

УДК 57.022,57.052,574.23,615.8

ГИПОКСИЧЕСКОЕ КОНДИЦИОНИРОВАНИЕ КАК СТИМУЛ ФОРМИРОВАНИЯ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ МОЗГА

© 2023 г. Д. Г. Семенов^а *, А. В. Беляков^а **

^аФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, 199034 Россия

*e-mail: dsem50@rambler.ru

**e-mail: belyakov07@gmail.com

Поступила в редакцию 15.01.2023 г.

После доработки 25.01.2023 г.

Принята к публикации 30.01.2023 г.

Обзор посвящен проблеме умеренного гипоксического воздействия как естественного, немедикаментозного стимула, активирующего механизмы формирования гипоксической толерантности мозга. В обзоре освещается история и современный уровень исследований этой проблемы, а также рассматриваются условия нейропротективной эффективности гипоксического кондиционирования в качестве превентивного (прекондиционирование) и корректирующего (посткондиционирование) воздействия. Раскрываются физиологические и молекулярно-клеточные механизмы пре- и посткондиционирования. Особое внимание уделяется собственным исследованиям кондиционирования мозга с использованием умеренной гипобарической гипоксии.

Ключевые слова: гипоксия, ишемия, гипоксическая толерантность, preconditioning, postconditioning, гипобарическая гипоксия, мозг

DOI: 10.31857/S0301179823020066, **EDN:** PLLHTS

ВВЕДЕНИЕ

Гипоксия — потенциально патогенное состояние организма, приводящее к сердечно-сосудистым и неврологическим нарушениям, которые неизменно занимают первое место по распространенности среди факторов инвалидизации и смертности. Независимо от причин возникновения гипоксических состояний организма, наибольшей уязвимостью к их пагубному действию обладают нейроны мозга. Выявление механизмов повреждения центральной нервной системы, возникающего во время или после гипоксии/ишемии, а также поиск новых способов повышения гипоксической толерантности мозга входят в круг главных задач клинической физиологии.

Традиционный подход к борьбе с гипоксическими повреждениями мозга состоит в разработке и применении медикаментозных фармакологических средств (ноотропов, нейропротекторов, антигипоксантов, нейротрофинов и др.). Следует, однако, признать, что молекулярные механизмы воздействия многих существующих препаратов до сих пор недостаточно изучены, эффективность их действия не всегда высока, а побочные действия могут инициировать дополнительные патологические процессы.

Иной подход заключается в применении немедикаментозной стимуляции эндогенных, эволюционно приобретенных и генетически закрепленных внутриклеточных защитных механизмов. С конца прошлого века эффективность такой стимуляции и ее молекулярные механизмы интенсивно исследуются во многих научных центрах. Большинство исследований посвящено расшифровке феномена умеренного сублетального гипоксического или ишемического воздействия, как “естественного” триггера механизмов толерантности мозга к патогенным последствиям тяжелых эпизодов ишемии. В экспериментальных и обзорных работах, цитируемых в настоящей статье, исследуются механизмы и оптимальные параметры адаптирующих гипоксических или ишемических стимулов (природа, доза, временное окно, кратность и пр.). Рассматриваются вариан-

Сокращения: ПреК — preconditioning; ПостК — postconditioning; АМРК-5'АМФ-активируемая протеинкиназа; АФК — активные формы кислорода; HIF-1 α — фактор 1 α , индуцируемый гипоксией; ДИ — дистантная ишемия; РНВ — прохитин; NMDA — N-метил-D-аспартат; NMDAR — N-метил-D-аспартатные рецепторы; AMPA — α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота; DHPG — (S)-3,5-дигидрокси-фенилглицин; OGD — “oxygen-glucose deprivation”; BDNF — мозговой трофический фактор; CERB — cАМФ-responsive element binding protein; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; УГГ — умеренная гипобарическая гипоксия; ТГГ — тяжелая гипобарическая гипоксия; ПТСР — посттравматические стрессовые расстройства; ГГАС — гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система.

ты как их превентивного применения (прекондиционирование), так и корректирующего, препятствующего развитию уже запущенных патогенетических процессов (посткондиционирование).

ТОЛЕРАНТНОСТЬ МОЗГА К ГИПОКСИИ/ИШЕМИИ

В начале века в работе Ульриха Дирнагла с коллегами была сформулирована важная гипотеза о том, что практически любое потенциально вредоносное стрессирующее воздействие на организм, если оно не достигает по своей интенсивности порога повреждения, способно активировать в органе и отдельных тканях эндогенные защитные механизмы и снизить патогенность последующих, более сильных повреждающих воздействий [46]. Эта гипотеза была вскоре дополнена утверждением о том, что адаптация к такому рода “угрожающим атакам” проявляется не только на органном или тканевом уровнях, но и клеточном, субклеточном и, возможно, генном [54].

Представления о потенциальной толерантности возбудимых тканей к повреждающим воздействиям, механизмы которой могут быть “включены” стрессорными стимулами умеренной силы, сформировались на базе пионерских работ конца 20-го века, продемонстрировавших феномен ишемической толерантности, инициируемой ишемическим же стимулом, сначала на сердце [82] и, вскоре, на мозге [50, 65, 67, 81]. В наших работах *in vivo* и *in vitro* был обнаружен феномен толерантности мозга к повреждающей длительной аноксии, индуцируемый превентивным кратковременным аноксическим стимулом [20].

К настоящему времени способность экспрессировать гипоксическую или ишемическую толерантность в результате умеренных (сублетальных) воздействий той же природы обнаруживается в различных тканях и у различных видов позвоночных, включая людей. В основе этой способности лежит сформированный эволюцией комплекс адаптивных “антигипоксических” генов, которые у одних видов обладают конститутивной активностью, связанной с сезонностью или сменой среды обитания [86], а у других — экспрессируются в стрессовых условиях метаболических нарушений. Следует подчеркнуть особую эффективность воздействий, “пробуждающих” гипоксическую толерантность мозга, когда они предъявляются в форме более или менее длительной серий, чередуясь периодами нормоксии или гипероксии. Множество вариантов такой “интермиттирующей” стимуляции эндогенных нейропротективных механизмов широко развиваются в современной медицине в рамках технологии “тренировки прерывистой гипоксией” [97].

В большинстве экспериментальных моделей (главным образом на грызунах) толерантность первоначально генерировали именно упреждающими стимулами. В связи с этим был введен термин “прекондиционирование” (ПреК). Наиболее детально разработаны экспериментальные модели *in vivo* и *ex vivo*, демонстрирующие индукцию гипоксической/ишемической толерантности мозга в целом или отдельных его участков, осуществляемую кратковременной глобальной или фокальной ишемией, аноксией, нормо- и гипобарической гипоксией, интервальной гипоксией/реоксигенацией. Поскольку клинические приемы ПреК не уместны в случаях внезапных (“не запланированных”) ишемических атак или мозговых травм, были разработаны экспериментальные протоколы, в которых гипоксические или ишемические стимулы толерантности применяют после тяжелого ишемического инцидента с целью снизить его патологические последствия. В таких моделях используют термин “посткондиционирование” (ПостК). В клинической практике гипоксическая/ишемическая толерантность сердца или мозга также может достигаться либо в плановом порядке как ПреК, например, перед хирургическим вмешательством, сопровождаемым временной ишемией, либо как ПостК уже на фоне развивающихся негативных последствий такого вмешательства [45].

Гипоксическое или ишемическое ПреК повышает устойчивость нервных клеток не только к последующей тяжелой гипоксии, но и к повреждающим воздействиям иной природы, в частности окислительному стрессу [72], действию эксайтотоксинов [47], патогенному психоэмоциональному стрессу [16]. Наряду с этим в наших исследованиях было обнаружено, что однократная сублетальная аноксия [8] или повторяющаяся процедура умеренной гипобарической гипоксии [3] обладают геропротективным свойством, стимулируя ослабленные когнитивные функции у пожилых обезьян.

Эти и многие другие данные позволяют рассматривать ишемическое или гипоксическое ПреК как универсальный стимул адаптации нервной ткани к неблагоприятным факторам различной природы. Наряду с этим, упомянутые факты стимуляции толерантности мозга не только гипоксическими ПреК воздействиями формируют представления о молекулярных основах так называемой кросс-толерантности нервной ткани [102].

С другой стороны, в ряде исследований *in vivo* и *in vitro* было установлено, что нейропротективной модальностью могут обладать разнообразные (не только гипоксические) воздействия, вызывающие метаболический стресс. Толерантность мозга к тяжелой ишемии и другим физическим и

химическим патогенным факторам удавалось инициировать, в частности, липополисахаридами [114], гипероксией [117], гипотермией [122], гипертермией [37], эпидуральной электростимуляцией [62], ингаляционными анестетиками [68], аппликацией слабых доз каиновой кислоты, глутамата или NMDA [109, 73] и т.п.

НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГИПОКСИЧЕСКОГО ИЛИ ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

Гипоксическое ПреК может индуцировать свое нейропротекторное действие, запуская поэтапно или параллельно несколько защитных механизмов в различных тканях и типах клеток. В их числе усиление сосудистой регуляции, подавление глутамат-опосредованной эксайтотоксичности, активация антиапоптозных и антиоксидантных сигнальных путей, стимулирование клеточной пролиферации и мн. др. [48].

В 90-е годы прошлого столетия в работах японских авторов впервые было применено сочетание короткой (2 мин) и длительной повреждающей (5 мин) ишемии у монгольских песчанок. Последняя вызывала отсроченную гибель нейронов в поле СА1 гиппокампа, являющегося наиболее уязвимой областью мозга. Но, если ей предшествовала короткая ПреК ишемия, то наблюдался отчетливый протективный эффект — существенно повышалось количество выживших нейронов. При этом однократное ишемическое ПреК лишь частично снижало структурные повреждения клеток в гиппокампе, неокортексе, стриатуме, вызываемые тяжелой ишемией, а двукратное ПреК защищало нейроны в значительно большей степени [67, 81]. В дальнейшем эффект ишемического ПреК был обнаружен на различных экспериментальных моделях *in vivo* и *in vitro* во всех уязвимых областях мозга. Например, 3-мин ишемия уменьшала объем инфарктного повреждения, вызываемого последующей 60-мин фокальной ишемией коры головного мозга крыс [88]; превентивная 6-мин ишемия заметно снижала количество гибнущих клеток переднего мозга мышей после 20 мин тяжелой ишемии [119]. В наших экспериментах на кошках *in vivo* [21, 31] и срезах пириформной коры мозга крыс *in vitro* [22] было обнаружено, что для достижения быстрого нейропротективного эффекта аноксического ПреК необходим определенный период его воздействия (1.5–2 мин) и времени между ПреК стимулом и тяжелой повреждающей аноксией (60–90 мин). При сокращении этих временных параметров нейропротекция не развивалась.

