

УДК 616.8-00;577.22

ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ГИПОКСИЧЕСКОГО/ИШЕМИЧЕСКОГО ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

Обзор

© 2017 О.В. Ветровой^{1,2*}, Е.А. Рыбникова¹, М.О. Самойлов¹

¹ Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 199034 Санкт-Петербург, Россия; электронная почта: vov210292@yandex.ru

² Санкт-Петербургский государственный университет, 199034 Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 22.10.16

После доработки 29.11.16

Обзор посвящен анализу современных данных о механизмах церебральной гипоксии, протективных способах ишемического и гипоксического посткондиционирования, а также их взаимосвязи с ключевыми механизмами, ответственными за нейропротекцию и нейропластичность. Наиболее важная роль в реализации нейропротективного потенциала посткондиционирования отводится стимуляции экспрессии антиапоптотических факторов, нейротрофинов, модификации активности ряда протеинкиназ и транскрипционных факторов, в частности индуцируемого гипоксией фактора (HIF-1). Приведенные факты указывают на несомненные трансляционные перспективы неинвазивных методов гипоксического посткондиционирования, а также свидетельствуют о существенном сходстве активируемых различными режимами посткондиционирования проадаптивных путей, расшифровка которых в настоящее время далека от завершения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипоксия/ишемия, нейропатология, ишемическое посткондиционирование, гипоксическое посткондиционирование.

Гипоксия – один из наиболее распространенных повреждающих факторов при различных неблагоприятных внешних и внутренних воздействиях. Хорошо известно, что тяжелые формы гипоксии подавляют процессы нейропластичности, вызывают нарушения обучения и памяти, а также оказывают деструктивный эффект на нейроны уязвимых структур мозга, в наибольшей степени – гиппокампа. Вместе с тем умеренные формы гипоксии оказывают противоположный эффект, и это свойство используется для разработки превентивных способов повышения устойчивости мозга к гипоксии (интервальные гипоксические тренировки, гипоксическое и ишемическое пре-кондиционирование) или реабилитации после уже перенесенных повреждающих воздействий

(раннее, отсроченное и дистантное ишемическое посткондиционирование (ИПостК), нормобарическое и гипобарическое гипоксическое посткондиционирование (НБГПостК и ГБГПостК, соответственно)). Ниже будут кратко изложены накопленные к настоящему времени сведения о церебральных механизмах повреждающей гипоксии мозга и протективных эффектах различных видов ишемического (ИПостК) и гипоксического (ГПостК) посткондиционирования, а также приведены аргументы, свидетельствующие о том, что наиболее перспективными с точки зрения дальнейшего внедрения в медицинскую практику следует признать неинвазивные способы НБГПостК и ГБГПостК.

Принятые сокращения: ПостК – любые виды посткондиционирования, ИПостК – ишемическое посткондиционирование, ГПостК – гипоксическое (неишемическое) посткондиционирование, НБГПостК – нормобарическое гипоксическое посткондиционирование, ГБГПостК – гипобарическое гипоксическое посткондиционирование, ТГ – тяжелая (повреждающая) гипобарическая гипоксия; ЦНС – центральная нервная система; HIF-1 – индуцируемый гипоксией фактор; NMDA-рецептор – рецептор, связывающий N-метил-D-аспаратат; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; ПОЛ – перекисное окисление липидов.

* Адресат для корреспонденции.

ПОНЯТИЕ О ГИПОКСИИ И МЕХАНИЗМАХ ЕЕ НЕГАТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ НА ПРОЦЕССЫ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ

Гипоксия – состояние кислородного голодания как всего организма, так и отдельных органов и тканей. Организм может оказаться в состоянии гипоксии в результате действия внешних факторов, в частности в условиях высоко-

горя, в космосе, при нахождении в душном непроветриваемом помещении. Также возможны случаи гипоксии как результата внутренних неблагоприятных событий, например, при закупорке/ишемии кровеносных сосудов, при анемиях. Гипоксия является важным компонентом патогенеза многих заболеваний.

Выделяют следующие виды гипоксии [1]:

1. Гипоксическая гипоксия (гипоксемия). Основной признак — низкое парциальное давление кислорода в артериальной крови и, как следствие, понижение содержания кислорода во всем организме.

2. Анемическая гипоксия (гемическая) — гипоксия, возникающая при недостатке гемоглобина и/или эритроцитов и нормальном напряжении кислорода в артериальной крови.

3. Застойная гипоксия (циркуляторная), при которой в артериальной крови имеется достаточное количество гемоглобина и нормальное напряжение кислорода, но количество поступающей в ткани крови не обеспечивает кислородный «запрос», например, по причине закупорки или разрыва сосудов.

4. Гистотоксическая гипоксия (гипоксидоз) — возникает вследствие нарушения функции ферментов дыхательной цепи, и потому поступающий к тканям кислород не может использоваться в процессах окисления.

Для всех форм гипоксии имеется одно сходство — дефицит доставки кислорода, приводящий к развитию необратимых изменений в жизненно важных органах. Наиболее распространенными заболеваниями, связанными с гипоксическим состоянием, являются ишемическая болезнь сердца и инсульт головного мозга, являющийся третьей по распространенности причиной смерти среди всех заболеваний после инфаркта миокарда и онкологических заболеваний. Ишемия представляет собой частный случай циркуляторной гипоксии, при котором частично или полностью прекращается поступление крови в определенный участок ткани или органа. Принципиальное различие в ответе организма на неишемическую и ишемическую гипоксию заключается в том, что в первом случае сохраняются или значительно возрастают кровотоки, снабжение ткани субстратами и удаление продуктов окислительного метаболизма. При неишемической гипоксии убыль высокоэнергетических соединений, ацидоз и другие нарушения метаболизма нарастают не столь стремительно, как при ишемии. В результате гипоксии/ишемии головного мозга в случаях инсульта у пациентов фиксируются нарушения двигательных, чувствительных и визуальных рефлексов, а также может наблюдаться афазия и апа-

тия. После ишемии (в период реоксигенации) могут возникать нейрофизиологические расстройства, такие как снижение интеллекта, апраксия, ухудшение пространственной ориентации и снижение памяти [2].

Гипоксия/ишемия головного мозга может быть не только результатом инсульта, но и следствием других повреждающих воздействий, в частности, остановки сердца, эмболии сосудов головного мозга или ярко выраженной гипотонии, особенно во время хирургических операций. Кроме того, гипоксия мозга может возникать в результате действия внешних повреждающих факторов, например, гипобарической гипоксии (разгерметизация самолета, пребывание в условиях высокогорья).

