кальция, опосредованное внутриклеточными гидрофобными компонентами [5, 6].

Фаза индукции гипоксической толерантности в значительной мере обусловлена модификацией процессов внутриклеточной сигнальной трансдукции, связанных с умеренной активацией глутаматергической, кальциевой, фосфоинозитидной, цАМФ регу-

ляторных систем [6, 8, 45], сукцинат-опосредуемых сигнальных путей [26], а также, очевидно, изменениями активности про- и антиоксидативных систем [19, 31, 32]. Результатом этих событий является протеинкиназо-, протеазо-зависимая быстрая модификация белков ионных каналов, рецепторов, редокс-чувствительных протеинов, так и индукция фазы экспрессии гипоксической толерантности [11, 13]. Какие сигнальные механизмы лежат в основе трансформации фазы индукции в фазу экспрессии толерантности, индуцируемой гипоксическим прекодиционированием?

Как уже отмечалось, отсроченная стадия формирования протективных эффектов гипоксического прекодиционирования обусловлена экспрессией про-адаптивных генов и их продуктов-белков, обеспечивающих внутриклеточные пластические перестройки, направленные на сохранение жизнедеятельности (структурной целостности, функциональной активности) нейронов мозга. Основная роль в процессе экспрессии таких про-адаптивных генов принадлежит сигнальным молекулам, так называемым третичным мессенджерам [29] — транскрипционным факторам, которые после перемещения из цитозоля в ядро регулируют активность промоторов, энхансеров генов-мишеней. Транскрипционные факторы активируются компонентами кальциевой, фосфоинозитидной, цАМФ и прооксидативной внутриклеточными регуляторными системами, что происходит, как указывалось выше, при развитии стадии индукции гипоксической толерантности.

К ключевым компонентам активации генов позднего действия, продукты которых участвуют в механизмах нейрональной пластичности и выживаемости клеток относятся индуцибельные (c-Fos, NGFI-A, NIF-1) и активационные (pCREB, NF- κ B) транскрипционные факторы. Индуцибельные транскрипционные факторы — продукты ранних генов, экспрессия которых обусловлена опосредованной внутриклеточными сигнальными каскадами ремодулирующей энзимов хроматина и модификацией гистонов, а также взаимодействием с активационными транскрипционными факторами [29, 47]. Активация NIF-1 α происходит за счет гипоксия-зависимой инактивации пролил-гидроксилазных реакций [20] и связана также с действием NF- κ B, NGFI-A, MAP/ERK. Активационные транскрипционные факторы (CREB, NF- κ B) активируются путем фосфорилирования, а также факторами клеточного стресса (цитокинами, АФК, Ca²⁺) [23, 27, 32]. Следует отметить, что до сих пор имеются лишь разрозненные несистематизированные данные о характере вовлечения различных транскрипционных факторов в механизмы формирования фазы экспрессии гипоксической толерантности мозга. Нами проведено комплексное исследование

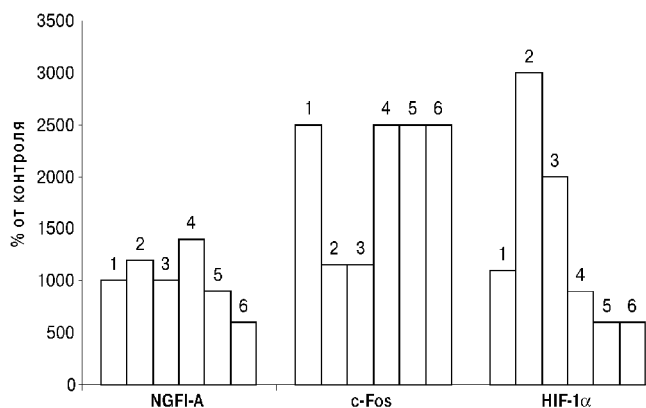


Рис. 4. Изменения уровней нейрональной экспрессии индуцибельных транскрипционных факторов NGFI-A, c-Fos, HIF-1α (% к контролю, по вертикали) в гиппокампе и неокортексе через 24 ч после трехкратного гипоксического прекодиционирования. Контроль принят за 100%. Все изменения относительно контроля достоверны ($p < 0,05$). Области гиппокампа: 1 – CA1; 2 – CA3; 3 – CA4; 4 – зубчатая извилина; 5 – неокортекс II слой; 6 – неокортекс V слой

характера экспрессии указанных ключевых индуцибельных и активационных транскрипционных факторов в нейронах гиппокампа и новой коры в ответ на прекодиционирующие воздействия умеренной гипобарической гипоксией. С этой целью использован количественный иммуноцитохимический метод с компьютерной системы автоматического анализа изображения, который позволяет не только выявлять иммунопозитивные к определенным транскрипционным факторам клетки, но и оценивать степень их экспрессии.