В последнее время все больший интерес вызывает удобная и эффективная модель ПреК с помощью дистантной ишемии (ДИ) *in vivo*, например, использование кратковременного периодического наложения жгута на руку пациенту [103]. Раз-

работано множество клинических вариантов ДИ, с разной длительностью и периодичностью ишемизации дистантного органа. Кроме того, различают срочную и отсроченную прекондиционирующую ДИ, которые создаются за 1–2 ч, или 1–2 сут до ишемии мозга соответственно. Наконец ДИ может создаваться в форме посткондиционирования (срочного или отсроченного) или даже во время тяжелой ишемии мозга — в варианте перикондиционирования [123].

Число свидетельств о нейропротективном потенциале умеренных доз гипоксии (ишемии) постоянно растет и приводит к заключению, что для формирования гипоксической или ишемической толерантности мозга с помощью гипоксического или ишемического ПреК необходимы, как минимум, два условия: оптимальная интенсивность ПреК стимула и определенное временное “окно” его эффективности. В модельных экспериментах первоначально сложилось мнение о том, что ПреК стимул должен быть достаточно сильным и достигать “сублетальной” интенсивности. Однако такой подход в медицине представлялся рискованным и трансляционные исследования были направлены на возможность достичь оптимальной интенсивности гипоксического ПреК не однократной “сублетальной” дозой гипоксии, а серией умеренных гипоксических атак. Применение такой, уже упомянутой выше, технологии прерывистой или интервальной гипоксии выявило дополнительные условия для развития нейропротективной эффективности ПреК, а именно — длительность и интенсивность каждой гипоксической ПреК сессии, их число, частота повторяемости и пр.

В результате были разработаны эффективные подходы к стимуляции гипоксической толерантности на людях путем повторяющейся умеренной гипоксии. Одним из них стал метод нормобарической интервальной гипоксии, основанный на исследованиях А.З. Колчинской с сотрудниками, а также отечественных классиков А.Я. Чижова и Р.Б. Стрелкова [33], разработавших первые в мире гипоксикаторы для дыхания гипоксическими газовыми смесями (система “Горный воздух”) или способом возвратного дыхания (гипоксикатор Стрелкова, “Вершина”). В начале 2000-х были написаны руководства для врачей и разработана серия приборов гипоксикаторов для медицинского применения [15, 32].

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ЯВЛЕНИЙ В ФОРМИРОВАНИИ ТОЛЕРАНТНОСТИ МОЗГА ВСЛЕДСТВИЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИЛИ ГИПОКСИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

Несмотря на более чем 20-ти летнюю историю исследований механизмов формирования гипоксической/ишемической толерантности мозга с помощью гипоксического или ишемического

кондиционирования, до сих пор нет достаточной ясности в отношении его наиболее ранних триггерных механизмов. Очевидно в цепи событий, инициируемых гипоксическим кондиционированием, и приводящих к развитию гипоксической (ишемической) толерантности мозга в целом или отдельных его нейрональных популяций, на первом месте должны стоять субклеточные и молекулярные системы, непосредственно реагирующие на снижение напряжения кислорода, т.е. “гипоксические сенсоры”. Эти системы активируют следующие звенья цепи, которые включают ранние (триггерные) и поздние этапы формирования толерантности мозга к возможным более тяжелым гипоксическим/ишемическим атакам.

“Гипоксические сенсоры” и триггерные процессы гипоксического ПреК

Митохондрии. Первичным сенсором любых форм гипоксии на субклеточном уровне, выступают митохондрии [41]. Уже в течение первых десятков секунд системной гипоксии или ишемии в силу ограничений поставки кислорода в систему митохондриального окислительного фосфорилирования уменьшается продукция АТФ, что снижает энергообеспечение ряда эндогенных процессов, контролирующих клеточный гомеостаз, и активирует соответствующие компенсаторные реакции.

При сдвиге баланса от АТФ к АМФ повышается чувствительность к фосфорилированию 5'аденозин монофосфат-активируемой протеинкиназы (АМРК) — главного метаболического сенсора клетки. Активированная АМРК, в частности, стимулирует фосфофруктокиназу, повышая гликолитическую продукцию АТФ; активирует транскрипционный фактор FOXO3, который может стимулировать экспрессию антиоксидантных генов; опосредованно активирует энергопродуцирующую аутофагию. Эти и многие другие АМРК-эффекты позволяют предположить, что именно эта киназа выступает важным триггером в ПреК-опосредованной нейропротекции [59].

Существенную роль митохондриального ответа на гипоксию усматривают в умеренном повышении продукции активных форм кислорода (АФК) [90]. Этот процесс имеет несколько следствий. В экспериментах *in vitro* установлено, что при ПреК на фоне умеренного накопления АФК активируются АТФ-зависимые калиевые каналы внутренней митохондриальной мембраны, а применение соответствующих блокаторов подавляет нейропротективную эффективность ПреК [52]. Предположительно открытие этих каналов ускоряет электронный транспорт в дыхательной цепи и таким образом повышает продукцию АТФ [74, 76]. Кроме этого, было показано, что повышение уровня АФК вызывает подавление активности пролил-гидроксилазы, что стабилизирует фактор 1-альфа, индуцируемый гипоксией (HIF-1 α) [42]

и обеспечивает экспрессию нейропротективных продуктов, в частности эритропоэтина [75].

Относительно недавно были обнаружены и исследованы NO-зависимые механизмы инициации гипоксической толерантности мозга. Ранее было показано, что NO, продуцируемый индуцибельной NO-синтазой, несмотря на свое известное пагубное воздействие на поздних стадиях ишемического повреждения головного мозга, может при умеренных гипоксических воздействиях способствовать развитию толерантности к ишемии через защиту митохондриальных функций, хотя механизм этого воздействия оставался неизвестным [40]. На модели 2 мин ПреК ишемии мозга Монгольской песчанки *in vivo* было показано, что толерантность к последующей 10 мин ишемии развивается при условии экспрессии эндотелиальной NO-синтазы, опосредованной PI3K/Akt сигнальным путем [55]. Позже была раскрыта нейропротективная роль прохИБИТИНА (РНВ) — белка семейства шаперонов, который локализуется на внутренней мембране митохондрий и проявляет активность критически важную для поддержания окислительного фосфорилирования в условиях клеточного стресса [35]. Недавно была выдвинута и доказана гипотеза о существовании механической связи между NO и РНВ в нейропротекции. В экспериментах с гипоксическим ПреК культуры нейронов показано, что умеренное накопление NO активирует РНВ путем S-нитрозилирования, что и создает нейропротекторный эффект против ишемического повреждения головного мозга [89].

Не только нейрональные митохондрии, но и митохондрии астроцитов воспринимают гипоксический сигнал. Число этих клеток в мозге превышает количество нейронов, при этом они считаются специализированными “сенсорами гипоксии”. Даже в условиях физиологического снижения рО₂, астроциты высвобождают вазоактивные вещества, контролирующие локальную мозговую микроциркуляцию [38]. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* убедительно продемонстрирован механизм быстрого реагирования астроглии на малейшее снижение рО₂ в паренхиме мозга [79]. Он запускается деполяризацией астроцитарных митохондрий и повышением продукции свободных радикалов, что ведет к активации фосфолипазы С и IP₃-опосредованному высвобождению Са²⁺ из внутриклеточных депо. Одним из множества следствий умеренного накопления внутриклеточного Са²⁺ выступает активация везикулярного высвобождения АТФ во внеклеточную среду и кровь. При этом системная реакция выражается в стимуляции внешнего дыхания. Предполагается, что этот независимый механизм усиления внешнего дыхания более чувствителен к гипоксии, чем механизмы активации хеморецепторных клеток каротидных тел [36]. Недавно обнаружено, что умеренное высвобождение АТФ из нейронов мозга при ишемическом ПреК

in vitro сопровождается активацией астроцитарных, но не микроглиальных, пуриnergических рецепторов P2X7. При этом выявлен молекулярный механизм их избирательной сенсилизации к низкому уровню экстраклеточной АТФ в условиях ПреК [57]. Активация этих рецепторов инициирует сигнальные пути, ведущие к стойкой “апрегуляции” HIF-1, сопровождаемой известными геном-зависимыми проадаптивными процессами [58].

Пролил-гидроксилаза. Параллельно с запуском митохондриальных реакций при гипоксии происходит запуск процессов в цитозоле, где первичным сенсором можно считать ферменты семейства пролил-гидроксилазы, активность которых падает при снижении pO_2 . В состоянии нормоксии регуляторная альфа-субъединица HIF-1 α подвергается постоянной деградации посредством пролил-гидроксилирования и последующего каскада биохимических реакций [101]. В условиях дефицита кислорода пролил-гидроксилаза инактивируется, что приводит к стабилизации HIF-1 α , его гетеродимеризации с HIF-1 β субъединицей и активации транскрипционного фактора HIF-1 [56]. Этот механизм относится к раннему этапу гипоксического ответа, но проявляет свой мощный нейропротективный эффект уже на более поздних этапах формирования гипоксической толерантности (см. далее).

Глутаматергическая трансмиссия. В экспериментах на переживающих срезах соматосенсорной коры мышей с применением техники патч-кламп убедительно показано, что в течение секунд после начала гипоксической инкубации возникает локальная деполяризация постсинаптической мембраны и резкий рост концентрации кальция непосредственно под ней. При этом наблюдается повышение частоты ВПСР и опустошение пресинаптических пулов глутамата. Интересно, что эти события развиваются задолго до падения общего мембранного потенциала нейрона. Авторы считают, что наиболее ранний ответ нейронов коры на острую гипоксию состоит в открытии кальциевых каналов ионотропных глутаматных рецепторов [91], что, вероятно, является триггером дальнейших быстрых внутриклеточных событий ранней фазы ПреК.

Ионотропным глутаматным рецепторам и прежде всего рецепторам, возбуждаемым N-метил-D-аспаратом (NMDA) традиционно уделяется большое внимание при исследованиях как проадаптивных, так и патогенных глутамат-опосредованных механизмов гипоксических реакций нейрона. В экспериментах *in vitro* с аппликацией различных доз глутамата или NMDA было показано, что низкие концентрации агониста возбуждают преимущественно такие типы NMDA рецепторов (NMDAR), в тетрагетеромерную конструкцию которых входит одна или две субъединицы NR2A, вместо NR2B [71, 77]. С-концевой участок субъединицы NR2A обеспечивает активацию

ключевого сигнального пути PI3K/Akt, мобилизующего ряд внутриклеточных механизмов выживания через CREB-опосредованную экспрессию генов. Высокие дозы глутамата затрагивают возбуждение NMDAR, включающих две субъединицы NR2B и таким образом запускают классические механизмы эксайтотоксикоза, инициирующего цепь событий, ведущих к гибели нейронов [77, 105, 118]. Ранее на срезах коры мозга крыс мы показали, что аппликация агонистов различных глутаматных рецепторов: L-глутамата, NMDA, α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой к-ты (AMPA) и (S)-3,5-дигидроксифенил глицина (DHPG) вызывает существенное повышение внутриклеточного Ca^{2+} , однако применение ПреК этих животных трехразовой умеренной гипобарической гипоксией значительно снижала кальциевый ответ на те же дозы агонистов и полностью устраняло глутамат-зависимую кальциевую перегрузку, вызываемую аноксией срезов [100]. Недавно на срезах гиппокампа было показано, что эксайтотоксические дозы агонистов AMPAR и NMDAR, имитирующие кальциевую перегрузку в модели кислородно-глюкозной депривации (“oxygen-glucose deprivation” — OGD), утрачивали свой патогенный эффект в случае упреждающей стимуляции NMDAR или метаботропных глутаматных рецепторов mGluRI низкими концентрациями их агонистов [109]. Более того, было доказано, что эти ранее известные способы химического ПреК нейронов *in vitro* подавляют AMPA-опосредованную эксайтотоксичность различными механизмами. Если стимуляция NMDAR вызывает интернализацию AMPAR, то активация mGluRI подавляет глутаматную трансмиссию через активацию эндоканнабиноидной системы [53].