Независимо от причины церебральной гипоксии в результате всегда развивается известная как «ишемический каскад» цепочка патобиохимических изменений, приводящая к повреждению нервной ткани и гибели нейронов мозга по типу некроза или апоптоза, стойким нарушениям нейрональной пластичности, в частности, подавлению активности адаптивных факторов транскрипции и, как следствие, нарушения экспрессии протективных белков [3, 4]. Начальным этапом в запуске гипоксического/ишемического каскада является снижение уровня кислорода, поступающего в мозг, что неизбежно ведет к дефициту макроэнергетических соединений. Снижение скорости аэробного окисления в митохондриях приводит к уменьшению количества АТФ и возрастанию содержания АДФ и АМР. При низком соотношении АТФ/(АДФ + АМР) активируется фермент фосфофруктокиназа, что позволяет резко увеличить скорость реакций анаэробного гликолиза, которые имеют низкую энергетическую эффективность и протекают с накоплением лактата [3]. На ранних этапах еще может идти адаптация к гипоксии и стабилизация энергообмена, т.к. лактат образуется благодаря NADH-зависимому восстановлению пирувата, а удаление излишков NADH способствует поддержанию процессивности гликолиза. Кроме того, для лактата показана важная роль в обеспечении защиты от глутаматной эксайтотоксичности посредством модулирования активности ионотропных рецепторов глутамата, селективно связывающих N-метил-D-аспартат (NMDA-рецепторов) [5]. Однако такая стабилизация обычно бывает недолгой и сопровождается достаточно быстрым истощением запасов гликогена [3, 6].

Из-за избытка митохондриального NADH, в связи с отсутствием терминального окислителя, не имеющего возможности передать электроны на создание протонного градиента, происходит подавление активности ферментов цитратного

цикла и отток альфа-кетоглутарата на синтез глутамата — основного возбуждающего медиатора центральной нервной системы (ЦНС). Увеличение количества лактата, продуцируемого в результате гликолиза, провоцирует внутриклеточный ацидоз. Прогрессирующее закисление вызывает денатурацию некоторых белков. На этой стадии гипоксии в клетке формируется истинный дефицит АТФ, поскольку аэробный механизм не работает из-за нехватки кислорода, а анаэробный — из-за ацидоза [3]. Недостаток АТФ неизбежно сказывается на наиболее энергозатратном ферменте нейронов, Na^+/K^+ АТФазе, приводя к снижению его активности, что в свою очередь проявляется в потере способности поддержания градиента калия и натрия на мембранах нейронов. Важнейшим из прямых последствий снижения активности Na^+/K^+ -насоса является проникновение в клетку избытка натрия, вызывающего гипергидратацию и церебральный отек. Чрезмерное поступление натрия в нейроны приводит также к деполяризации мембран, входу Ca^{2+} и Ca^{2+} -зависимому выбросу глутамата из пресинапса с развитием глутаматной эксайтотоксичности в постсинапсе.

Глутамат является основным возбуждающим медиатором ЦНС, участвует в осуществлении когнитивных функций, наряду с ацетилхолином поддерживает уровень бодрствования, но в высоких концентрациях токсичен для нейронов. Эксайтотоксический эффект глутамата обусловлен не только резким и значительным выбросом глутамата, но и нарушением механизмов его обратного захвата [7]. Если на ранних сроках ишемии произвести реперфузию, то концентрация глутамата вернется к нормальным значениям. Глутамат реализует свои эффекты через группу ионотропных мембранных рецепторов: NMDA, рецепторы α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA-рецепторы), каинатные рецепторы, а также через метаботропные рецепторы (mGluR). Возбуждение глутаматных NMDA-рецепторов на фоне связанной с дефицитом АТФ деполяризации клеточных мембран вызывает усиленное поступление в клетку внеклеточного Ca^{2+} , активация mGluR — высвобождение внутриклеточного Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума (ЭПР) [8]. В умеренных концентрациях Ca^{2+} выступает в роли ключевого внутриклеточного модулятора синаптической пластичности, в частности, за счет изменения количества рецепторов на мембранах, активации киназ, регулирующих рост отростков и формирования новых синапсов, однако его избыточное накопление в цитозоле приводит к модификации активности ряда ферментов (протеиназ, фосфолипаз, NO-синта-

зы и тд.), которые в конечном счете опосредуют повреждение мембран, ядер и других клеточных органелл [9]. Данный этап «ишемического каскада» сопровождается генерацией активных форм кислорода. Головной мозг является органом, наиболее чувствительным и предрасположенным к индукции свободнорадикальных процессов, особенно на фоне ишемии. Это связано с высоким содержанием в тканях мозга полиненасыщенных жирных кислот, малым количеством витамина А, крайне низкой активностью глутатионпероксидазы, практически полным отсутствием каталазы, высоким содержанием ионов двухвалентного железа и низким содержанием трансферрина и церулоплазмина [10]. Эта стадия уже необратима и не может быть скорректирована восстановлением притока кислорода.

Далее возникают «отдаленные» последствия гипоксии, такие как реакции местного воспаления, микроваскулярные нарушения, повреждение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и др. Нарушения ГЭБ присутствуют с первых минут острой фокальной ишемии, однако наиболее выражены они становятся через несколько часов. Воспалительные реакции характеризуются миграцией нейтрофилов из сосудов в ткань, активацией микроглиальных клеток и секрецией ими потенциально цитотоксичных соединений, таких как провоспалительные цитокины интерлейкин 1 бета (IL-1 β) и фактор некроза опухолей (TNF). Введение противовоспалительных цитокинов или веществ, уменьшающих синтез провоспалительных цитокинов, значительно снижает степень повреждения нейронов после ишемии [11]. Таким образом, воспалительные реакции вовлечены в патогенез постипоксических состояний и способствуют нейрональной гибели.

Характерным последствием тяжелых форм гипоксии мозга является запуск программы отсроченной клеточной гибели по типу апоптоза. Апоптотические изменения можно наблюдать в CA1-поле гиппокампа и неокортексе через 3–4 дня после транзиторной глобальной церебральной ишемии [12]. Применение ингибиторов белкового синтеза или ростовых факторов, противодействующих апоптозу и способствующих нормализации адекватной сигнальной трансдукции мозга, снижает уровень ишемического поражения [13].

Таким образом, молекулярно-биологические нарушения, вызванные гипоксией/ишемией мозга, имеют крайне неблагоприятные последствия для организма. Введение антиоксидантов или препаратов, стимулирующих экспрессию ростовых факторов, стабилизирующих ионные градиенты, хотя и способно в некоторой степени облегчить последствия гипоксии, но

все же оказывается недостаточным для того, чтобы обеспечить комплексную нейропротекцию от гипоксии и ишемии во время острого инсульта, поскольку влияет только на какой-то отдельный этап патологического каскада [14].