Обнаружено, что трехкратное прекодиционирование индуцирует устойчивую (до 24 ч после последнего сеанса) нейрональную гиперэкспрессию как индуцибельных (c-Fos, NGFI-A, HIF-1α), так и активационных (pCREB, NF-κB) транскрипционных факторов во фронто-париетальном неокортексе и в различных областях гиппокампа (CA1, CA2, CA4, DG) [7, 15, 39, 40]. Выявлены некоторые особенности экспрессии различных семейств транскрипционных факторов, характерные для неокортекса и различных областей гиппокампа. На рис. 4 демонстрируются эти особенности экспрессии NGFI-A, c-Fos, HIF-1α. Обращает на себя внимание тот факт, что, несмотря на различные уровни экспрессии транскрипционных факторов, во всех исследуемых образованиях мозга происходит их «перекрестная» кооперативная активация. Полученные в последнее время результаты свидетельствуют о том, что индукция экспрессии транскрипционных факторов зависит от режима прекодиционирующих воздействий. Так, в частности, выраженная нейрональная гиперэкспрессия pCREB и NF-κB65 в неокортексе выявляется после трех-, но не одно- и шестикратных сеансов прекодиционирования (рис. 5, А,Б). Согласно нашим данным, в от-

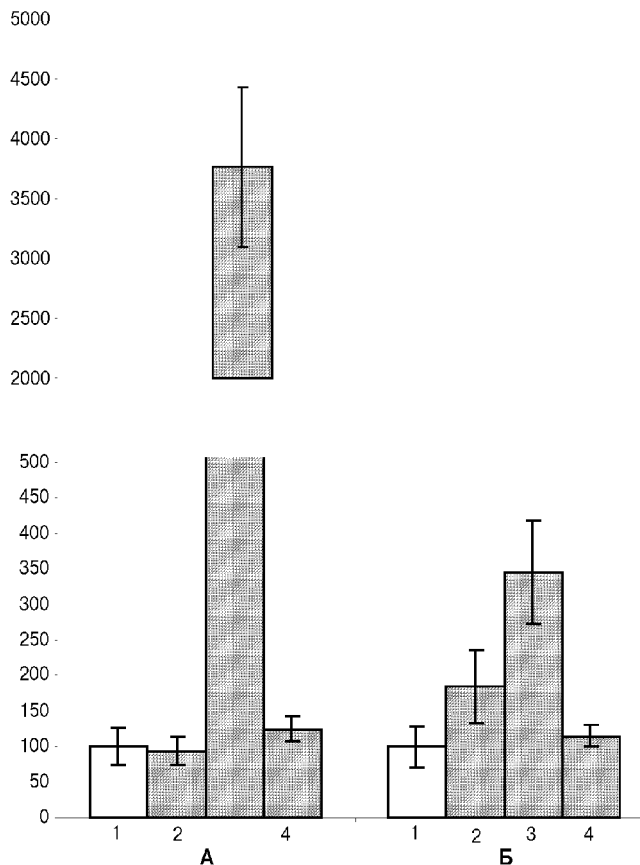


Рис. 5. Уровни нейрональной экспрессии активационных транскрипционных факторов pCREB (А) и NF-κB65 (Б) (% по вертикали) в неокортексе через 24 ч после одно-, трех-, шестикратных прекодиционирующих воздействий. 1 – контроль; 2, 3, 4 – 1-, 3-, 6-кратные воздействия соответственно

