

# ПРИНЦИПЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЗАЩИТНЫХ ЭФФЕКТОВ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ГИПОКСИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

УДК 616.001.6–001.8–092:577.17

Поступила 08.08.2012 г.



**Е.И. Мурач**, аспирант кафедры биохимии им. Г.Я. Городисской;  
**Е.И. Ерлыкина**, д.б.н., профессор, зав. кафедрой биохимии им. Г.Я. Городисской

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1

**Цель исследования** — изучить молекулярные механизмы формирования адаптивных реакций организма в условиях применения краткосрочных и долгосрочных режимов гипоксического preconditionирования.

**Материалы и методы.** Эксперименты проводили на самцах белых беспородных крыс. Гипоксическое preconditionирование осуществляли с помощью 4- и 28-кратных гипобарических тренировок по 60 мин ежедневно в барокамере при 310 мм рт. ст. Проверку устойчивости к кислородному голоданию проводили моделированием тяжелой гипобарической гипоксии preconditionированных животных при разрежении атмосферного воздуха до 143 мм рт. ст. с экспозицией 30 мин. Определяли интенсивность процессов свободно-радикального окисления, каталитическую активность лактатдегидрогеназы, нейрональной енолазы, а также концентрацию глюкозы в ткани мозга и крови.

**Результаты.** При сравнении биохимических показателей у животных при 4- и 28-кратных тренировках и в интактной группе не выявлено статистически значимых изменений в ткани головного мозга и крови. В ходе проверки на устойчивость к гипоксии при обоих режимах тренировки установлено снижение концентрации глюкозы, общей активности лактатдегидрогеназы и процессов свободно-радикального окисления в мозге и крови животных, но в разной степени. Уровень нейрональной енолазы в сыворотке крови тренированных животных находился в пределах нормы.

**Заключение.** Метаболическая адаптация является управляемым процессом, направленным на поддержание гомеостаза организма в условиях кислородного голодания. Реализация адаптивного механизма происходит путем ремоделирования метаболического состояния в зависимости от продолжительности адаптационного периода.

**Ключевые слова:** свободно-радикальное окисление; гипобарическая гипоксия; гипоксическое preconditionирование.

## English

## The Principles of Protective Effects Formation Using Different Hypoxic Preconditioning Modes

**E.I. Murach**, Postgraduate, the Department of Biochemistry named after G.Ya. Gorodisskaya;

**E.I. Erlykina**, D.Bio.Sc., Professor, Head of the Department of Biochemistry named after G.Ya. Gorodisskaya

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin and Pozharsky Square, 10/1, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005

**The aim of the investigation** was to study molecular mechanisms of adaptive reactions formation using short- and long-term hypoxic preconditioning modes.

**Materials and Methods.** We carried out experiments on white outbred male rats. The animals underwent hypoxic preconditioning by 4- and 28-time hypobaric training within 60 min a day in altitude chamber at 310 mm Hg. Hypoxia tolerance test was performed by simulating severe hypobaric hypoxia in preconditioned animals exposed to atmosphere air rarefied to 143 mm Hg, with 30-minute exposure. We determined the

Для контактов: Мурач Елена Ивановна, тел. раб. 8(831)465-41-01, тел. моб. +7 908-152-25-73; e-mail: elena\_murach@mail.ru

intensity of free radical oxidation processes, catalytic activity of lactate dehydrogenase, neuronal enolase, as well as glucose concentration in brain tissue and blood.

**Results.** The comparison of biochemical measurements in animals in 4- and 28-time trainings and in intact group showed no statistically significant changes in brain tissue and blood. Hypoxia tolerance test in both exercise modes revealed the reduction of glucose concentration, total activity of lactate dehydrogenase, and free radical oxidation processes in brain and blood of animals, though in varying degrees. The neuronal enolase level in blood serum of the exercised animals was within normal range.

**Conclusion.** Metabolic adaptation is a controlled process aimed at homeostasis support under hypoxia. The adaptive mechanism is realized through the remodeling of metabolic state depending on adaptation period duration.

**Key words:** free radical oxidation; hypoxia; hypoxic preconditioning.

Гипоксические и ишемические повреждения являются основой или сопутствующим фактором патогенеза многих заболеваний. Снижение доставки кислорода к тканям сопровождается угнетением метаболических процессов и нарушением клеточных функций [1].