ГИПОКСИЧЕСКОЕ/ИШЕМИЧЕСКОЕ ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ

Перспективным способом структурно-функциональной реабилитации мозга после повреждающего воздействия факторов гипоксической природы является гипоксическое/ишемическое посткондиционирование (ПостК). Протективный эффект ПостК на сердце был впервые описан в 2003 г. В исследовании группы американских ученых было показано, что осуществление трех сеансов 30-секундной коронароокклюзии, чередующихся с 30-секундными интервалами возобновления коронарного кровотока в реперфузионном периоде после 60-минутной коронароокклюзии у собак способствует уменьшению степени повреждения миокарда. Феномен был назван ишемическим ПостК (ИПостК) [15]. ПостК в широком смысле – это экспозиция повреждающих факторов умеренной интенсивности после тяжелого повреждающего воздействия, с целью индукции эндогенных механизмов, способствующих коррекции нарушений. В своем пионерском исследовании Zhao et al. сравнивали протективный эффект пост- и прекодиционирования. Размер зоны инфаркта анализировали через 3 ч после реперфузии. Площадь повреждения при использовании ИПостК уменьшалась на 44% по сравнению с 60-минутной контрольной ишемией, что было сопоставимо с протективным эффектом прекодиционирования.

Корректирующий негативные последствия ишемии миокарда эффект ИПостК в дальнейшем был подтвержден многими исследовательскими группами в экспериментах на различных видах животных *in vivo* [9, 16–19], а также *in vitro* на культурах клеток [20]. Клинические испытания ИПостК пациентов после инфаркта миокарда также дали положительные результаты [21]. В настоящее время кардиопротективный эффект ИПостК активно исследуется, продолжается накопление данных об эффективности метода ПостК на разных органах, а также ведутся интенсивные работы по расшифровке молекулярно-клеточных механизмов реализации протективного действия данного метода [15, 22–25].

Спустя несколько лет после открытия протективного эффекта ИПостК сердца этот феномен был также продемонстрирован на мозге. Первая работа по ПостК головного мозга была

опубликована группой нейрохирургов из Калифорнии под руководством Н. Zhao в 2006 г. Инсульт моделировали на крысах с помощью перманентной окклюзии средней мозговой артерии (СМА) и транзитной перевязки обеих сонных артерий, а ИПостК воспроизводили спустя 2 мин после реперфузии с помощью трех циклов окклюзии по 10 с и реперфузии по 30 с сонных артерий. Через 2 сут после лигирования СМА оценивали размер зоны инфаркта. ИПостК обеспечивало уменьшение очага некроза на 80% по сравнению с контрольной повреждающей ишемией и способствовало снижению интенсивности апоптоза [26]. Данные этой работы были с успехом воспроизведены множеством научных коллективов по всему миру, использовавших разные режимы повреждающей ишемии и ИПостК [27–30]. Феномен ПостК также продемонстрирован в экспериментах *in vitro* на переживающих срезах гиппокампа [31] и на первичных нейрональных культурах [32].

НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, АКТИВИРУЕМЫЕ ИШЕМИЧЕСКИМ ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЕМ

В настоящее время ведется активное изучение механизмов нейропротективного действия ИПостК. Показано, что ИПостК подавляет генерацию свободных радикалов и инициацию апоптоза в период реперфузии, вызывает снижение уровня малонового диальдегида (МДА) и окислительных модификаций белков на фоне увеличения активности супероксиддисмутазы и каталазы в тканях головного мозга [26, 27, 30, 33, 34]. Это свидетельствует о ярко выраженном антиоксидантном эффекте ИПостК.

По аналогии с сердцем было показано, что ИПостК мозга способствует увеличению количества фосфорилированной протеинкиназы С ϵ (ПКС ϵ) на фоне снижения количества фосфорилированной протеинкиназы С δ (ПКС δ), согласно современным представлениям способствующей клеточной гибели [35]. В гибели нейронов и при патогенезе нейродегенеративных заболеваний важную роль играет с-Jun N-терминальная киназа (JNK), которая активирует транскрипционные факторы с-jun и p53 [36]. Исследователи из Калифорнии установили, что ИПостК приводит к снижению количества фосфорилированной JNK в головном мозге [35].

Особая роль в супрессии апоптоз-индуцирующих сигналов, обеспечении нормального функционирования клеток и межклеточных взаимодействий принадлежит протеинкиназе Akt [37, 38]. В экспериментах на срезах гиппокампа об-

наружено, что селективное ингибирование активатора Akt нивелирует нейропротективный эффект ИПостК [31]. Американские физиологи в экспериментах *in vivo* также показали, что ИПостК мозга ведет к фосфорилированию Akt и, как следствие, повышению активности этого фермента [35]. Причем, в условиях блокады PI3-киназы уменьшение зоны инфаркта не фиксировалось, но происходило снижение экспрессии шаперонов ЭПР и наблюдался запуск ЭПР-зависимого апоптоза, вовлекающего каспазу 12 [39]. Кроме того, показана роль Akt в реализации эффекта ИПостК через активацию киназы mTOR. Интересно, что анестетики, имитирующие феномен ПостК (пропофол и изофлуран), также активируют Akt и PI3-киназу [40, 41].

Еще одной киназой, обеспечивающей выживаемость клеток в неблагоприятных условиях, является ERK, фосфорилируемая киназой MEK [42, 43]. В 2009 г. Jiang et al. [44] установили, что ИПостК спинного мозга кролика (модель *in vivo*) ведет к фосфорилированию ERK, а нейропротективный эффект не проявляется в условиях блокады MEK. Вовлечение ERK в механизмы толерантности мозга к гипоксическим воздействиям было выявлено и при изучении более старого феномена гипоксического preconditionирования [45] на головном мозге крыс в модели гипобарической гипоксии. Однако данные Jiang et al. противоречат результатам исследований американских и китайских специалистов [35, 46], обнаруживших снижение количества фосфорилированной ERK после ишемического и нормобарического гипоксического ПостК, причем последние показали роль ингибирования MEK/ERK сигнального пути в компенсации последствий транзиторной глобальной церебральной ишемии [46]. Причина данного противоречия остается неясной. Малоизученным в настоящее время остается вопрос о роли каждой киназы в отдельности, особенностях их взаимодействия при реализации эффекта ПостК, а также идентификация конечных эффекторов ИПостК.