При исследовании участия NMDAR в нейропротективных процессах было установлено, что умеренная активация этих рецепторов приводит к быстрому высвобождению мозгового трофического фактора (BDNF), активации его рецептора TrkB и запуску соответствующего сигналинга [60]. Как NMDAR, так и TrkB рецепторы активируют в нейронах экспрессию ядерного транскрипционного фактора κ арраВ (NF- κ B), что при дальнейшем развитии механизмов гипоксической толерантности защищает нейроны гиппокампа от апоптоза. NMDAR — опосредованное повышение уровня внутриклеточного кальция активирует транскрипционный фактор cAMФ-responsive element binding protein (CERB), киназу гликогенсинтазы 3 бета (GSK3 β); фосфатидилинозитол 3 киназу (PI3K), протеинкиназу В (Akt). Интересно, что эти киназы, участвующие в нейропротективных сигнальных путях дальнейшего развития гипоксической толерантности нейронов, могут быть стимулированы только низкими дозами NMDA [76] или, вероятно, умеренным гипоксическим стимулом при ПреК. Мы провели иммуноцитохимический анализ срезов мозга крыс, переживших от одной до

3-х сессий гипобарического ПреК. Было обнаружено, что каждая из серий ПреК гипобарии повышает уровень фосфорилирования Akt, причем тяжелая гипобарическая гипоксия такого эффекта не производила [2].

Наряду с нейрональными механизмами обсуждается роль системы капилляр/глия/нейрон в индукции гипоксической толерантности мозга. Единичные исследования отмечают возможность первичного восприятия кондиционирующего гипоксического стимула церебральным эндотелием. В них рассматриваются возможные механизмы защиты гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), ограничивающие поступления потенциальных нейротоксичных соединений из крови и усугубляющих ишемическое повреждение головного мозга. Приводятся также свидетельства о высвобождении эндотелием сигнальных факторов, реализующих нейропротективную функцию [85, 120].

С начала нового века складывались представления о том, что процесс формирования нейропротективных эффектов как гипоксического, так и ишемического ПреК включает две последовательные стадии (фазы): раннюю — индукция кратковременной толерантности и позднюю — экспрессия стойкой толерантности [Обзоры: 23, 66, 84, 104, 106, 107]. В раннюю фазу включаются описанные выше быстрые механизмы, запускаемые сенсорными и триггерными системами в течение десятков секунд, и проявляющие нейропротективный эффект в течение десятков минут или нескольких часов после ПреК воздействий. К ним относятся механизмы активации протеинкиназ, протеаз, посттрансляционной модификации белков ионных каналов, рецепторов, редокс-чувствительных протеинов. Эта фаза в значительной мере обусловлена модификацией процессов нейрональной внутриклеточной сигнальной трансдукции [2, 16, 24], активацией сукцинат-опосредуемых сигнальных путей [78], а также изменениями активности про- и антиоксидативных систем [49, 87, 90]. Поздняя фаза характеризуется наработкой вновь синтезированных белков, активирующих множество защитных функций как в самих нейронах и окружающих тканях мозга, так и в целом организме. Подробнее см. далее.

Как уже было отмечено выше, к настоящему времени выявлено множество биохимических, физических, фармакологических и прочих не гипоксических воздействий, обладающих ПреК эффектом, повышающим толерантность мозга к гипоксии. Хотя эта тема не входит в контекст настоящего обзора, краткое ее освещение представляется уместным, если допустить общность конечных нейропротективных механизмов, индуцируемых умеренным повреждающим воздействием любой природы [54]. Разумеется, разная природа ПреК стимулов требует различных сенсоров тканевого, клеточного и субклеточного уровней и специфичных триггерных элементов

формирования толерантности. Ниже приведены несколько примеров.

Показано, что липополисахариды, связываясь с TLR рецепторами плазматических мембран, могут активировать сигнальные пути экспрессии противовоспалительных генов, снижая таким образом провоспалительный эффект тяжелой ишемии [114].

Гипертермия инициирует продукцию стресс-белка теплового шока HSP70 в телах и синаптических окончаниях нейронов мозга [37]. Эти шапероны в условиях ишемии/реперфузии исправляют денатурацию многих сигнальных белков и блокируют продукцию и распространение проапоптозных факторов, а также стимулируют транскрипцию противовоспалительных генов [64].

Триггерной мишенью респираторного анестетика изофлурана, вероятно, являются АТФ-зависимые калиевые каналы митохондрий [68], открытие которых препятствует ишемической кальциевой перегрузке митохондрий и цепи известных ее разрушительных последствий, ведущих к апоптозу.

Противоишемический ПреК-эффект оказывает стимуляция NMDAR низкими дозами агонистов [73, 109]. Показан также прокогнитивный эффект стимуляции альфа 2A адренорецепторов у крыс, переживших тяжелую гипобарическую гипоксию [63].

В моделях ишемии *in vivo* и *in vitro* продемонстрирован нейропротективный потенциал агонистов опиоидных рецепторов, широко представленных в неокортексе и гиппокампе. В частности показано, что морфин активирует РКС-опосредованный антиапоптозный сигналинг [128]. А стимуляция дельта-опиоидных рецепторов энкефалином приводит к активации АМРК — опосредованного нейропротективного сигнального пути, усиливающего автофагию [69].

Важным эффектом нейропротекторной ПреК стимуляции выступает противоявление повышению проницаемости ГЭБ, возникающему при тяжелых формах гипоксии или ишемии/реперфузии [84]. К числу воздействий, способных снижать проницаемость ГЭБ, относятся определенные режимы гиперкапнической вентиляции (пермиссивной гиперкапнии), применяемые в медицине при травматическом повреждении головного мозга [121]. Нейрохирургическая статистика геморрагического инсульта показывает, что пациенты с обструктивным сонным апное проявляют значительно большую устойчивость к негативным последствиям субарахноидальной геморрагии, чем пациенты без ночного апноэ. Этот феномен объясняется нейропротективным ПреК действием гиперкапнии и ацидоза [61]. В отечественных исследованиях *in vitro* и *in vivo* демонстрируется благотворный ПреК эффект пермиссивной гиперкапнии (особенно в сочетании с прерывистой нормобарической гипоксией) на системы, контролирующие функции ГЭБ путем повышения

Несмотря на различную природу указанных не гипоксических ПреК стимулов, механизмы формирования ими отсроченной стойкой гипоксической толерантности мозга, по всей вероятности, сходны, т.к. включают ограниченное число внутриклеточных сигнальных систем “выживания”.

Основные из описанных выше процессов формирования гипоксической (ишемической) толерантности мозга, инициируемой гипоксическим кондиционированием, могут быть графически обобщены с известной степенью упрощения. На приведенной нами схеме акцент делается на восприятие и раннюю фазу реагирования клетки на кондиционирующий гипоксический стимул. Процессы последующего геном-зависимого формирования толерантности отражены более лаконично (схема 1).

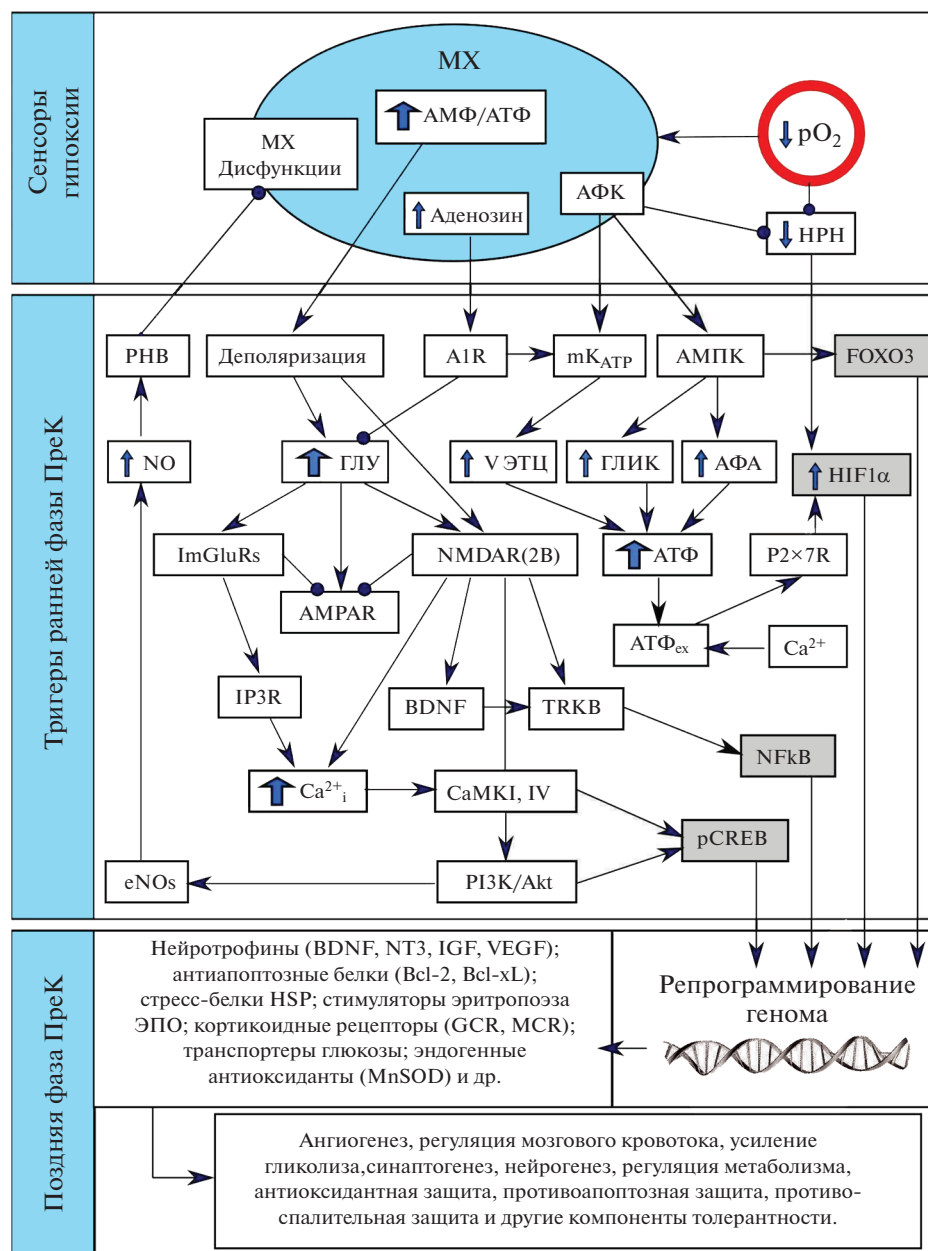


Схема 1. Восприятие клетками мозга кондиционирующих стимулов умеренной гипоксии. Представлены основные “сенсоры гипоксии”, молекулярные триггеры, индуцирующие механизмы ранней фазы толерантности мозга и некоторые сигнальные пути экспрессии геном-зависимой поздней фазы формирования гипоксической толерантности мозга. Линии со стрелками означают активационные связи, линии с кружками — тормозные связи.