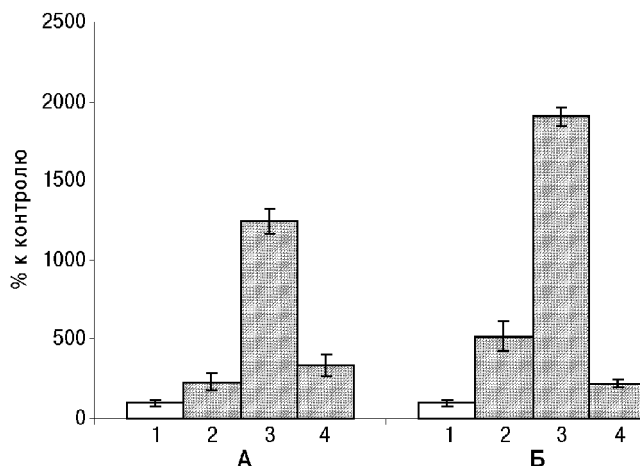


Рис. 6. Уровни нейрональной экспрессии глюкокортикоидных (А) и минералокортикоидных (Б) рецепторов (% по вертикали) в неокортексе через 24 ч после одно-, трех- и шестикратных прекодиционирующих воздействий. Обозначения те же что на рис. 5

личие от трехкратного, одно- и шестикратное прекондиционирующие воздействия не предотвращают развития структурно-функциональных нарушений, вызываемых тяжелой гипоксией. Как известно, мишенями транскрипционных факторов NGF1-A, c-Fos, HIF-1 α , pCREB и NF- κ B являются гены, продуцирующие проадаптивные белки, в частности, нейротрофины, пептидные антиоксиданты, антиапоптотические белки семейства bcl-2, семейства стресс-белков HSP, эритропоэтин и другие, вовлекаемые в процессы нейропластичности и выживания клеток при повреждающих воздействиях. Очевидно, именно индуцируемая трехкратным гипоксическим прекондиционированием кооперативная активация в гиппокампе и неокортексе указанных транскрипционных факторов («предупредительная сигнализация» на уровне генома), способствующая наиболее эффективной экспрессии проадаптивных белков, имеет важное значение для предупреждения структурно-функциональных нарушений, вызываемых повреждающими воздействиями.

Несомненный интерес представляют результаты наших исследований, касающиеся влияния гипоксического прекондиционирования на характер экспрессии транскрипционных факторов — гормональных (кортикостероидных) рецепторов. Представления о функциях минерало- и глюкокортикоидных рецепторов в различных образованиях мозга в последнее время существенно расширились. Наряду с тем, что этим рецепторам принадлежит важная роль в регуляции активности ГГАС и адаптивных процессах, установлено их вовлечение в процессы гибели/выживания нейронов, обучения и памяти [16, 17, 18, 33, 41, 42]. Согласно результатам наших исследований, трехкратное прекондиционирующее воздействие оказывает существенное влияние на экспрессию кортикостероидных рецепторов в дозальном и вентральном гиппокампе и неокортексе крыс [41]. Одно- и шестикратное прекондиционирующие воздействия проявляют такой эффект в значительно меньшей степени. На рис. 6, А и Б в качестве примера демонстрируется сравнительный эффект влияния различных режимов прекондиционирования на экспрессию глюко- и минералокортикоидных рецепторов — транскрипционных факторов, в нейронах неокортекса.

Подводя итог вышеизложенному, следует заключить, что гипоксическое прекондиционирование в определенном режиме являясь разновидностью «предупредительной» сигнализации, мобилизует эволюционно приобретенные генетически детерминированные защитные механизмы нейронов мозга и организма в целом, повышая их резистентность путем активации многочисленных внутриклеточных компонентов сигнальной трансдукции, а также гипоталамо-гипо-

физарно-адренкортикальной системы. Каскадные механизмы внутриклеточной сигнализации, включающие рецепторный аппарат, дыхательную цепь митохондрий, ключевые внутриклеточные регуляторные системы, ранние гены, семейства индуцибельных и активационных транскрипционных факторов, последовательно вовлекаются в развитие процессов инициации, индукции и экспрессии гипоксической толерантности. Важное значение для эффективной индукции протективных сигнальных молекулярных и гормональных механизмов имеет выбор оптимального режима гипоксического прекондиционирования.

Работа поддержана грантами РФФИ №11-04-00677 и 10-04-00371.