На роль ключевых эффекторов ИПостК претендуют ферменты антиоксидантной защиты клетки [26, 27, 30], шапероны [34, 39], а также факторы, регулирующие опосредованный митохондриями путь запуска апоптоза [34, 47]. Одним из наиболее изученных белков, супрессирующих реализацию данного пути апоптоза, считается Bcl-2 (B-cell lymphoma 2). В мозге экспрессия Bcl-2 определяется активностью передачи сигнала между нейронами и отражает сбалансированную работу сигнальных путей, вовлеченных в обеспечение нейропластичности [48]. Xing et al. обнаружили, что ИПостК способствует повышению уровня Bcl-2, снижению проапоптотического белка Вах и пре-

пятствует реперфузионному повышению уровня цитохрома *c* в цитоплазме нейронов [34]. Эта же группа авторов сообщила о противовоспалительном эффекте ИПостК, выражающемся в снижении активности миелопероксидазы, уменьшении количества маркера перекисного окисления липидов (ПОЛ) малонового диальдегида, а также подавлении синтеза провоспалительных цитокинов TNF, IL-1 β и маркерных для воспаления молекул клеточной адгезии ICAM [49]. Не менее интересным путем стимуляции нейропротекции, опосредованной ИПостК, представляется сигналинг, приводящий к ослаблению аутофагии, однако в настоящее время недостаточно данных для однозначной оценки долгосрочных последствий подобных перестроек работы внутриклеточной молекулярной машинерии на дальнейшее функционирование нейронов [50].

Заслуживают отдельного внимания работы Zhang et al., демонстрирующие вклад ИПостК в реализацию перераспределения глутамата в мозге крыс посредством усиления работы глутаминсинтетазы и увеличения экспрессии нейрональных транспортеров глутамата (GLT1), приводящих к снижению эксайтотоксичности и, соответственно, к ослаблению постишемических повреждений [51, 52].

В последнее время особое внимание исследователей ИПостК привлекает возможность включения процессов пролиферации нейрональных клеток как пути компенсации постинсультной гибели нейронов. В 2015 г. Esposito et al. продемонстрировали экспериментальные подтверждения этой гипотезы [53].

В основном, накопленные к настоящему времени данные литературы касаются моделей так называемого быстрого ИПостК, когда прерывание реперфузии производится в ранний период (секунды и минуты) после ишемии, однако помимо раннего выделяют также отсроченное [27, 29, 32, 54, 55] и дистантное [56, 57] ИПостК головного мозга, а также используют сочетание различных вариантов ИПостК как между собой, так и с описанным ранее феноменом ишемического preconditionирования, что подробно изложено в ряде обзоров [57–61]. Сообщается также об успешных попытках моделирования эффекта ИПостК так называемым фармакологическим ПостК при помощи ингаляционного наркоза [41, 62, 63].

НЕИНВАЗИВНЫЕ СПОСОБЫ ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

Несмотря на хорошо документированную нейропротективную эффективность ИПостК, трансляционный потенциал данного способа ре-

абилитации мозга остается под вопросом в связи с рядом серьезных недостатков. В частности, способ проведения ИПостК путем прерывистой окклюзии каротидных и церебральных артерий — это инвазивный метод, требующий хирургического вмешательства, что связано со значительными рисками и ограничениями, в особенности у пациентов, переживших тяжелые повреждающие воздействия, т.е. именно там, где необходимо применение ПостК. Кроме того, согласно вышеуказанным литературным данным, ИПостК обладает узкими терапевтическими окнами — от нескольких минут до 1–2 ч после ишемического инсульта, что также затрудняет его использование в медицинской практике. Поэтому поиск неинвазивных подходов для ПостК, и расшифровка механизмов их действия представляется перспективным направлением работ.

В недавно выполненных исследованиях лаборатории регуляции функций нейронов мозга Института физиологии им. И.П. Павлова РАН был разработан новый, неинвазивный способ ПостК с использованием умеренной гипобарической гипоксии (гипобарическое гипоксическое посткондиционирование, ГБГПостК) — воздействия на организм пониженным атмосферным давлением, приводящим к ослаблению кислородного снабжения (способ гипоксического посткондиционирования, патент на изобретение № 2437164, 20.12.2011). [4, 64–69]. Параллельно китайскими коллегами опубликован цикл работ, подтверждающих эффективность нормобарического гипоксического посткондиционирования (НБГПостК) при коррекции последствий транзиторной глобальной церебральной ишемии [46, 70, 71]. Показана эффективность НБГПостК при компенсации последствий 10-минутной транзиторной глобальной ишемии головного мозга. НБГПостК представляло собой двухчасовое пребывание в камере, заполненной смесью 8% кислорода и 92% азота, через сутки после пережитой ишемии: окклюзии двух позвоночных и двух сонных артерий.

ГИПОБАРИЧЕСКОЕ ГИПОКСИЧЕСКОЕ ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ

Эффективность метода ГБГПостК при коррекции последствий тяжелого гипоксического воздействия была продемонстрирована в экспериментах на крысах. В качестве повреждающего гипоксического воздействия использовали тяжелую гипобарическую гипоксию (ТГ), создаваемую в барокамере проточного типа путем трехчасовой экспозиции при давлении 180 мм рт. ст. (что эквивалентно 5% O_2 и подъему в горы на

высоту 11 км). Данная модель хорошо изучена. Известно, что примерно 50% крыс не выживают в условиях ТГ, а у остальных наблюдаются отек мозга, повреждение ГЭБ, массивная клеточная гибель в гиппокампе и неокортексе, поведенческий дефицит, нарушения обучения и памяти. Посткондиционирующее воздействие в этой модели состояло в предъявлении трех сеансов умеренной гипобарической гипоксии (360 мм рт. ст., что соответствует 10% нормобарического кислорода и подъему на высоту 5 км) по 2 ч, начиная с 24 ч после ТГ и далее с суточным интервалом.

Как уже упоминалось, животные, пережившие ТГ, демонстрировали выраженные нарушения поведения, включая двигательную ретардацию, повышение тревожности, нарушения стереотипной активности и другие признаки депрессивноподобных состояний. Базальный уровень кортикостерона в плазме крови этих животных был снижен в 6 раз относительно контроля, однако при этом пятикратно возростала стрессореактивность гипофизарно-адренкортикальной системы на слабый (непатогенный) стресс. Предъявление ГБГПостК по вышеописанной схеме нивелировало эти нарушения [66].