Сокращения на схеме: МХ — митохондрия; АМФ/АТФ — соотношение аденозинфосфатов; АФК — активные формы кислорода; НРН — HIF-пролилгидроксилаза; РНВ — прохибитин; А1R — адренорецептор 1; mK_{АТР} — митохондриальные АТФ-калиевые каналы; АМПК — 5'аденозин монофосфат-активируемая протеинкиназа; FOXO3 — транскрипционный фактор Forkhead box O3; NO — оксид азота; ГЛУ — глутамат; V ЭТЦ — скорость электрон-транспортной цепи митохондрий; ГЛИК — гликолиз; АФА — автофагия; HIF1a — транскрипционный фактор 1-альфа индуцируемый гипоксией; mGluRI — метаботропный ГЛУ рецептор I группы; AMPAR — AMPA глутаматный рецептор; NMDAR(2B) — NMDA глутаматный рецептор с преобладанием NR2B субъединицы; P2X7R—P2X(7) пуринорецептор АТФ; IP3R — рецептор инозитол-3-фосфата; BDNF — мозговой нейротрофический фактор; TRKB — тирозинкиназный рецептор В трофических факторов (BDNF); АТФех — внеклеточный АТФ; NFkB — ядерный транскрипционный фактор “каппа В”; CaMKII,IV — Ca²⁺/кальмодулин зависимая протеин киназа II и IV; eNOS — эндотелиальная NO-синтаза; PI3K/Akt — сигнальный путь, опосредуемый фосфоинозитид-3-киназой и протеин киназой В; pCREB — транскрипционный фактор, фосфорилированный протеин, связывающий *cAMP response element*.

*Экспрессия стойкой толерантности,
вызванная гипоксическим ПреК*

В позднюю фазу, в течение не менее суток, запускаются стойкие геном-зависимые механизмы толерантности, обеспечивающие внутриклеточные пластические перестройки, направленные на антигипоксические структурные и функциональные перестройки жизнедеятельности нейронов мозга. Основная роль в развитии таких про-адаптивных механизмов принадлежит транскрипционным факторам, которые после перемещения из цитозоля в ядро регулируют активность промоторов и энхансеров генов-мишеней [112]. К ключевым компонентам активации генов позднего действия, продукты которых участвуют в механизмах нейрональной пластичности и выживания клеток, относятся индуцибельные (с-Fos, NGFI-A, HIF-1) и активационные (pCREB, NF-κB) транскрипционные факторы. Их мишенями являются гены ряда проадаптивных белков, таких как нейротрофины (BDNF, NT3, IGF, VEGF и др.), антиапоптозных белков семейства bcl-2 (Bcl-2, Bcl-xL), эритропоетина, глюко- и минералокортикоидных рецепторов, глутаматных рецепторов, стресс-белков HSP70 и HSP90, регулирующих фолдинг, рефолдинг, стабилизацию, активацию и деградацию многих белков в условиях стресса, в том числе гипоксического [76, 80, 113].

Интересно, что HSP70 и HSP90 уже на ранних стадиях гипоксии проявляют сопряженную активность с HIF-1. При этом в экспериментах с прекондиционированием крыс сериями гипобарической гипоксии различной тяжести и длительности было установлено, что только средний уровень тяжести (эквивалентный 5000 м над уровнем моря) и ограниченное число ежедневных повторов (от 3 до 8) индуцировали HIF1α/HSP90-зависимые механизмы гипоксической толерантности. Меньшие и большие “дозы ПреК” были менее эффективны [10].

Мишенями главного регулятора реакций на гипоксию — транскрипционного фактора HIF-1 являются несколько тысяч генов, продукты которых вовлекаются в формирование адаптивных перестроек в условиях гипоксии [70]. В исследованиях нашей лаборатории показано, что вызываемое гипоксическим ПреК повышение устойчивости нейронов мозга к тяжелым формам гипоксии сопровождается срочной активацией фактора HIF-1 с последующей экспрессией его генов-мишеней [19]. При этом степень повышения экспрессии регуляторной субъединицы HIF-1α коррелирует с нейропротективной эффективностью ПреК [27]. Согласно накопленным данным, в HIF-зависимые механизмы формирования гипоксической толерантности мозга, индуцированной гипобарическим ПреК, входит экспрессия ЭПО, BDNF [99], а также основного фермента пентозофосфатного метаболизма глюкозы — глюкозофосфат-6 дегидрогеназы [115]. Следует отметить, что активация пентозофосфатного пути в условиях гипоксии представляет собой одну из важных проадаптивных реакций, обеспечивающих функционирование энзиматических антиоксидантных систем.

Вместе с тем нейропротективную роль HIF-1, очевидно, нельзя считать безусловной. В последнее время появляются сведения о негативных эффектах активации HIF-1. В частности, в наших работах показано, что блокада индукции HIF-1 ингибитором топотеканом *in vivo* в условиях тяжелой гипоксии способствует лучшему выживанию нейронов гиппокампа [116]. Описан вероятный механизм данного эффекта, связанный с вызываемым HIF-1 подавлением активности транскрипционного фактора Nrf-2, регулирующего экспрессию антиоксиданта глутатиона [25]. Кроме того, показано, что стойкая индукция HIF-1α наблюдается в моделях патогенного психоэмоционального стресса и сопровождается формированием депрессивноподобных состояний [1]. Таким образом, вопрос о двойственной роли этого фактора в условиях гипоксического или ишемического ПреК требует взвешенного изучения.

Обсуждая ПреК-опосредованные механизмы индукции и экспрессии толерантности нейронов

мозга к повреждающим воздействиям, следует учитывать их вероятное различие в условиях применения гипоксических или ишемических ПреК стимулов. Очевидно, эти механизмы должны иметь свои специфические особенности. В случае ишемии, помимо дефицита O_2 , действует комплексный фактор ишемии, который включает не только агликемию, но и ограничение внутритканевого транспорта метаболитов и гуморальных сигнальных факторов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ГИПОБАРИЧЕСКАЯ ГИПОКСИЯ КАК ПреК ВОЗДЕЙСТВИЕ

В поисках оптимального режима ПреК, обеспечивающего полноценный нейропротективный эффект, в нашей лаборатории была выбрана удобная модель гипобарической гипоксии. Это физиологически вполне адекватная модель, легко управляемая, дозируемая, пригодная для изучения как повреждающего, так и прекодиционирующего протективного воздействия, без оперативного вмешательства и без токсических компонентов.

Предъявление гипобарической гипоксии в качестве адаптогенного фактора, повышающего резистентность организма летчиков к повреждениям различной этиологии, в нашей стране начали применять уже в 30-е годы Г.Е. Владимиров и Н.Н. Сиротинин с сотрудниками [7, 28]. В эксперименте повышенная устойчивость к тяжелой гипоксии после пребывания животных при пониженном парциальном давлении кислорода была исследована Е.М. Крепсом с сотрудниками [11]. Исследования высокогорной акклиматизации показали, что она повышала резистентность к эпилептогенным агентам [14], подавляла развитие бронхиальной астмы и шизофрении [29]. В основе указанных работ, главным образом, лежит явление гипоксической “акклиматизации”, т.е. приспособления организма к длительной умеренной гипоксии. При этом поэтапно и постепенно мобилизуются защитные механизмы системного уровня. Стимулируется эритропоэз и ангиогенез, повышается утилизация глюкозы, перестраивается система транспорта кислорода и прочие [30]. Нужно подчеркнуть, что механизмы акклиматизации отличаются от экстренных механизмов гипоксической толерантности, индуцированной гипоксическим/ишемическим ПреК, которые описаны выше.

Экспериментальная модель острого гипобарического воздействия была разработана нами в начале 2000-х годов. В ее основе лежит предъявление животному кратковременных, ограниченных по кратности сеансов острой сублетальной гипоксии в барокамере. Применимы различные режимы гипобарии. Тяжелая повреждающая гипоба-

рическая гипоксия (180 ммНг, 3 ч) используется в качестве тестового воздействия, а одно- или многократная (3–6 сеансов) умеренная гипобарическая гипоксия (360 ммНг, по 2 ч, с интервалами 24 ч) применяется в качестве ПреК для исследования механизмов индуцированной толерантности.

Влияние тяжелой гипобарической гипоксии (ТГГ) на мозг и корректирующий эффект умеренной гипобарической гипоксии (УГГ)

Нашими сотрудниками было выявлено, что ТГГ вызывает гибель более 50% крыс, а у выживших животных — значительное структурное повреждение нейронов наиболее уязвимых к гипоксии областей мозга (гиппокампа и неокортекса), преимущественно по типу апоптоза. Было показано, что у животных, переживших реоксигенацию после ТГГ, развиваются глубокие нарушения поведения, обучения, памяти [4, 26, 34, 93]. Механизм повреждающего действия ТГГ на мозг весьма сложен и не до конца расшифрован. В частности, как уже упоминалось выше, недавно была раскрыта роль HIF1-сигналинга в этом процессе. Трехкратная УГГ, предъявляемая за 24 ч до создания ТГГ, в значительной мере повышала как толерантность мозга, так и устойчивость к ТГГ организма в целом. Гибель в ответ на ТГГ у прекодиционированных крыс снижается до 15%, хотя однократная УГГ практически не оказывала протектирующего эффекта на выживаемость и структурно-функциональные повреждения крыс.

Гормональные механизмы УГГ-ПреК

Адаптивные возможности организма напрямую зависят от режима функционирования гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (ГГАС) и сбалансированной деятельности всех ее звеньев. Ганс Селье отвел ключевую роль адекватной активации ГГАС и своевременной ее инактивации путем торможения по принципу отрицательной обратной связи [98]. Нарушение функции ГГАС и ее регуляции по механизмам обратной связи вызывает развитие дезадаптивных состояний, приводящих к тяжелым функциональным расстройствам организма вплоть до гибели [44].

В наших исследованиях динамику функциональной активности ГГАС у крыс изучали по уровню содержания в плазме крови основного глюкокортикоидного гормона — кортикостерона (аналог кортизола человека). Трехкратная УГГ вызывала выраженную активацию ГГАС с трехкратным повышением уровня кортикостерона на пике (3 ч), а однократный сеанс УГГ, недостаточный для создания нейропротекции, индуцировал лишь незначительное повышение уровня гормона. Наряду с повышением базального уровня

глюкокортикоидов, гипоксическое ПреК значительно модифицировало реактивность ГГАС на иммобилизационный стресс. У трехкратно preconditionированных крыс по сравнению с контрольными наблюдалось резкое повышение стресс-реактивности ГГАС, особенно выраженное на ранних сроках после действия стрессора. При этом к 24 ч содержание кортикостерона возвращалось к исходному уровню, что свидетельствует о нормальном запуске механизмов регуляции по принципу отрицательной обратной связи. У крыс, подвергнутых ТГГ, двухфазная динамика ГГАС нарушалась. Содержание кортикостерона в крови у них градуально возрастало до 24 ч после воздействия, что указывает на нарушение механизмов срочной активации и глюкокортикоидного торможения ГГАС. Трехкратное ПреК оказывало выраженный протективный эффект, нормализуя фазность реакции ГГАС (активация—торможение) [17].