Список литературы

1. **Анохин П.К.** Биология и нейрофизиология условного рефлекса. — М.: Медицина, 1968.
2. **Лукьянова Л.Д.** Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2011. — Т. 1. — С. 2—18.
3. **Рыбникова Е.А., Хожай Л.И., Тюлькова Е.И.** и др. Влияние гипобарической гипоксии на экспрессию белков ранних генов и структурные изменения нейронов мозга: корректирующий эффект прекондиционирования // Морфология. — 2004. — Т. 125, 2. — С. 10—15.
4. **Рыбникова Е.А., Миронова В.И., Пивина С.Г.** и др. Гормональные механизмы нейропротективных эффектов гипоксического прекондиционирования у крыс — Доклады РАН. — 2008. — Т. 421, 5. — С. 239—240.
5. **Самойлов М.О.** Реакции нейронов мозга на гипоксию. — Л.: Наука, 1985. — 190 с.
6. **Самойлов М.О.** Мозг и адаптация. Молекулярно-клеточные механизмы. — СПб.: ИНФ РАН, 1999. — 272 с.
7. **Самойлов М.О.** Механизмы формирования толерантности мозга к повреждающим воздействиям, индуцируемые гипоксическим прекондиционированием // Гипоксическое, ишемическое прекондиционирование мозга: Материалы Российско-Польского рабочего симпозиума. — СПб., 2008. — С. 51—55.
8. **Самойлов М.О., Лазаревич Е.В., Семенов Д.Г.** и др. Адаптивные эффекты прекондиционирования нейронов мозга // Физиол. журн. им. Сеченова. — 2001. — Т. 87, 6. — С. 714—729.
9. **Самойлов М.О., Рыбникова Е.А., Тюлькова Е.И.** и др. Влияние гипобарической гипоксии на поведенческие реакции и экспрессию ранних генов в мозге крыс: корректирующий эффект прекондиционирующего воздействия // Доклады АН. — 2001. — Т. 381, 1. — С. 513—515.
10. **Самойлов М.О., Рыбникова Е.А., Тюлькова Е.И.** и др. Митохондриальные антиоксиданты тиоредоксин-2 и Mn-супероксиддисмутаза вовлекаются в механизмы гипоксической толерантности мозга // Доклады АН. — 2002. — Т. 387, 3. — С. 498—500.
11. **Самойлов М.О., Семенов Д.Г., Тюлькова Е.И.** и др. Молекулярные механизмы кратко- и долговременных эффектов гипоксического прекондиционирования // Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологиче-

ские и медицинские аспекты: Коллективная монография / Отв. ред. Л.Д. Лукьянова, И.Б. Ушаков. — М.: Искожи, 2003. — С. 96—111.

12. *Самойлов М.О., Ситник Н.А., Рыбникова Е.А.* и др. Особенности экспрессии про- и антиапоптотических белков Вах и Bcl-2 в нейронах мозга крыс в ответ на тяжелую гипобарическую гипоксию: корректирующий эффект гипоксического preconditionирования // Доклады АН. — 2005. — Т. 402, 4. — С. 176—178.

13. *Самойлов М.О., Рыбникова Е.А.* Молекулярно-клеточные и гормональные механизмы индуцированной толерантности мозга к экстремальным факторам среды // Росс. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. — 2012.

14. *Строев С.А., Самойлов М.О.* Эндогенные антиоксиданты. — СПб.: ИНФ РАН, 2006. — 145 с.

15. *Чурилова А.В., Рыбникова Е.А., Глущенко Т.С.* и др. Влияние умеренной гипобарической гипоксии в режиме preconditionирования на экспрессию транскрипционных факторов pCREB и NF-κB в гиппокампе мозга крыс до и после тяжелой гипоксии // Морфология. — 2009. — Т. 136, 6. — С. 38—42.

16. *Almeida O., Conde G., Crochmore C.* et al. Subtle shifts in the ratio between pro- and antiapoptotic molecules after activation of corticosteroid receptors decide neuronal fate // FASEB J. — 2000. — Vol. 14. — P. 79—790.

17. *De Kloet E.R., Vreugdenhil E., Oitzl M.S., Joels M.* Brain corticosteroid receptor balance in health and disease // Endocr. Rev. — 1998. — Vol. 19, 3. — P. 269—301.

18. *De Kloet E.R., Joels M., Holsboer F.* Stress and the brain: from adaptation to disease // Nature Rev. Neurosci. — 2005. — Vol. 6. — P. 463—475.

19. *Furuichi T., Liu W., Shi H.* et al. Generation of hydrogen peroxide during brief oxygen-glucose deprivation induces preconditioning neuronal protection in primary cultured neurons // J. Neurosci. Res. — 2005. — Vol. 79, 6. — P. 816—824.