Гистологический анализ срезов мозга при окраске по Нисслю показал, что в уязвимых образованиях мозга, в частности, СА1-поле гиппокампа, к седьмым суткам после ТГ происходит потеря ~30% пирамидных нейронов, при этом ГБГПостК практически полностью предотвращало нейрональную гибель [66]. Как было показано раньше, на начальных сроках реоксигенации после ТГ в мозге крыс наблюдается массивная индукция активных форм кислорода (АФК) и интенсификация процессов ПОЛ [72, 73], что может быть причиной описанной нами нейрональной гибели. Опираясь на данные об антиоксидантном действии ИПостК [27, 30, 33, 34] можно предположить, что опосредованное ГБГПостК предотвращение клеточной гибели связано с нормализацией работы внутриклеточных сигнальных путей поддержания антиоксидантной защиты. Совокупность этих и других фактов позволила сделать заключение о высокой нейропротективной эффективности ГБГПостК.

МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ ГИПОКСИЧЕСКОГО ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

Механизмы нейропротективного действия гипоксического посткондиционирования (ПостК), в отличие от ишемического, до настоящего времени изучены слабо. Следует отметить два параллельных направления исследований, осно-

ванных на применении разных моделей – нормобарического ПостК (НБПостК) и гипобарического ПостК (ГБПостК). Показано, что ГБПостК стимулирует экспрессию противоапоптотического белка Bcl-2 и нейротрофина BDNF в гиппокампе крыс [68]. Сходные данные были получены и в модели раннего ИПостК [34]. Стимуляция сигнальных путей регуляции экспрессии нейротрофинов и антиапоптотических белков характерна для многих форм нейропластичности и, вероятно, также играет ключевую роль в реализации протективного действия ПостК, обеспечивая предотвращение клеточной гибели, нормализацию ПОЛ, а также поведенческих характеристик крыс [68]. Кроме того, очевидно, важный вклад в эти процессы вносит ключевой транскрипционный регулятор индукции адаптации к условиям кислородного голодания индуцируемый гипоксией фактор-1 (HIF-1) и мишень его транскрипционной активности – протективный цитокин эритропоэтин (Епо), показавший себя как важный регулятор процессов синапто- и нейрогенеза. Было обнаружено, что ТГ подавляет экспрессию регуляторной альфа субъединицы HIF-1 (HIF-1 α) и, как результат, ведет к снижению уровня Епо, что согласуется с данными литературы о путях регуляции HIF-1 [74] и об особенностях активности протеинкиназ в период реоксигенации на ишемических моделях [31, 35, 39, 42, 43]. В то же время ГБПостК способствует увеличению количества HIF-1 α и Епо, что предположительно также вносит вклад в нейропротективный эффект ГБПостК [67].

Особых успехов в изучении модификации активности протеинкиназ, регулирующих функционирование HIF-1 в условиях патологической и адаптивной гипоксии, добились китайские исследователи под руководством En Xu, используя НБПостК для компенсации последствий 10-минутной транзиторной глобальной ишемии головного мозга. НБПостК представляет собой двухчасовое пребывание в камере, заполненной смесью 8% кислорода и 92% азота, через сутки после пережитой ишемии: окклюзии двух позвоночных и двух сонных артерий.

В своих первых экспериментах авторы показали, что НБПостК приводит к увеличению фосфорилирования киназы Akt и нейропротективного транскрипционного фактора FoxO, что коррелирует с уменьшением очага инфаркта и предотвращением клеточной гибели. При этом использование ингибитора PI3K, как и в случае ИПостК [35, 39], нивелирует нейропротектив-

ный эффект и сопровождается снижением фосфорилирования Akt, FoxO, а также интенсификацией клеточной гибели. В то же время НБПостК способствует уменьшению фосфорилирования киназ MEK и ERK, активированных в модели транзиторной глобальной церебральной ишемии, а ингибитор MEK способствует снижению нейрональных потерь после повреждающей ишемии [46].

На следующем этапе этой же группой авторов продемонстрирована роль нейрональной (но не глиальной) киназы p38 в осуществлении нейропротективного действия НБПостК через фосфорилирование киназы MSK, активирующей c-Rel субъединицу транскрипционного фактора семейства NF- κ B [70]. Помимо известного для ЦНС прямого нейропротективного действия NF- κ B выступает в качестве коактиватора альфа-субъединицы гипоксия-индуцибельного фактора (HIF-1 α), в связи с чем крайне интересны данные о вовлечении этого фактора адаптации к гипоксии в обеспечение нейропротекции НБПостК. Действительно, НБПостК повышает экспрессию HIF-1 α , а также экспрессию продуктов его генов-мишеней, в частности фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), способствуя предотвращению клеточной гибели и уменьшению содержания активной каспазы-3 в гиппокампе. При этом, ингибиторы как киназы p38, так и киназы Akt, вызывают полное блокирование этого сигнального пути, а ингибитор MEK/ERK-сигналинга напротив стимулирует HIF-1 α -зависимый нейропротективный путь в ответ на глобальную церебральную ишемию в отсутствие НБПостК [71].

Таким образом, накопленные в настоящий момент данные указывают на существенное сходство путей достижения нейропротективного эффекта как ишемического, так и гипоксического (гипобарического и нормобарического) посткондиционирования, а также на значительное их перекрывание с механизмами нейропластичности мозга. Однако эти вопросы требуют дальнейших исследований, в частности с целью понимания роли нейро-глиальных взаимодействий в обеспечении пластичности мозга при гипоксических воздействиях.