ПреК гипобарической гипоксией оказывало защитное действие на мозг не только в условиях повреждающего воздействия тяжелой гипоксии. Нами, в частности, показан сдерживающий эффект такого ПреК на развитие тревожно-депрессивных состояний, вызванных стрессом. Существенная роль в этом принадлежит, по-видимому, запуску механизмов так называемой “перекрестной адаптации” по Ф.З. Меерсону [13], обусловленных модификациями гормональной регуляции адаптивных процессов, направленных на эффективную мобилизацию гормон-зависимых защитных механизмов. Важным как с теоретической, так и практической точки зрения представляется тот факт, что нейропротективное действие ПреК проявляется вне зависимости от модальности предъявляемого повреждающего фактора. Ранее было известно проявление кросс-толерантности мозга к гипоксии, ишемии и токсинам, то есть факторам, механизмы повреждающего действия которых, включающие оксидативный стресс, во многом родственны. Нам удалось впервые продемонстрировать эффективность протективного действия гипобарического ПреК мозга по отношению к принципиально другим повреждающим факторам — психоэмоциональному и травматическому стрессу, патогенное влияние которых основано на расстройствах системных и неспецифических механизмов адаптации [94, 95]. В этих работах изучался показатель устойчивости крыс, кондиционируемых тремя сеансами УГГ, к тяжелым формам стресса (психоэмоциональному и травматическому) в экспериментальных моделях “выученной беспомощности” (модель депрессивноподобной патологии) и “стресс—рестресс” (модель посттравматического стрессового расстройства, ПТСР) соответственно. ПреК процедура, наряду с выраженным антидепрессивным эффектом на поведение, восстанавливало нормаль-

ную реактивность ГГАС на стресс. В “стресс—рестресс” модели ПТСР предъявление животным, ранее пережившим тяжелый травматический стресс, кратковременного иммобилизационного стресса (рестресс) приводило к формированию устойчивого тревожного состояния. Использование УГГ в режиме ПреК предотвращало развитие тревожного состояния — аналога ПТСР.

НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЕ ИШЕМИЧЕСКОЕ/ГИПОКСИЧЕСКОЕ ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ

Посткондиционирование (ПостК) — это предъявление неблагоприятных факторов умеренной интенсивности *после* тяжелых повреждающих воздействий. Феномен ПостК был описан сравнительно недавно (в 2003 г.) в ишемической модели на сердце. Было установлено, что предъявление кратких эпизодов ишемии на ранних стадиях реперфузии значительно снижает размеры зоны повреждения после перенесенного инфаркта и улучшает выживаемость кардиомиоцитов [125]. Протективный эффект ишемического ПостК на мозге был впервые описан в 2006 г. в модели фокальной ишемии на крысах [126]. Был установлен тот факт, что ишемическое ПостК краткими эпизодами церебральной ишемии, чередующимися с периодами реперфузии, приводит к значительному снижению размеров очага повреждения в мозге, причем степень нейропротекции зависела от конкретного режима ПостК — кратности и длительности циклов ишемии—реперфузии и времени начала ПостК — в ранний, или отсроченный период [92]. Несмотря на то, что ишемическое ПостК подтвердило свою нейропротективную эффективность на мозге, этот способ по мнению многих исследователей и клиницистов не имеет реальных клинических перспектив в связи с рядом недостатков (оперативное вмешательство, узкие терапевтические окна, высокая вероятность побочных эффектов и др.). Поэтому возникла необходимость поиска других способов ПостК. Мы предложили новый немедикаментозный способ ПостК с применением гипобарической гипоксии. В пилотных экспериментах как повреждающие факторы использовались ТГГ и парадигма “стресс—рестресс”. ПостК осуществлялось тремя сеансами УГГ через сутки после ТГГ или терминального стресса в модели ПТСР. Установлено, что ПостК трехкратной УГГ в значительной степени снижает объем постгипоксических структурных повреждений чувствительных образований мозга (CA1—CA4 поля гиппокампа и неокортекс), нивелирует вызываемые ТГГ нарушения поведения в “открытом поле” и приподнятом крестообразном лабиринте, а также восстанавливает нормальную активность и стресс-реактивность ГГАС [96]. Обнаружен мощ-

ный анксиолитический эффект гипоксического ПостК у животных, перенесших как ТГГ, так и психоэмоциональный травматический стресс в модели ПТСР [18].

Эффективность такого подхода подтверждена и в исследованиях других ведущих лабораторий, которые изучали нейропротективную эффективность нашего способа ПостК УГГ в своих моделях. В частности, было показано, что ПостК значительно снижает объем ишемических повреждений мозга после гипоксии—ишемии на ранних стадиях онтогенеза [51].

Механизмы ишемического и гипоксического ПостК

В связи с тем, что интенсивные исследования последних лет убедительно доказали терапевтический потенциал различных способов ПостК, раскрытие индуцируемых им кардиопротективных и нейропротективных механизмов является в настоящее время одной из наиболее насущных проблем физиологии и медицины. Из всех способов ПостК наиболее изучены молекулярно-клеточные механизмы ишемического ПостК миокарда, среди которых ведущую роль предположительно играет активация анти-апоптотических процессов [108], экспрессия HIF-1 α и его мишеней — гена ЭПО и др. [127]. Как в сердце, так и в мозге ишемическое ПостК подавляет генерацию свободных радикалов и инициацию апоптоза [124], активирует внутриклеточные сигнальные каскады, вовлекающиеся в регуляцию гибели/выживания клеток (протеин киназа C, PI3K/Akt, MAPK) и др. (обзор [12]). В основном эти сведения касаются моделей раннего (или быстрого) ПостК, когда прерывание реперфузии производится в ранний период (секунды и минуты) после ишемии. С практической точки зрения этот способ ПостК в реальной клинической практике не является перспективным. Относительно механизмов так называемого отсроченного ПостК, осуществляемого спустя часы и сутки после тяжелой ишемии, в настоящее время имеются фрагментарные данные. Показано подавление синтеза и транслокации про-апоптотического белка Bax [83, 129], а также транзиторное повышение активности антиоксидантов супероксид-дисмутаза и каталазы [43] в нейронах гиппокампа крыс через 5 ч после ишемического ПостК. Введение блокатора синтеза белков циклогексимида практически полностью блокировало нейропротективный эффект отсроченного ишемического ПостК в поле CA1 гиппокампа крыс [39], что свидетельствует о необходимости процессов синтеза белка *de novo* для реализации нейропротективных эффектов ПостК.

В отличие от ишемического, протективные механизмы гипоксического ПостК, особенно мозга, практически не изучены. В наших пионер-

ских исследованиях было установлено, что экспрессия Bcl-2, BDNF, альфа-субъединицы фактора HIF-1 и его транскрипционной мишени эритропоэтина в нейронах гиппокампа и неокортекса крыс в различной степени активируется при предъявлении гипобарической гипоксии в режиме ПостК. Сравнительный анализ профилей экспрессии показал, что среди исследованных факторов наиболее важную роль в механизмах такого ПостК, очевидно, играет HIF-1 [6, 7, 115]. Роль HIF-1 α и его мишеней подтверждается и в другой модели гипоксического ПостК [130]. Наряду с индукцией HIF-1 α , также показана активация антиоксидантных систем при использовании нашей модели УГГ [51]. Реализация анксиолитического эффекта ПостК в модели постстрессорной патологии сопровождалась стимуляцией выработки нейротрофина BDNF в гиппокампе и неокортексе, в то время как значимых изменений экспрессии HIF-1 α и ЭПО не обнаруживалось [9].

На основании имеющихся в настоящее время сведений можно предположить, что механизмы нейропротективного действия гипоксического ПреК и ПостК в значительной мере сходны, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения, так же, как выявление универсальных и специфических механизмов предотвращения гипоксическим ПостК повреждающего действия факторов различной природы (гипоксии, психоэмоциональных стрессов).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ литературы свидетельствует о том, что с использованием различных экспериментальных моделей в мире проводятся интенсивные исследования влияния гипоксического фактора на индукцию как патологических, так и адаптивных состояний мозга. Эта проблема актуальна и имеет важное практическое значение. Интересными представляются результаты работ, проведенных в последнее десятилетие, в том числе в нашем коллективе, применяющих умеренную гипобарическую гипоксию в качестве пре- и посткондиционирования для предотвращения структурно-функциональных нарушений мозга, вызываемых повреждающими воздействиями (тяжелыми формами гипоксии и стресса), а также для реабилитации после этих воздействий. В ближайшей перспективе возможна разработка на их основе практико-ориентированных подходов для медицины и здравоохранения.