20. *Kallio P.S., Wilson W.J., O'Brein S.* et al. Regulation of the hypoxia-inducible transcription factor 1α by the ubiquitin-proteasome pathway // J. Biol. Chem. — 1999. — Vol. 274. — P. 6519—6525.

21. *Kirino T, Tsujita Y, Tamura A.* Induced tolerance to ischemia in gerbil hippocampal neurons // J. Cereb. Blood Flow Metab. — 1991. — Vol. 11, 2. — P. 299—307.

22. *Kirino T.* Ischemic tolerance // J. Cereb. Blood Flow Metab. — 2002. — Vol. 22. — P. 1283—1296.

23. *Kitagawa K.* CREB and cAMP response element-mediated gene expression in the ischemic brain // FEBS J. — 2007. — Vol. 274. — P. 3210—3217.

24. *Kitagawa K., Matsumoto M., Tagaya M.* et al. «Ischemic tolerance» phenomenon found in the brain // Brain Res. — 1990. — Vol. 528. — P. 21—24.

25. *Liu Y., Kato H., Nakata N., Kogure K.* Temporal profile of heat shock protein 70 synthesis in ischemic tolerance induced by preconditioning ischemia in rat hippocampus // Neuroscience. — 1993. — Vol. 56, 4. — P. 921—927.

26. *Lukyanova L.D., Germanova E.L., Kirova Yu.I.* The Signal Function of Succinate and Free Radicals in Mechanisms of Preconditioning and Long-term Adaptation to Hypoxia // Adaptation Biology and Medicine. Vol. 6: Cell Adaptations and Challenges / Editors: P. Wang, C.-H. Kuo, N. Takeda, P.K. Singal. — Narosa Publishing House Pvt. Ltd., New Delhi, India. 2011. — P. 251—277.

27. *Mattson M.P., Culmsee C., Yu Z., Camandola S.* Roles of nuclear factor kappaB in neuronal survival and plasticity // J. Neurochem. — 2000. — Vol. 74. — P. 443—456.

28. *Miyashita K., Abe H., Nakajima T.* et al. Induction of ischaemic tolerance in gerbil hippocampus by pretreatment

with focal ischaemia // Neuroreport. — 1994. — Vol. 6, 1. — P. 46—48.

29. *Morgan J.I., Curran T.* Stimulus-transcription coupling in the nervous system: involvement of the inducible proto-oncogenes fos and jun // Annu. Rev. Neurosci. — 1991. — Vol. 14. — P. 421—451.

30. *Obrenovitch T.P.* Molecular physiology of preconditioning-induced brain tolerance to ischemia // Physiol. Rev. — 2008. — Vol. 88. — P. 211—247.

31. *Perez-Pinzon M.A., Dave K.R., Raval A.P.* Role of reactive oxygen species and protein kinase C in ischemic tolerance in the brain // Antioxid. Redox. Signal. — 2005. — Vol. 7, 9—10. — P. 1150—1157.

32. *Ravati A., Ahlemeyer B., Becker A., Kriegstein J.* Preconditioning-induced neuroprotection is mediated by reactive oxygen species // Brain Res. — 2000. — Vol. 866. — P. 23—32.

33. *Rogalska J.* Mineralocorticoid and Glucocorticoid Receptors in Hippocampus: Their Impact on Neurons Survival and Behavioral Impairment After Neonatal Brain Injury // Vitamins and Hormones. — 2010. — Vol. 82. — P. 392—419.

34. *Rybnikova E., Tulkova E., Pelto-Huikko M., Samoilov M.* Mild preconditioning hypoxia modifies NGFI-A mRNA expression in the rat brain induced by severe hypoxia // Neuroscience Letters. — 2002. — Vol. 329, 1. — P. 49—52.

35. *Rybnikova E., Vataeva L., Tyulkova E.* et al. Preconditioning prevents impairment of passive avoidance learning and suppression of brain NGFI-A expression induced by severe hypoxia // Beh. Brain. Res. — 2005. — Vol. 160, 1. — P. 107—114.

36. *Rybnikova E., Sitnik N., Gluschenko T.* et al. The preconditioning modified neuronal expression of apoptosis-related proteins of Bcl-2 superfamily following severe hypobaric hypoxia in rats // Brain Res. — 2006. — Vol. 1089, 1. — P. 195—202.