Сложная динамика этого явления, вовлеченность широкого спектра функционально-метаболических систем, контролируемых его на разных уровнях организации, определяют множественность лимитирующих участков и механизмов, лежащих в основе гипоксии.

Метаболические сдвиги в условиях дефицита кислорода в биологических системах характеризуются активацией процессов гликолиза, липолиза, протеолиза, развитием метаболического или респираторного ацидоза, набуханием митохондрий и соответственно разобщением окислительного фосфорилирования и свободного дыхания, дефицитом АТФ, подавлением энергезависимых реакций в клетках различной структурной и функциональной организации [2].

Нарушение энергетического метаболизма при гипоксии сопряжено с чрезмерной активацией свободно-радикального окисления (СРО) [3–5]. Особую опасность реакции липоперекисного окисления представляют для нервной ткани. В головном мозге в больших количествах содержатся ненасыщенные жирные кислоты, которые наиболее подвержены пероксидному окислению, а потребление кислорода клетками мозга во много раз выше, чем в других органах и тканях [6, 7].

В последние годы для повышения неспецифической резистентности организма к гипоксии используют различные методы гипоксического прекондиционирования, проводимого в разных режимах и широко применяемого как в профилактической, так и в лечебной медицине (гипокситерапия) [8–10].

С помощью метода математического моделирования, разработанного А.Н. Мошковой [11], была подтверждена эффективность краткосрочной тренировки при адаптации к гипоксии [8, 10, 12–14]. Показано, что долгосрочное гипоксическое прекондиционирование в течение 28 сут формирует устойчивое состояние организма. Экспериментальное определение критериев режима тренировки следует рассматривать как необходимый этап для выработки условий использования адаптации в практической медицине.

**Цель исследования** — изучение молекулярных механизмов формирования адаптивных реакций организма в условиях применения краткосрочных и долгосрочных режимов гипоксического прекондиционирования.

**Материалы и методы.** Эксперименты проводились на самцах белых беспородных крыс массой 200–250 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария. При проведении исследования неукоснительно соблюдались этические принципы, установленные Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 г. и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006 г.).

Животных разделили на 6 групп: интактные (Инт.) — не подвергались никаким воздействиям; контроль на гипоксию (Г12) — моделирование тяжелой гипобарической гипоксии при разрежении атмосферного воздуха до 143 мм рт. ст. (условная высота 12 000 м) с экспозицией 30 мин; 4- (Тр4) и 28-кратные (Тр28) тренировки без последующего острого гипоксического воздействия; 4- (Тр4Г) и 28-кратные (Тр28Г) тренировки с последующим гипоксическим «ударом».

Гипобарические тренировки осуществляли в барокамере при 310 мм рт. ст. (условная высота 7000 м) в течение 4 или 28 дней с экспозицией животных по 60 мин ежедневно. Проверку устойчивости к кислородному голоданию проводили моделированием тяжелой гипобарической гипоксии прекондиционированных животных при разрежении атмосферного воздуха до 143 мм рт. ст. с экспозицией 30 мин. Сразу после моделирования состояния гипоксии оценивали некоторые биохимические показатели в плазме крови и головном мозге исследуемых животных.

Концентрацию глюкозы в крови и головном мозге определяли энзиматическим колориметрическим методом с депротеинизацией [15], содержание нейрон-специфической енолазы (НСЕ) в сыворотке крови — методом иммуноферментного анализа с помощью набора ф. DRG Diagnostics (Германия). Активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) определяли спектрофотометрическим методом с использованием в качестве субстрата пировиноградной кислоты (набор ф. DiaSystems, Болгария).

Оценку состояния процессов СРО в головном мозге и крови крыс проводили методом Fe-индуцированной биохемиллюминесценции. Изучены следующие показатели хемиллюминесценции: S — светосумма свечения (отражает содержание радикалов  $RO_2^{\cdot}$ , соответствующих обрыву цепи СРО; на интенсивность этого процесса оказывают влияние вещества, обладающие как антиоксидантным, так и прооксидантным действием); I<sub>max</sub> — интенсивность максимальной вспышки (отра-

жает потенциальную способность биологического объекта к СРО); коэффициент К (1/S), характеризующий антиоксидантный потенциал [16].