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 16-34-00027, 16-04-00987).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ван Лир Э., Стикней К. (1967) *Гипоксия*, Медицина, Москва.
2. Bokura, H., and Robinson, R. (1997) Long-term cognitive impairment associated with caudate stroke, *Stroke*, **28**, 970–975.
3. Федин А., Румянцева С. (2004) *Интенсивная терапия ишемического инсульта*, Медицинская книга, Москва.
4. Rybnikova, E., and Samoilov, M. (2015) Current insights into the molecular mechanisms of hypoxic pre- and post-conditioning using hypobaric hypoxia, *Front. Neurosci.*, **9**, doi: 10.3389/fnins.2015.00388.
5. Jourdain, P., Allaman, I., Rothenfusser, K., Fiumelli, H., Marquet, P., and Magistretti, P.J. (2016) L-Lactate protects neurons against excitotoxicity: implication of an ATP-mediated signaling cascade, *Sci. Rep.*, **6**, doi: 10.1038/srep21250.
6. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Изикенова Г.А., Алексеев А.А., Дамбинова С.А. (1996) Изучение уровня аутоантител к глутаматным рецепторам в сыворотке крови у больных в остром периоде ишемического инсульта, *Журн. неврол. психиатр.*, **106**, 30–34.
7. Benveniste, H., Drejer, J., Schousboe, A., and Diemer, N. (1984) Elevation of the extracellular concentrations of glutamate and aspartate in rat hippocampus during transient cerebral ischemia monitored by intracerebral microdialysis, *J. Neurochem.*, **43**, 1369–1374.
8. Hartley, D., Kurth, M., Bjerkness, L., Weiss, J., and Choi, D. (1993) Glutamate receptor-induced Ca^{2+} accumulation in cortical cell culture correlates with subsequent neuronal degeneration, *J. Neurosci.*, **13**, 1993–2000.
9. Kristian, T., and Siesjo, E. (1989) Calcium in ischemic cell death, *Stroke*, **29**, 705–718.
10. Siesjo, E., Agadh, C., and Bengtsson, F. (1989) Free radicals and brain damage, *Brain Metab. Rev.*, **1**, 165–211.
11. Block, F., and Schwarz, M. (1996) Dextromethorphan reduces functional deficits and neuronal damage after global ischemia in rats, *Brain Res.*, **741**, 153–159.
12. Nitatori, T., Sato, N., and Waguri, S. (1995) Delayed neuronal death in the CA1 pyramidal cell layer of the gerbil hippocampus following transient ischemia is apoptosis, *J. Neurosci.*, **15**, 1001–1011.
13. Goto, K., Ishige, A., Sekiguchi, K., Lizuka, S., Sugimoto, A., Yuzurihara, M., Aburada, M., Hosoya, E., and Kogure, K. (1990) Effects of cycloheximide on delayed neuronal death in rat hippocampus, *Brain Res.*, **534**, 299–302.
14. Fisher, M., and Ratan, R. (2003) New perspectives on developing acute stroke therapy, *Ann. Neurol.*, **53**, 10–20.
15. Zhao, Z.-Q., Corvera, J., Halkos, M., Kerendi, F., Wang, N.-P., Guyton, R., and Vinten-Johansen, J. (2003) Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **285**, 579–588.
16. Iliodromitis, E., Georgiadis, M., Cohen, M., Downey, J., Dimitrios, E., and Kremastinos, T. (2006) Protection from postconditioning depends on the number of short ischemic insults in anesthetized pigs, *Basic Res. Cardiol.*, **101**, 502–507.
17. Kin, H., Zatta, A., Lofye, M., Amerson, B., Halkos, M., Kerendi, F., Zhao, Z.-Q., Guyton, R., Headrick, J., and Vinten-Johansen, J. (2005) Postconditioning reduces infarct size via adenosine receptor activation by endogenous adenosine, *Cardiovasc. Res.*, **67**, 124–133.
18. Krolkowski, J., Weihrauch, D., Bienengraeber, M., Kersten, J., Wartier, D., and Pagel, P. (2006) Role of Erk1/2, p70s6K, and eNOS in isoflurane-induced cardioprotection during early reperfusion *in vivo*, *Can. J. Anaesth.*, **53**, 174–182.
19. Obal, D., Dettwiler, S., Favoccia, C., Scharbatke, H., Preckel, B., and Schlack, W. (2005) The influence of mitochondrial KATP-channels in the cardioprotection of preconditioning and postconditioning by sevoflurane in the rat *in vivo*, *Anesth. Analg.*, **101**, 1252–1260.
20. Dosenko, V., Nagibin, V., Tumanovskaya, L., and Vaage, J. (2006) Proteasome inhibitors eliminate protective effect of postconditioning in cultured neonatal cardiomyocytes, *Fiziol. Zh.*, **52**, 15–24.
21. Staat, P., Rioufol, G., Piot, C., Cottin, Y., Cung, T., L'Huillier, I., Aupetit, J.-F., Bonnefoy, E., Finet, G., Andre-Fouet, X., and Ovize, M. (2005) Postconditioning the human heart, *Circulation*, **112**, 2143–2148.
22. Maslov, L., Krig, T., and Diwan, V. (2009) Postconditioning is a universal protective phenomenon, *Patol. Fiziol. Eksperiment. Ter.*, **3**, 2–6.
23. Skyschally, A., Van Caster, P., Boengler, K., Gres, P., Musiolik, J., Schilawa, D., Schulz, R., and Heusch, G. (2009) Ischemic postconditioning in pigs: No causal role for risk activation, *Circ. Res.*, **104**, 15–18.
24. Zhao, H.-X., Wang, X.-L., Wang, Y.-H., Wu, Y., Li, X.-Y., Lv, X.-P., Zhao Z.-Q., Zhao, R.-R., and Liu, H.-R. (2010) Attenuation of myocardial injury by postconditioning: role of hypoxia inducible factor-1 α , *Basic Res. Cardiol.*, **105**, 109–118.
25. Zhao, Z.-Q., and Vinten-Johansen, J. (2006) Postconditioning: reduction of reperfusion-induced injury, *Cardiovasc. Res.*, **70**, 200–211.
26. Zhao, H., Sapolsky, R., and Steinberg, G. (2006) Interrupting reperfusion as a stroke therapy: ischemic postconditioning reduces infarct size after focal ischemia in rats, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **26**, 1114–1121.
27. Danielisova, V., Nemethova, M., Gottlieb, M., and Burda, J. (2006) The changes in endogenous antioxidant enzyme activity after postconditioning, *Cell. Mol. Neurobiol.*, **26**, 1181–1191.
28. Gao, X., Ren, C., and Zhao, H. (2008) Protective effects of ischemic preconditioning compared with gradual reperfusion or preconditioning, *J. Neurosci. Res.*, **86**, 2505–2511.
29. Ren, C., Gao, X., Niu, G., Yan, Z., Chen, X., and Zhao, H. (2008) Delayed postconditioning protects against focal ischemic brain injury in rats, *PLoS One*, **3**, e3851.
30. Song, W., Dong, H., Cheng, O., Lu, Z., Wang, H., Meng, J., and Xiong, L. (2008) Ischemic postconditioning induced neuroprotection via up-regulation of endogenous antioxidant enzyme activities: experiment with rabbits, *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, **88**, 2355–2359.
31. Scartabelli, T., Gerace, E., Landucci, E., Moroni, F., and Pellegrini-Giampietro, D. (2008) Neuroprotection by group I mGlu receptors in a rat hippocampal slice model of cerebral ischemia is associated with the PI3K-Akt signaling pathway: a novel postconditioning strategy? *Neuropharmacology*, **55**, 509–516.
32. Leconte, C., Tixier, E., Freret, T., Toutain, J., Saulnier, R., Boulouard, M., Roussel, S., Schumann-Bard, P., and Bernaudin, M. (2009) Delayed hypoxic postconditioning protects against cerebral ischemia in the mouse, *Stroke*, **40**, 3349–3355.
33. Li, Z.-Y., Liu, B., Yu, J., Yang, F.-W., Luo, Y.-N., and Ge, P.-F. (2012) Ischaemic Postconditioning Rescues Brain Injury Caused by Focal Ischaemia/ Reperfusion via Attenuation of Protein Oxidization, *J. Int. Med. Res.*, **40**, 954–966.
34. Xing, B., Chen, H., Zhang, M., Zhao, D., Jiang, R., Liu, X., and Zhang, S. (2008) Ischemic postconditioning inhibits apoptosis after focal cerebral ischemia/reperfusion injury in the rat, *Stroke*, **39**, 2362–2369.