37. *Rybnikova E., Mironova V., Pivina S.* et al. Antidepressant-like effects of mild hypoxia preconditioning in the learned helplessness model in rats // Neurosci. Lett. — 2007. — Vol. 417, 3. — P. 234—239.

38. *Rybnikova E., Mironova V., Pivina S.* et al. Involvement of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the antidepressant-like effects of mild hypoxic preconditioning in rats // Psychoneuroendocrinology. — 2007. — Vol. 32, 7. — P. 812—823.

39. *Rybnikova E., Gluschenko T., Tulkova E.* et al. Preconditioning induces prolonged expression of transcription factors pCREB and NF-κB in the neocortex of rats before and following severe hypobaric hypoxia // Journal of Neurochemistry. — 2008. — Vol. 106. — P. 1450—1458.

40. *Rybnikova E., Glushchenko T., Tyulkova E.* et al. Mild hypobaric hypoxia preconditioning up-regulates expression of transcription factors c-Fos and NGFI-A in rat neocortex and hippocampus // Neurosci. Res. — 2009. — Vol. 65. — P. 360—366.

41. *Rybnikova E., Glushchenko T., Churilova A.* et al. Expression of glucocorticoid and mineralocorticoid receptors in hippocampus of rats exposed to various modes of hypobaric hypoxia: Putative role in hypoxic preconditioning // Brain Res. — 2011. — Vol. 1381. — P. 66—77.

42. *Rybnikova E., Vataeva L., Tyulkova E.* et al. Preconditioning prevents impairment of passive avoidance learning and suppression of brain NGFI-A expression induced by severe hypoxia // Beh. Brain. Res. — 2005. — Vol. 160, 1. — P. 107—114.

43. *Samoilov M.O., Rybnikova E.A., Sitnik N.A.* et al. Preconditioning modifies the activities of mitogen-activated protein kinases and c-Jun transcription factor in rat hippo-

campus after severe hypobaric hypoxia // Neurochemical Journal. — 2007. — Vol. 1, 3. — P. 219–226.

44. **Selye H.** Stress and the general adaptation syndrome // Br. Med. J. — 1950. — Vol. 4667. — P. 1383–1392.

45. **Semenov D.G., Samoilo M.O., Zielonka P., Lazarewicz J.W.** Calcium transients in the model of rapidly induced anoxic tolerance in rat cortical slices: Involvement of NMDA receptors // Neurosignals. — 2002. — Vol. 11, 6. — P. 329–335.

46. **Shpargel K.B., Jalabi W., Jin Y., Dadabayev A., Penn M.S., Trapp B.D.** Preconditioning paradigms and pathways in the brain // Cleve Clin. J. Med. — 2008. — Vol. 75. — P. S77–82.

47. **Sng J.C., Taniura H., Yoneda Y.** A tale of early response genes // Bio Pharm. Bull. — 2004. — Vol. 27. — P. 606–612.

48. **Steiger H.J., Hangii D.** Ischaemic preconditioning of the brain, mechanisms and applications // Acta Neurochir. (Wien). — 2007. — Vol. 149. — P. 1–10.

49. **Stenzel-Poore M.P., Stevens S.L., King J.S., Simon R.P.** Preconditioning reprograms the response to ischemic injury and primes the emergence of unique endogenous neuroprotective phenotypes: a speculative synthesis // Stroke. — 2007. — Vol. 38. — P. 680–685.

50. **Stroev S.A., Gluschenko T.S., Tjulkova E.I.** et al. Preconditioning enhances the expression of mitochondrial antioxidant thioredoxin-2 in the forebrain of rats exposed to severe hypobaric hypoxia // J. Neurosci. Res. — 2004. — Vol. 78. — P. 563–569.

51. **Stroev S.A., Tjulkova E.I., Gluschenko T.S.** et al. The augmentation of brain thioredoxin-1 expression after severe hypobaric hypoxia by the preconditioning in rats // Neurosci. Lett. — 2004. — Vol. 370, 2–3. — P. 224–229.

Поступила 13.04.12

Сведения об авторах:

Рыбникова Елена Александровна, д-р биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. нейроэндокринологии ФГБУН ИФ им. И.П. Павлова РАН

Чурилова Анна Викторовна, младш. науч. сотр. лаб. регуляции функции нейронов мозга ФГБУН ИФ им. И.П. Павлова РАН