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета прикладных программ Excel и Statistica 6.0 согласно рекомендациям по проведению медико-биологической статистики [17].

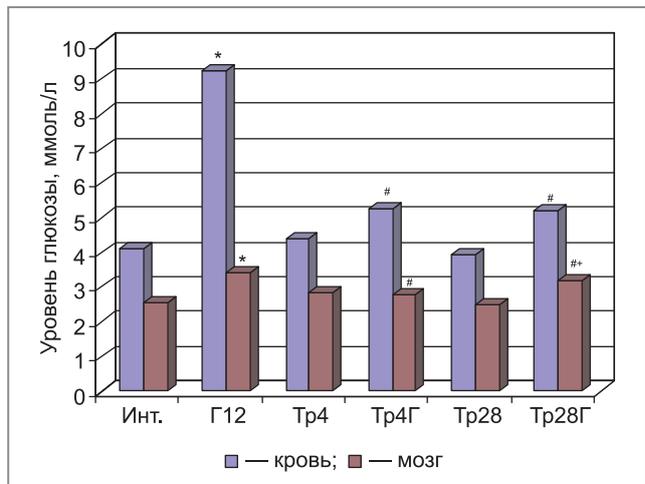
Результаты представлялись в виде  $M \pm G$ , где M — среднее арифметическое, G — среднеквадратичное отклонение. Достоверность различий определяли по критерию Крускала–Уоллиса. Две выборки считались принадлежащими к разным генеральным совокупностям при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** При оценке состояния окислительных процессов по уровню активности метаболизма глюкозы и некоторых ключевых ферментов гликолиза, участвующих в ее метаболизме — НСЕ, ЛДГ, в головном мозге и крови животных установлено, что уровень глюкозы в крови крыс контрольной группы, подвергавшихся только гипоксическому воздействию, повышался на 124% ( $p=0,006$ ) относительно интактных животных (рис. 1). Вызванное гипоксией увеличение содержания глюкозы в крови имеет в своей основе общий механизм: «разрядка» гормонов гипергликемической направленности (катехоламинов, глюкагона) значительно превосходит реактивность инсулинсекреторного аппарата [18]. Гипоксическая гипергликемия сопровождается повышением концентрации глюкозы в нервной ткани крыс этой группы на 34% ( $p=0,01$ ) относительно интактных животных. При недостатке кислорода в мозге быстро возникают изменения в метаболических процессах, которые раньше всего затрагивают реакции энергетического обмена. В условиях гипобарической гипоксии общая активность ЛДГ — индикаторного фермента, характеризующего состояние энергетического обмена, увеличивалась на 98% ( $p=0,009$ ) в цитоплазме клеток головного мозга и на 21% ( $p=0,009$ ) — в крови по сравнению с интактными животными (рис. 2). Нарушение метаболизма углеводов, а именно его усиление по пути анаэробного гликолиза, приводит к накоплению молочной кислоты (в крови, по нашим данным, лактат увеличивается в 2 раза), вызывающей развитие ацидоза, что связано с повышением активности ЛДГ.

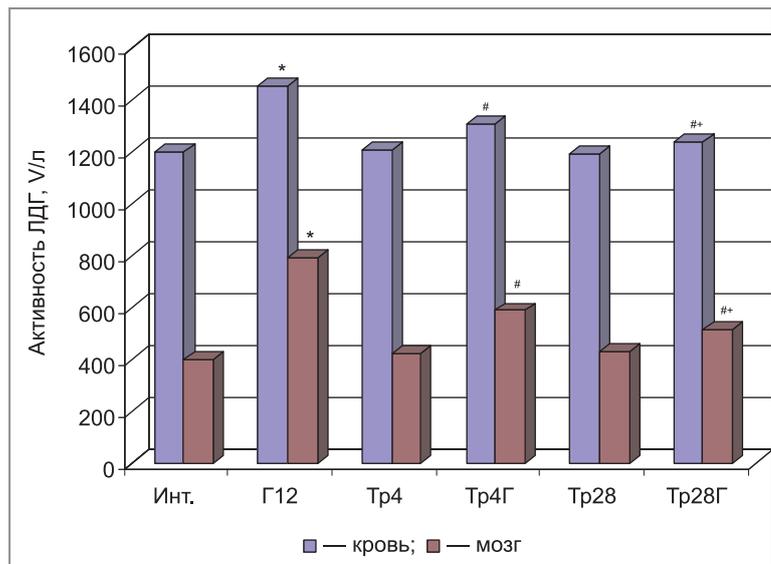
Нарушение энергетического метаболизма при гипоксии сопровождается изменением интенсивности СРО в ткани головного мозга и крови. У животных в условиях гипоксии установлено увеличение показателя суммарной активности СРО (S) в головном мозге и крови на 28,5% ( $p=0,017$ ) и 11,8% ( $p=0,006$ ) соответственно (см. таблицу). Показатель максимальной интенсивности СРО (Imax) также увеличивался относительно нормы на 46,7% ( $p=0,017$ ) в гомогенате головного мозга и на 16,9% ( $p=0,018$ ) — в плазме крови. Значение ко-