35. Gao, X., Zhang, H., Takahashi, T., Hsieh, J., Liao, J., Steinberg, G.K., and Zhao, H. (2008) The Akt signaling pathway contributes to postconditioning's protection against stroke; the protection is associated with the MAPK and PKC pathways, *J. Neurochem.*, **105**, 943–955.
36. Wang, L., Besirli, C., and Johnson, E. (2004) Mixed-lineage kinases: a target for the prevention of neurodegeneration, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **44**, 451–474.
37. Alessi, D., James, S., Downes, C., Holmes, A., Gaffney, P., Reese, C., and Cohen, P. (1997) Characterization of a 3-phosphoinositide-dependent protein kinase which phosphorylates an activates protein kinase B, *Curr. Biol.*, **7**, 261–269.
38. Jonassen, A., Sack, M., Mjos, O., and Yellon, D., (2001) Myocardial protection by insulin at reperfusion requires early administration and is mediated via Akt and p70s6 kinase cell-survival signaling, *Circ. Res.*, **89**, 1191–1198.
39. Yuan, Y., Guo, Q., Ye, Z., Pingping, X., Wang, N., and Song, Z. (2011) Ischemic postconditioning protects brain from ischemia/reperfusion injury by attenuating endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis through PI3K-Akt pathway, *Brain Res.*, **1367**, 85–93.
40. Aronowski, J., Strong, R., and Grotta, J. (1997) Reperfusion injury: Demonstration of brain damage produced by reperfusion after transient focal ischemia in rats, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **17**, 1048–1056.
41. Wang, H., Wang, G., Yu, Y., and Wang, Y. (2009) The role of phosphoinositide-3-kinase/Akt pathway in propofol-induced postconditioning against focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats, *Brain Res.*, **1297**, 177–184.
42. Grewal, S., York, R., and Stork, P. (1999) Extracellular-signal-regulated kinase signalling in neurons, *Curr. Opin. Neurobiol.*, **9**, 544–553.
43. McCubrey, J., Milella, M., Tafuri, A., Martelli, A.M., Lunghi, P., Bonati, A., Cervello, M., Lee, J.T., and Steelman, L.S. (2008) Targeting the Raf/MEK/ERK pathway with small-molecule inhibitors, *Curr. Opin. Invest. Drugs*, **9**, 614–630.
44. Jiang, X., Ai, C., Shi, E., Nakajima, Y., and Ma, H. (2009) Neuroprotection against spinal cord ischemia-reperfusion injury induced by different ischemic-postconditioning methods: roles of phosphoinositide-3-kinase-Akt and ERK, *Anesthesiology*, **111**, 1197–1205.
45. Самойлов М.О., Рыбникова Е.А., Ситник Н.А., Глушенко Т.С., Тюлькова Е.И., Гринкевич Л.Н. (2007) Прекодиционирование модифицирует активность митоген-активируемых протеинкиназ и транскрипционного фактора c-jun в гиппокампе крыс вслед за тяжелой гипобарической гипоксией, *Нейрохимия*, **24**, 52–59.
46. Zhan, L., Li, D., Liang, D., Wu, B., Zhu, P., Wang, Y., Sun, W., and Xu, E. (2012) Activation of Akt/FoxO and inactivation of MEK/ERK pathways contribute to induction of neuroprotection against transient global cerebral ischemia by delayed hypoxic postconditioning in adult rats, *Neuropharmacology*, **63**, 873e88.
47. Halestrap, A. (2010) A pore way to die: The role of mitochondria in reperfusion injury and cardioprotection, *Biochem. Soc. Trans.*, **38**, 841–860.
48. Schabitz, W., Sommer, C., Zoder, W., Kiessling, M., Schwaninger, M., and Schwab, S. (2000) Intravenous brain-derived neurotrophic factor reduces infarct size and counterregulates Bax and Bcl-2 expression after temporary focal cerebral ischemia, *Stroke*, **31**, 2212–2217.
49. Xing, B., Chen, H., Zhang, M., Zhao, D., Jiang, R., Liu, X., and Zhang, S. (2008) Ischemic post-conditioning protects brain and reduces inflammation in a rat model of focal cerebral ischemia/reperfusion, *J. Neurochem.*, **105**, 1737–1745.
50. Gao, L., Jiang, T., Guo, J., Liu, Y., Cui, G., Gu, L., Su, L., and Zhang, Y. (2012) Inhibition of autophagy contributes to ischemic postconditioning-induced neuroprotection against focal cerebral ischemia in rats, *PLoS One*, **7**, e46092.
51. Zhang, W., Miao, Y., Zhou, S., Wang, B., Luo, Q., and Qiu, Y. (2010) Involvement of glutamate transporter-1 in neuroprotection against global brain ischemia-reperfusion injury induced by postconditioning in rats, *Int. J. Mol. Sci.*, **11**, 4407–4416.
52. Zhang, W., Miao, Y., Zhou, S., Jiang, J., Luo, Q., and Qiu, Y. (2011) Neuroprotective effects of ischemic postconditioning on global brain ischemia in rats through upregulation of hippocampal glutamine synthetase, *J. Clin. Neurosci.*, **18**, 685–689.
53. Esposito, E., Hayakawa, K., Maki, T., Arai, K., and Eng, H. (2015) Effects of postconditioning on neurogenesis and angiogenesis during the recovery phase after focal cerebral ischemia, *Stroke*, **46**, 2691–2694.
54. Nemethova, M., Danielisova, V., Gottlieb, M., Kravcukova, P., and Burda, J. (2010) Ischemic postconditioning in the rat hippocampus: mapping of proteins involved in reversal of delayed neuronal death, *Arch. Ital. Biol.*, **148**, 23–32.
55. Ren, C., Yan, Z., Wei, D., Gao, X., Chen, X., and Zhao, H. (2009) Limb remote ischemic postconditioning protects against focal ischemia in rats, *Brain Res.*, **1288**, 88–94.
56. Peng, B., Guo, Q., He, Z., Ye, Z., Yuan, Y., Wang, N., and Zhou, J. (2012) Remote ischemic postconditioning protects the brain from global cerebral ischemia/reperfusion injury by up-regulating endothelial nitric oxide synthase through the PI3K/Akt pathway, *Brain Res.*, **1445**, 92–102.
57. Zhou, C., Tu, J., Zhang, Q., Lua, D., Zhua, Y., Zhanga, W., Yanga, F., Brannb, D.W., and Wang, R. (2011) Delayed ischemic postconditioning protects hippocampal CA1 neurons by preserving mitochondrial integrity via Akt/GSK3beta signaling, *Neurochem. Int.*, **59**, 749–758.
58. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б. (2012) Нейропротекторный эффект ишемического посткондиционирования и дистантного прекодиционирования. Перспективы клинического применения, *Ангиол. сосуд. хирург.*, **18**, 27–34.
59. Ma, X.D., Song, J.N., Zhang, M., An, J.Y., Zhao, Y.L., and Zhang, B. (2014) Advances in research of the neuroprotective mechanisms of cerebral ischemic postconditioning, *Int. J. Neurosci.*, 161–169.
60. Zhao, H. (2009) Ischemic postconditioning as a novel avenue to protect against brain injury after stroke, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **29**, 873–885.
61. Zhao, H., Ren, C., Chen, X., and Shen, J. (2012) From rapid to delayed and remote postconditioning: the evolving concept of ischemic postconditioning in brain ischemia. *Curr. Drug Targets*, **13**, 173–187.
62. Adamczyk, S., Robin, E., Simerabet, M., Kipnis, E., Tavernier, B., Vallet, B., Bordet, R., and Lebuffe, G. (2010) Sevoflurane pre- and post-conditioning protect the brain via the mitochondrial KATP channel, *Br. J. Anaesth.*, **104**, 191–200.
63. McMurtrey, R., and Zuo, Z. (2010) Isoflurane preconditioning and postconditioning in rat hippocampal neurons, *Brain Res.*, **1358**, 184–190.
64. Зенько М.Ю., Рыбникова Е.А., Глушенко Т.С. (2014) Экспрессия нейротрофина BDNF в гиппокампе и неокортексе крыс при формировании постстрессорного тревожного состояния и его коррекция гипоксическим посткондиционированием, *Морфология*, **146**, 14–18.
65. Gamdzyk, M., Makarewicz, D., Slomka, M., Ziembo-wicz, A., and Salinska, E. (2014) Hypobaric hypoxia post-conditioning reduces brain damage and improves antioxi-