Работа выполнена при поддержке Госпрограммы ГП-47 “Научно-технологическое развитие Российской Федерации” (2019–2030), тема 0134-2019-0004.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранова К.А., Рыбникова Е.А., Самойлов М.О. Динамика экспрессии HIF-1 α в мозге крыс на разных этапах формирования экспериментального ПТСР и его коррекции умеренной гипоксией // *Нейрохимия*. 2017. Т. 34(2). С. 137–145. <https://doi.org/10.7868/S10278133170200>
2. Беляков А.В., Семенов Д.Г. PI3K/Akt система участвует в процессе нейропротективного preconditionирования крыс умеренной гипобарической гипоксией // *Нейрохимия*. 2017. Т. 34. № 3. С. 209. <https://doi.org/10.7868/S1027813317020030>
3. Беляков А.В., Семенов Д.Г. Стимуляция когнитивных способностей пожилых макаков умеренной гипобарической гипоксией // *Успехи геронтологии*. 2018. Т. 31. № 6. С. 966. <https://www.researchgate.net/publication/331354909>
4. Ватаева Л.А., Толькова Е.И., Самойлов М.О. Влияние тяжелой гипоксии на эмоциональное поведение крыс: корректирующий эффект preconditionирования // *Докл. АН*. 2004. Т. 395. С. 109. https://elibrary.ru/download/elibrary_17390476_18014199.PDF
5. Ветровой О.В., Рыбникова Е.А., Глущенко Т.С., Самойлов М.О. Влияние гипоксического preconditionирования на экспрессию против-апоптотического белка BCL-2 и нейротрофина BDNF в поле CA1 гиппокампа крыс, переживших тяжелую гипоксию // *Морфология*. 2014а. Т. 145. С. 16. https://elibrary.ru/download/elibrary_21500567_94138467.pdf
6. Ветровой О.В., Рыбникова Е.А., Глущенко Т.С., Баранова К.А., Самойлов М.О. Умеренная гипобарическая гипоксия в режиме preconditionирования повышает экспрессию HIF-1 α и эритропоэтина в CA1 поле гиппокампа крыс, переживших тяжелую гипоксию // *Нейрохимия*. 2014б. Т. 31. С. 134. <https://doi.org/10.7868/S1027813314020137>
7. Владимиров Г.Е., Галвяло М.Я., Горюхина Т.А. и др. Использование пребывания в высокогорном климате для целей высотной тренировки летчика. В сб. Кислородное голодание и борьба с ним (Вопросы тренировки и питания). Ленинград, 1939. С. 43.
8. Дудкин К.Н., Кручинин В.К., Чуева И.В., Самойлов М.О. Влияние краткосрочной аноксии на когнитивные процессы и их нейронные корреляты у обезьян // *Докл. АН*. 1993. Т. 333. С. 543.
9. Зенько М.Ю., Рыбникова Е.А., Глущенко Т.С. Экспрессия нейротрофина BDNF в гиппокампе и неокортексе у крыс при формировании постстрессового тревожного состояния и его коррекции гипоксическим preconditionированием // *Морфология*. 2014. Т. 146. С. 14. https://elibrary.ru/download/elibrary_22307550_98269326.pdf
10. Кирова Ю.И., Германова Э.Л. Взаимодействие HIF1 α с белками теплового шока HSP90 и HSP70 в коре головного мозга при гипоксии // *Патол. физиол. и Экспер. терап.* 2018. Т. 62. С. 4. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2018.03.4-11>
11. Крепс Е.М., Вержбинская Е.М., Вержбинская Н.А. и др. О приспособлении животных к хронической гипоксии (Влияние приспособления к хронической гипоксии на “потолок” и на высоту газообмена при пониженном содержании кислорода) // *Физиол. журн. СССР*. 1956. Т. 42. С. 149.
12. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б. Нейропротекторный эффект ишемического preconditionирования и дистанционного preconditionирования. Перспективы клинического применения // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2012. Т. 18. С. 27. <https://www.angiolsurgery.org/magazine/2012/2/4.htm>
13. Меерсон Ф.З. Адаптация к стрессу: механизмы и защитные перекрестные эффекты // *Нур. Мед. J*. 1993. № 4. С. 23.
14. Назаренко А.И. Влияние акклиматизации к гипоксии на течение экспериментальных эпилептоформных судорог у крыс // *Бюлл. эксперим. биол. мед.* 1962. Т. 53. С. 48.
15. Разсолов Н.А., Чижов А.Я., Потиевский Б.Г., Потиевская В.И. // *Методические рекомендации для авиационных врачей*. М., 2002. 19 с.
16. Рыбникова Е.А., Миронова В.И., Пивина С.Г. и др. Гипоксическое preconditionирование предотвращает развитие постстрессорных депрессивных состояний у крыс // *Докл. АН*. 2006. Т. 411. С. 1. https://elibrary.ru/download/elibrary_9316946_89686257.PDF
17. Рыбникова Е.А., Миронова В.И., Пивина С.Г. и др. Гормональные механизмы нейропротективных эффектов гипоксического preconditionирования у крыс // *Докл. РАН*. 2008. Т. 421. С. 239. https://elibrary.ru/download/elibrary_11033044_76103036.pdf
18. Рыбникова Е.А., Воробьев М.Г., Самойлов М.О. Гипоксическое preconditionирование корректирует нарушения поведения крыс в модели посттравматического стрессового расстройства // *Журн. высш. нерв. деятельности*. 2012. Т. 62. С. 364. https://elibrary.ru/download/elibrary_17759361_86972634.pdf
19. Рыбникова Е.А., Баранова К.А., Глущенко Т.С. и др. Участие транскрипционного фактора HIF-1 в нейрональных механизмах адаптации к психоэмоциональному и гипоксическому стрессу // *Физиол. Журн. НАН Украины*. 2013. Т. 59.(6). С. 88–97.
20. Самойлов М.О. Мозг и адаптация. Молекулярно-клеточные механизмы. СПб. ИФРАН, 1999. 271 с.
21. Самойлов М.О., Семенов Д.Г., Толькова Е.И., Болехан Е.А. Влияние краткосрочной аноксии на механизмы внутриклеточной сигнальной трансдукции в коре головного мозга // *Физиол. журн.* 1994. Т. 80. С. 37.
22. Самойлов М.О., Лазаревич Е.В., Семенов Д.Г. и др. Адаптивные эффекты preconditionирования нейронов мозга // *Физиол. журн. им. И. М. Сеченова*. 2001. Т. 87. С. 714.
23. Самойлов М.О., Рыбникова Е.А., Чурилова А.В. Сигнальные молекулярные и гормональные механизмы формирования протективных эффектов гипоксического preconditionирования. Обзор //

- Патол. физиол. эксперим. терапия. 2012а. № 3. С. 3. <https://pfiet.ru/issue/view/58/2012-3>
24. *Самойлов М.О., Рыбникова Е.А.* Молекулярно-клеточные и гормональные механизмы индуцированной толерантности мозга к экстремальным факторам среды (обзор) // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2012б. Т. 98. С. 108. https://elibrary.ru/download/elibrary_17697773_50176675.pdf
 25. *Сариева К.В., Лянгузов А.Ю., Галкина О.В., Ветровой О.В.* Влияние тяжелой гипоксии на Hif1- и Nrf2-опосредованные механизмы антиоксидантной защиты в неокортексе крыс // Нейрохимия. 2019. Т. 36. № 2. С. 128–139. <https://doi.org/10.1134/S1027813319020109>
 26. *Семенов Д.Г., Беляков А.В.* Действие острой гипобарии на поведение и долговременную память крыс // Журн. авиокосм. и экол. мед. 2018. Т. 52. С. 53. <https://doi.org/10.21687/0233-528X-2018-52-5-53-57>
 27. *Сидорова М.В., Рыбникова Е.А., Чурилова А.В., Самойлов М.О.* Влияние различных режимов умеренной гипобарической гипоксии на экспрессию hif-1α в неокортексе крыс // Фізіол. Журн. НАН України. 2013. Т. 59.(6). С. 111–115.
 28. *Сиротинин М.М.* Життя на висотах та хвороба висоти. Киев. АН УРСР. 1939.
 29. *Сиротинин Н.Н.* Влияние адаптации к гипоксии и акклиматизации к высокогорному климату на устойчивость животных к некоторым экстремальным воздействиям // Патол. физиология и эксперим. терапия. 1964. № 5. С. 12.
 30. *Сиротинин Н.Н.* Эволюция резистентности и реактивности организма. Москва. Медицина, 1981. 235 с.
 31. *Тюлькова Е.И., Семенов Д.Г., Самойлов М.О.* Влияние аноксии на изменение содержания фосфоинозитидов и биоэлектрическую активность в коре головного мозга кошки // Бюл. эксп. биол. и мед. 1991. Т. 111. С. 239.
 32. *Цыганова Т.Н.* Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка — обоснование создания нового поколения гипоксикатора гипоксикатора (обзорная статья) // Russian J. Rehab. Med. 2019. № 1. Р. 46. <http://tjrm.ru/wp-content/uploads/2019/11/RJRM-2019-1.pdf>
 33. *Чижов А.А., Стрелков Р.Б., Потиевская В.И. и др.* Нормобарическая гипокситерапия (метод “Горный воздух”): Монография // Под ред. Н.А. Агаджаняна — М.: РУДН, 1994. 95 с.
 34. *Чурилова А.В., Глуценко Т.С., Самойлов М.О.* Изменения нейронов гиппокампа и неокортекса крыс под влиянием различных режимов гипобарической гипоксии // Морфология. 2012. Т. 141. С. 7. https://elibrary.ru/download/elibrary_17354469_12575967.pdf
 35. *Anderson C.J., Kahl A., Qian L. et al.* Prohibitin is a positive modulator of mitochondrial function in PC12 cells under oxidative stress // J. Neurochem. 2018. V. 146. P. 235. <https://doi.org/10.1111/jnc.14472>
 36. *Angelova, P., Kasymov V., Christie I. et al.* Functional oxygen sensitivity of astrocytes // J. Neurosci. 2015. V. 35. P. 10460. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0045-15.2015>
 37. *Arieli Y., Eynan M., Gancz H. et al.* Heat acclimation prolongs the time to central nervous system oxygen toxicity in the rat. Possible involvement of HSP72 // Brain Res. 2003. V. 962. P. 15. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(02\)03681-8](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(02)03681-8)
 38. *Attwell D., Buchan A., Charpak S. et al.* Glial and neuronal control of brain blood flow // Nature. 2010. V. 468. P. 232. <https://doi.org/10.1038/nature09613>
 39. *Burda J., Danielisová V., Némethová M. et al.* Delayed postconditioning initiates additive mechanism necessary for survival of selectively vulnerable neurons after transient ischemia in rat brain // Cell Mol. Neurobiol. 2006. V. 26. P. 1141. <https://doi.org/10.1007/s10571-006-9036-x>
 40. *Cho S., Park E. M., Zhou P. et al.* Obligatory role of inducible nitric oxide synthase in ischemic preconditioning // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2005. V. 25. P. 493. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600058>
 41. *Correia S.C., Santos R.X., Perry G. et al.* Mitochondria: the missing link between preconditioning and neuroprotection // J. Alzheimers Dis. 2010a. V. 20. Suppl. 2. P. 475. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-100669>
 42. *Correia S.C., Moreira P.I.* Hypoxia-inducible factor 1: a new hope to counteract neurodegeneration? // J. Neurochem. 2010b. V. 112. P. 1. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06443.x>
 43. *Danielisová V., Némethová M., Gottlieb M., Burda J.* The changes in endogenous antioxidant enzyme activity after postconditioning // Cell Mol. Neurobiol. 2006. V. 26. P. 1181. <https://doi.org/10.1007/s10571-006-9034-z>
 44. *De Kloet E.R., Vreugdenhil E., Oitzl M.S., Joëls M.* Brain corticosteroid receptor balance in health and disease // Endocr. Rev. 1998. V. 19. P. 269. <https://doi.org/10.1210/edrv.19.3.0331>
 45. *Dezfulian C., Garrett M., Gonzalez N.R.* Clinical application of preconditioning and postconditioning to achieve neuroprotection // Translat. Stroke Res. 2013. V. 4. P. 19. <https://doi.org/10.1007/s12975-012-0224-3>
 46. *Dirnagl U., Simon R.P., Hallenbeck J.M.* Ischemic tolerance and endogenous neuroprotection // Trends Neurosci. 2003. V. 26. № 5. P. 248. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(03\)00071-7](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(03)00071-7)
 47. *Emerson M.R., Nelson S.R., Samson F.E., Pazdernik T.L.* Hypoxia preconditioning attenuates brain edema associated with kainic acid-induced status epilepticus in rats // Brain Res. 1999. V. 825. P. 189. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(99\)01195-6](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(99)01195-6)
 48. *Fan X., Wang F., Zhang L. et al.* Neuroprotection of hypoxic/ischemic preconditioning in neonatal brain with hypoxic/ischemic injury // Rev. Neurosci. 2021. V. 32. P. 23. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2020-0024>
 49. *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. V. 79. P. 816.
<https://doi.org/10.1002/jnr.20402>
50. *Gage A.T., Stanton P.K.* Hypoxia triggers neuroprotective alterations in hippocampal gene expression via a heme-containing sensor // *Brain Res.* 1996. V. 719. P. 172.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(96\)00092-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(96)00092-3)
 51. *Gamdzik M., Makarewicz D., Słomka M. et al.* Hypobaric hypoxia postconditioning reduces brain damage and improves antioxidative defense in the model of birth asphyxia in 7-day-old rats // *Neurochem. Res.* 2014. V. 39. P. 68.
<https://doi.org/10.1007/s11064-013-1191-0>
 52. *Gaspar T., Snipes J.A., Busija A.R. et al.* ROS-independent preconditioning in neurons via activation of mitoK(ATP) channels by BMS-191095 // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2008. V. 28. P. 1090.
<https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600611>
 53. *Gerace E., Zianni E., Landucci E. et al.* Differential mechanisms of tolerance induced by NMDA and 3,5-dihydroxyphenylglycine (DHPG) preconditioning // *J. Neurochem.* 2020. V. 155. P. 638.
<https://doi.org/10.1111/jnc.15033>
 54. *Gidday J.M.* Cerebral preconditioning and ischaemic tolerance. Nature reviews // *Neurosci.* 2006. V. 7. № 6. P. 437.
<https://doi.org/10.1038/nrn1927>
 55. *Hashiguchi A., Yano S., Morioka M. et al.* Up-regulation of endothelial nitric oxide synthase via phosphatidylinositol 3-kinase pathway contributes to ischemic tolerance in the CA1 subfield of gerbil hippocampus // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2004. V. 24. P. 271.
<https://doi.org/10.1097/01.WCB.0000110539.96047.FC>
 56. *Hao Y.* Review Cerebral Ischemic Tolerance and Preconditioning: Methods, Mechanisms, Clinical Applications, and Challenges // *Front. Neurol.* 2020. V. 11. P. 812.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00812>
 57. *Hirayama Y., Anzai N., Koizumi S.* Mechanisms underlying sensitization of P2X7 receptors in astrocytes for induction of ischemic tolerance // *Glia.* 2021. V. 69. P. 2100.
<https://doi.org/10.1002/glia.23998>
 58. *Hirayama Y., Anzai N., Kinouchi H., Koizumi S.* P2X7 Receptors in Astrocytes: A Switch for Ischemic Tolerance // *Molecules.* 2022. V. 27. 3655.
<https://doi.org/10.3390/molecules27123655>
 59. *Jackson C.W., Escobar I., Xu J., Perez-Pinzon M.A.* Effects of ischemic preconditioning on mitochondrial and metabolic neuroprotection: 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase and sirtuins // *Brain Circ.* 2018. V. 4. P. 54.
https://doi.org/10.4103/bc.bc_7_18
 60. *Jiang X., Zhu D., Okagaki P. et al.* N-methyl-D-aspartate and TrkB receptor activation in cerebellar granule cells: an in vitro model of preconditioning to stimulate intrinsic survival pathways in neurons // *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2003. V. 993. P. 134.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb07522.x>
 61. *Kaculini C., Wallace D.J., Haywood A.E. et al.* Protective Effects of Obstructive Sleep Apnea on Outcomes After Subarachnoid Hemorrhage: A Nationwide Analysis // *Neurosurgery.* 2020. V. 87. P. 1008
<https://doi.org/10.1093/neuros/nyaa242>
 62. *Kakinohana M., Harada H., Mishima Y. et al.* Neuroprotective effect of epidural electrical stimulation against ischemic spinal cord injury in rats: electrical preconditioning // *Anesthesiology.* 2005. V. 103. P. 84.
<https://doi.org/10.1097/00000542-200507000-00015>
 63. *Kauser H., Sahu S., Kumar S., Panjwani U.* Guanfacine is an effective countermeasure for hypobaric hypoxia – induced cognitive decline // *Neurosci.* 2013. V. 254. P. 110.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.09.023>
 64. *Kim J.Y., Barua S., Huang M.Y. et al.* Heat Shock Protein 70 (HSP70) Induction: Chaperonotherapy for Neuroprotection after Brain Injury // *Cells.* 2020. V. 9. P. 2020.
<https://doi.org/10.3390/cells9092020>
 65. *Kirino T., Tsujita Y., Tamura A.* Induced tolerance to ischemia in gerbil hippocampal neurons // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1991. V. 11. P. 299.
<https://doi.org/10.1038/jcbfm.1991.62>
 66. *Kirino T.* Ischemic tolerance // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2002. V. 22. P. 1283.
<https://doi.org/10.1097/01.wcb.0000040942.89393.88>
 67. *Kitagawa K., Matsumoto M., Tagaya M. et al.* “Ischemic tolerance” phenomenon found in the brain // *Brain Res.* 1990. V. 528. P. 21.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)90189-i](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)90189-i)
 68. *Kitano H., Kirsch J.R., Hurn P.D., Murphy S.J.* Inhalational anesthetics as neuroprotectants or chemical preconditioning agents in ischemic brain // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2007. V. 27. P. 1108.
<https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600410>
 69. *La Z., Gu L., Yu L. et al.* Delta opioid peptide [d-Ala2, d-Leu5] enkephalin confers neuroprotection by activating delta opioid receptor-AMPK-autophagy axis against global ischemia // *Cell & Biosci.* 2020. V. 10. P. 79.
<https://doi.org/10.1186/s13578-020-00441-z>
 70. *Lee J.W., Bae S.H., Jeong J.W. et al.* Hypoxia-inducible factor (HIF-1)alpha: its protein stability and biological functions // *Exp. Mol. Med.* 2004. V. 36. P. 1.
<https://doi.org/10.1038/emmm.2004.1>
 71. *Li Y., Cheng X., Liu X. et al.* Treatment of Cerebral Ischemia Through NMDA Receptors: Metabotropic Signaling and Future Directions // *Front. Pharmacol.* 2022. V. 13. P. 831181.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2022.831181>
 72. *Lin A.M., Chen C.F., Ho L.T.* Neuroprotective effect of intermittent hypoxia on iron-induced oxidative injury in rat brain // *Exp. Neurol.* 2002. V. 176. P. 328.
<https://doi.org/10.1006/exnr.2002.7938>
 73. *Lin C.H., Chen P.S., Gean P.W.* Glutamate preconditioning prevents neuronal death induced by combined oxygen-glucose deprivation in cultured cortical neurons // *Eur. J. Pharmacol.* 2008. V. 589. P. 85.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.05.047>
 74. *Lin M., Beal M.* Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. // *Nature.*

2006. V. 443(7113). P. 787.
<https://doi.org/10.1038/nature05292>
75. Liu J., Narasimhan P., Yu F., Chan P. Neuroprotection by hypoxic preconditioning involves oxidative stress-mediated expression of hypoxia-inducible factor and erythro-poietin // *Stroke*. 2005. V. 36. P. 1264.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.0000166180.91042.02>
 76. Liu X.Q., Sheng R., Qin Z.H. The neuroprotective mechanism of brain ischemic preconditioning // *Acta Pharmacol. Sin.* 2009. V. 30. № 8. P. 1071.
<https://doi.org/10.1038/aps.2009.105>
 77. Liu Y., Wong T.P., Aarts M. et al. NMDA receptor subunits have differential roles in mediating excitotoxic neuronal death both in vitro and in vivo // *J. Neurosci.* 2007. V. 27. P. 2846.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0116-07.2007>
 78. Lukyanova L.D., Kirova Y.I. Mitochondria-controlled signaling mechanisms of brain protection in hypoxia // *Fron. Neurosci.* 2015. V. 9. P. 320.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00320>
 79. Marina N., Kasymov V., Ackland G.L. et al. Astrocytes and Brain Hypoxia // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016. V. 903. P. 201.
https://doi.org/10.1007/978-1-4899-7678-9_14
 80. Marini A.M., Jiang X., Wu X. et al. Preconditioning and neurotrophins: a model for brain adaptation to seizures, ischemia and other stressful stimuli // *Amino Acids*. 2007. V. 32. P. 299.
<https://doi.org/10.1007/s00726-006-0414-y>
 81. Miyashita K., Abe H., Nakajima T. et al. Induction of ischaemic tolerance in gerbil hippocampus by pre-treatment with focal ischaemia // *Neuroreport*. 1994. V. 6. P. 46.
<https://doi.org/10.1097/00001756-199412300-00013>
 82. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium // *Circulation*. 1986. V. 74. P. 1124.
<https://doi.org/10.1161/01.cir.74.5.1124>
 83. Nemethova M., Danielisova V., Gottlieb M. et al. Ischemic postconditioning in the rat hippocampus: mapping of proteins involved in reversal of delayed neuronal death // *Arch. Ital. Biol.* 2010. V. 148. P. 23. PMID: 20426251
 84. Obrenovitch T.P. Molecular physiology of preconditioning-induced brain tolerance to ischemia // *Physiol. Rev.* 2008. V. 88. P. 211.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2006>
 85. Ozaki T., Muramatsu R., Sasai M. et al. The P2X4 receptor is required for neuroprotection via ischemic preconditioning // *Sci. Reports*. 2016. V. 6. 25893.
<https://doi.org/10.1038/srep25893>
 86. Pamenter M.E., Hall J.E., Tanabe Y., Simonson T.S. Cross-Species Insights Into Genomic Adaptations to Hypoxia // *Fron. Genet.* 2020. V. 11. P. 743.
<https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00743>
 87. 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. V. 7. P. 1150.
<https://doi.org/10.1089/ars.2005.7.1150>
 88. Puisieux F., Deplanque D., Bulckaen H. et al. Brain ischemic preconditioning is abolished by antioxidant drugs but does not up-regulate superoxide dismutase and glutathione peroxidase // *Brain Res.* 2004. V. 1027. P. 30.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.08.067>
 89. Qu Y., Konrad C., Anderson C. et al. Prohibitin S-Nitrosylation Is Required for the Neuroprotective Effect of Nitric Oxide in Neuronal Cultures // *J. Neurosci.* 2020. V. 40. P. 3142.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1804-19.2020>
 90. Ravati A., Ahlemeyer B., Becker A., Kriegstein J. Preconditioning-induced neuroprotection is mediated by reactive oxygen species // *Brain Res.* 2000. V. 866. P. 23.
[https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(00\)02210-1](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(00)02210-1)
 91. Revah O., Lasser-Katz E., Fleidervish I.A., Gutnick M.J. The earliest neuronal responses to hypoxia in the neocortical circuit are glutamate-dependent // *Neurobiol. Dis.* 2016. V. 95. P. 158.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.07.019>
 92. Ren C., Gao X., Niu G. et al. Delayed postconditioning protects against focal ischemic brain injury in rats // *PLoS One*. 2008. № 3. P. 3851.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003851>
 93. Rybnikova E., Vataeva L., Tyulkova E. et al. Mild hypoxia preconditioning prevents impairment of passive avoidance learning and suppression of brain NGFI-A expression induced by severe hypoxia // *Behav. Brain Res.* 2005. V. 160. P. 107.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2004.11.023>
 94. Rybnikova E., Mironova V., Pivina S. et al. Antidepressant-like effects of mild hypoxia preconditioning in the learned helplessness model in rats // *Neurosci. Lett.* 2007a. V. 417. P. 234.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.02.048>
 95. 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*. 2007b. V. 32. P. 812.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.05.010>
 96. Rybnikova E., Vorobyev M., Pivina S., Samoilov M. Postconditioning by mild hypoxic exposures reduces rat brain injury caused by severe hypoxia // *Neurosci. Lett.* 2012. V. 513. P. 100.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.02.019>
 97. Rybnikova E.A., Nalivaeva N.N., Zenko M.Y., Baranova K.A. Intermittent Hypoxic Training as an Effective Tool for Increasing the Adaptive Potential, Endurance and Working Capacity of the Brain // *Fron. Neurosci.* 2022. V. 16. 941740.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2022.941740>
 98. Selye H. Stress and the general adaptation syndrome // *Br. Med. J.* 1950. № 4667. P. 1383.
<https://doi.org/10.1136/bmj.1.4667.1383>
 99. Samoilov M., Churilova A., Gluschenko T., Rybnikova E. Neocortical pCREB and BDNF expression under different modes of hypobaric hypoxia: role in brain hypoxic tolerance in rats // *Acta Histochem.* 2014. V. 116. P. 949.
<https://doi.org/10.1016/j.acthis.2014.03.009>
 100. Semenov D.G., Samoilov M.O., Lazarewicz J.W. Preconditioning reduces hypoxia-evoked alterations in glu-