- dative Defense in the model of birth asphyxia in 7-day-old rats, *Neurochem. Res.*, **39**, 68–75.
66. Rybnikova, E., Vorobyev, M., Pivina, S., and Samoilo, M. (2012) Postconditioning by mild hypoxic exposures reduces rat brain injury caused by severe hypoxia, *Neurosci. Lett.*, **513**, 100–105.
 67. Vetrovoy, O., Rybnikova, E., Glushchenko, T., Baranova, K., and Samoilo, M. (2014) Mild hypobaric hypoxic postconditioning increases the expression of HIF1 α and erythropoietin in the CA1 field of the hippocampus of rats that survive after severe hypoxia, *Neurochem. J.*, **8**, 103–108.
 68. Vetrovoi, O., Rybnikova, E., Glushchenko, T., and Samoilo, M. (2015) Effects of hypoxic postconditioning on the expression of antiapoptotic protein Bcl-2 and neurotrophin BDNF in hippocampal field CA1 in rats subjected to severe hypoxia, *Neurosci. Behav. Physiol.*, **45**, 367–370.
 69. Vetrovoi, O., Rybnikova, E., Glushchenko, T., and Samoilo, M. (2016) Effects of hypobaric hypoxia in various modes on expression of neurogenesis marker NeuroD2 in the dentate gyrus of rats hippocampus, *Bull. Exp. Biol. Med.*, **160**, 510–513.
 70. Zhu, P., Zhan, L., Zhu, T., Liang, D., Hu, J., Sun, W., Hou, Q., Zhou, H., Wu, B., Wang, Y., and Xu, E., (2013) The roles of p38 MAPK/MSK1 signaling pathway in the neuroprotection of hypoxic postconditioning against transient global cerebral ischemia in adult rats, *Mol. Neurobiol.*, doi: 10.1007/s12035-013-8611-7.
 71. Zhu, T., Zhan, L., Liang, D., Hu, J., Lu, Z., Zhu, X., Sun, W., Liu, L., and Xu, E. (2014) Hypoxia-inducible factor 1 α mediates neuroprotection of hypoxic postconditioning against global cerebral ischemia, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **73**, 975–986.
 72. Kislin, M., Tulkova, E., and Samoilo, M. (2009) Changes in lipid peroxidation in the hippocampus and neocortex after severe hypobaric hypoxia, *Neurochem. J.*, **3**, 184–190.
 73. Kislin, M., Tulkova, E., and Samoilo, M. (2011) Dynamics of lipid peroxidation of membranes in cells and mitochondrial fraction of neocortex in non- and preconditioned rats after severe hypobaric hypoxia, *J. Evol. Physiol. Biochem.*, **47**, 187–192.
 74. Dengler, V., Galbraith, M., and Espinosa, J. (2014) Transcriptional regulation by hypoxia inducible factors, *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, **49**, 1–15.

CEREBRAL MECHANISMS OF HYPOXIC/ISCHEMIC POSTCONDITIONING

**O. V. Vetrovoy^{1,2*}, E. A. Rybnikova¹,
and M. O. Samoilo¹**

¹ *Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy
of Sciences, 199034 Saint Petersburg, Russia;
E-mail: vov210292@yandex.ru*

² *Saint-Petersburg State University,
199034 Saint Petersburg, Russia*

Received October 22, 2016
Revision received November 29, 2016

This review analyzes recent data on the mechanisms of cerebral hypoxia and protective methods of hypoxic and ischemic postconditioning, as well as their interplay with key mechanisms responsible for neuroprotection and neuroplasticity. The upregulation of antiapoptotic factors, neurotrophins, the modification of hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1), and protein kinases activity appears to play the most important role in the neuroprotective potential of the postconditioning. These facts show the substantial similarity of the adaptive pathways activated by diverse postconditioning methods, as well as their considerable overlap with mechanisms regulating the processes of brain neuroplasticity.

Keywords: hypoxia/ischemia, neuropathology, ischemic postconditioning, hypoxic postconditioning, neuroplasticity