- tamatergic Ca^{2+} signaling in rat cortex // *Acta Neurobiol. Exp. (Wars)*. 2008. V. 68. P. 169. PMID: .18511953
101. *Semenza G.L.* Hypoxia-Inducible Factor 1 and Cardiovascular Disease // *Annu. Rev. Physiol.* 2014. V. 76. P. 39.
<https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021113-170322>
 102. *Sharma A., Goyal R.* Cross tolerance: a tread to decipher the code of endogenous global cerebral resistance // *Neural Regenerat. Res.* 2016. V. 11. P. 719.
<https://doi.org/10.4103/1673-5374.182688>
 103. *Sharma D., Maslov L.N., Singh N., Jaggi A.S.* Remote ischemic preconditioning-induced neuroprotection in cerebral ischemia-reperfusion injury: Preclinical evidence and mechanisms // *Eur. J. Pharmacol.* 2020. V. 883. P. 173380.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173380>
 104. *Shpargel K.B., Jalabi W., Jin Y. et al.* Preconditioning paradigms and pathways in the brain // *Cleve Clin. J. Med.* 2008. V. 75. P. 77.
https://doi.org/10.3949/ccjm.75.suppl_2.s77
 105. *Soriano F.X., Papadia S., Hofmann F. et al.* Preconditioning doses of NMDA promote neuroprotection by enhancing neuronal excitability // *J. Neurosci.* 2006. V. 26. P. 4509.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0455-06.2006>
 106. *Steiger H.J., Hangji D.* Ischaemic preconditioning of the brain, mechanisms and applications // *Acta Neurochir. (Wien)*. 2007. V. 149. P. 1.
<https://doi.org/10.1007/s00701-006-1057-1>
 107. *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. V. 38. P. 680.
<https://doi.org/10.1161/01.str.0000251444.56487.4c>
 108. *Sun H., Guo T., Liu L. et al.* Ischemic postconditioning inhibits apoptosis after acute myocardial infarction in pigs // *Heart Surg. Forum*. 2010. V. 13. P. E305.
<https://doi.org/10.1532/hcf98.20101013>
 109. *Tauskela J.S., Comas T., Hewitt K. et al.* Cross-tolerance to otherwise lethal N-methyl-D-aspartate and oxygen-glucose deprivation in preconditioned cortical cultures // *Neurosci.* 2001. V. 107. P. 571.
[https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(01\)00381-5](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(01)00381-5)
 110. *Tregub P., Kulikov V., Motin Y. et al.* Combined exposure to hypercapnia and hypoxia provides its maximum neuroprotective effect during focal ischemic injury in the brain // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2015. V. 24. P. 381.
<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.09.003>
 111. *Tregub P.P., Malinovskaya N.A., Osipova E.D. et al.* Hypercapnia Modulates the Activity of Adenosine A1 Receptors and $\text{mitoK}^{+}_{\text{ATP}}$ -Channels in Rat Brain When Exposed to Intermittent Hypoxia // *Neuromolecular Medicine*. 2022. V. 24. P. 155.
<https://doi.org/10.1007/s12017-021-08672-0>
 112. *Truettner J., Busto R., Zhao W. et al.* Effect of ischemic preconditioning on the expression of putative neuroprotective genes in the rat brain // *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2002. V. 103. P. 106.
[https://doi.org/10.1016/s0169-328x\(02\)00191-2](https://doi.org/10.1016/s0169-328x(02)00191-2)
 113. *Turovskaya M.V., Gaidin S.G., Vedunova M.V. et al.* BDNF Overexpression Enhances the Preconditioning Effect of Brief Episodes of Hypoxia, Promoting Survival of GABAergic Neurons // *Neurosci. Bull.* 2020. V. 36. P. 733.
<https://doi.org/10.1007/s12264-020-00480-z>
 114. *Vartanian K.B., Stevens S.L., Marsh B.J. et al.* LPS preconditioning redirects TLR signaling following stroke: TRIF-IRF3 plays a seminal role in mediating tolerance to ischemic injury // *J. Neuroinflamm.* 2011. V. 8. P. 140.
<https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-140>
 115. *Vetrovoy O., Sarieva K., Galkina O. et al.* Neuroprotective mechanism of hypoxic post-conditioning involves HIF1-associated regulation of the pentose phosphate pathway in rat brain // *Neurochem. Res.* 2019. V. 44. P. 425.
<https://doi.org/10.1007/s11064-018-2681-x>
 116. *Vetrovoy O., Sarieva K., Lomert E. et al.* Pharmacological hif1 inhibition eliminates downregulation of the pentose phosphate pathway and prevents neuronal apoptosis in rat hippocampus caused by severe hypoxia // *J. Mol. Neurosci.* 2020. V. 70. P. 635.
<https://doi.org/10.1007/s12031-019-01469-8>
 117. *Wada K., Miyazawa T., Nomura N. et al.* Preferential conditions for and possible mechanisms of induction of ischemic tolerance by repeated hyperbaric oxygenation in gerbil hippocampus // *Neurosurgery*. 2001. V. 49. P. 160.
<https://doi.org/10.1097/00006123-200107000-00025>
 118. *Wang F., Xie X., Xing X., Sun X.* Excitatory Synaptic Transmission in Ischemic Stroke: A New Outlet for Classical Neuroprotective Strategies // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. P. 9381.
<https://doi.org/10.3390/ijms23169381>
 119. *Wu C., Zhan R.Z., Qi S. et al.* A forebrain ischemic preconditioning model established in C57Black/Crj6 mice // *J. Neurosci. Methods*. 2001. V. 107. P. 101.
[https://doi.org/10.1016/s0165-0270\(01\)00356-9](https://doi.org/10.1016/s0165-0270(01)00356-9)
 120. *Xiang J., Andjelkovic A.V., Zhou N. et al.* Is there a central role for the cerebral endothelium and the vasculature in the brain response to conditioning stimuli? // *Cond. Med.* 2018. V. 5. P. 220. PMC6426135.
 121. *Yang W., Wang Q., Chi L. et al.* Therapeutic hypercapnia reduces blood-brain barrier damage possibly via protein kinase C ϵ in rats with lateral fluid percussion injury // *J. Neuroinflamm.* 2019. V. 16. P. 36.
<https://doi.org/10.1186/s12974-019-1427-2>
 122. *Yunoki M., Nishio S., Ukita N. et al.* Hypothermic preconditioning induces rapid tolerance to focal ischemic injury in the rat // *Exp. Neurol.* 2003. V. 181. P. 291.
[https://doi.org/10.1016/s0014-4886\(03\)00056-6](https://doi.org/10.1016/s0014-4886(03)00056-6)
 123. *Yunoki M., Kanda T., Suzuki K. et al.* Ischemic Tolerance of the Brain and Spinal Cord: A Review // *Neurol. Med. Chirug.* 2017. V. 57. P. 590.
<https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2017-0062>
 124. *Zhao H.* Ischemic postconditioning as a novel avenue to protect against brain injury after stroke // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2009. V. 29. P. 873.
<https://doi.org/10.1038/jcbfm.2009.13>
 125. *Zhao Z.Q., Corvera J.S., Halkos M.E. et al.* Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic precon-

- ditioning // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003. V. 285. P. H579.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.01064.2002>
126. Zhao H., Sapolsky R.M., Steinberg G.K. Interrupting reperfusion as a stroke therapy: ischemic postconditioning reduces infarct size after focal ischemia in rats // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2006. V. 26. P. 1114.
<https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600348>
127. Zhao H.X., Wang X.L., Wang Y.H. et al. Attenuation of myocardial injury by postconditioning: role of hypoxia inducible factor-1alpha // *Basic Res. Cardiol.* 2010. V. 105. P. 109.
<https://doi.org/10.1007/s00395-009-0044-0>
128. Zhao X.Y., Li J.F., Li T.Z. et al. Morphine pretreatment protects against cerebral ischemic injury via a cPKCγ-mediated anti-apoptosis pathway // *Exp. Therap. Med.* 2021. V. 22. P. 1016.
<https://doi.org/10.3892/etm.2021.10448>
129. Zhou C., Tu J., Zhang Q. et al. Delayed ischemic postconditioning protects hippocampal CA1 neurons by preserving mitochondrial integrity via Akt/GSK3β signaling // *Neurochem. Int.* 2011. V. 59. P. 749.
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2011.08.008>
130. Zhu T., Zhan L., Liang D. et al. Hypoxia-inducible factor 1α mediates neuroprotection of hypoxic postconditioning against global cerebral ischemia // *J. Neuro-pathol. Exp. Neurol.* 2014. V. 73. P. 975.
<https://doi.org/10.1097/nen.0000000000000118>

Hypoxic Conditioning as a Stimulus for the Formation of Hypoxic Tolerance of the Brain

D. G. Semenov^{1, *} and A. V. Belyakov^{1, **}

¹*Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, 199034 Russia*

**e-mail: dsem50@rambler.ru*

***e-mail: belyakov07@gmail.com*

Abstract—The review is devoted to the problem of moderate hypoxic exposure as a natural, non-drug stimulus activating mechanisms of brain hypoxic tolerance. The history and current level of research on this problem are highlighted. The conditions of neuroprotective effectiveness of hypoxic conditioning as preventive (preconditioning) and corrective (postconditioning) effects are considered. The physiological and molecular-cellular mechanisms of pre- and postconditioning are revealed. Particular attention is paid to our own research on brain conditioning using moderate hypobaric hypoxia.

Keywords: hypoxia, ischemia, tolerance to hypoxia, preconditioning, postconditioning, hypobaric hypoxia, brain