эффициента К, характеризующего степень антиоксидантной защиты, в контрольной группе на гипоксию статистически значительно снижалось на 21,9% ( $p=0,008$ ) в гомогенате головного мозга и на 10,9% ( $p=0,006$ ) — в крови по сравнению со значениями в интактной группе.

Увеличение активности СРО в нервной ткани сопровождается дестабилизацией структуры мембран клеток, при этом отмечается выход нейроспецифических ферментов и их изоферментов из поврежденных клеток мозга в кровь [19, 20]. В сыворотке крови у животных, подвергшихся воздействию острой гипоксии, наблюдалось увеличение НСЕ на 65% ( $p=0,004$ )



**Рис. 1.** Содержание глюкозы (ммоль/л) в крови и ткани головного мозга крыс с 4- и 28-дневным прекодиционированием. \* — статистически значимые различия значений с интактными животными,  $p \leq 0,05$ ; # — с контролем на гипоксию,  $p \leq 0,05$ ; + — с группой Тр28,  $p \leq 0,05$



**Рис. 2.** Активность ЛДГ в крови и ткани головного мозга крыс с 4- и 28-дневным прекодиционированием. \* — статистически значимые различия значений с интактными животными,  $p \leq 0,05$ ; # — с контролем на гипоксию,  $p \leq 0,05$ ; + — с группой Тр4Г,  $p \leq 0,05$

Показатели свободно-радикального окисления в крови и ткани головного мозга крыс с 4- 46, и 28-дневным прекондиционированием

Группы	Плазма крови			Гомогенат головного мозга		
	I <sub>max</sub> , мВ	S, имп./с/мг ОЛ	K = 1/S	I <sub>max</sub> , мВ	S, имп./с/мг ОЛ	K = 1/S
Инт.	580,73±43,71	3885,60±262,26	2,58±0,18	194±4	1363,30±37,69	7,34±0,20
Г12	678,78±67,28*	4342,6±109,9*	2,30±0,06*	284,62±18,72*	1751,52±106,40*	5,73±0,34*
Тр4	579,80±24,18	3839,30±201,79	2,61±0,14	190,00±23,04	1303,00±14,13	7,73±0,75
Тр4Г	536,14±32,60#	3637,83±79,32#	2,75±0,06#	225,20±18,39#	1548,0±89,9#	6,48±0,37#
Тр28	559,11±54,11	3949,70±136,06	2,53±0,09	181,30±26,31	1254,42±95,24	8,01±0,59
Тр28Г	579,72±21,43**	4054,00±168,48**	2,47±0,11**	208,11±36,70#	1430,78±211,85#	7,10±1,01#

\* — статистически значимые различия значений с интактными животными,  $p \leq 0,05$ ; # — с контролем на гипоксию,  $p \leq 0,05$ ; + — с группой Тр4Г,  $p \leq 0,05$ .

по отношению к животным в условиях нормы (рис. 3), что показывает глубину и интенсивность структурно-функциональных нарушений биомембран в центральной нервной системе.

Таким образом, острая гипобарическая гипоксия приводит к общим метаболическим сдвигам в организме животных, характеризующимся активацией анаэробных процессов, а также реакций СРО, что активирует деструкцию мембран и гибель клеток.

В последние годы для увеличения естественной резистентности организма к гипоксии используют различные методы тренировочного режима [9, 14, 21]. Нами исследовалась резистентность головного мозга и организма крыс в целом при разных режимах гипоксического прекондиционирования. В ходе сравнения биохимических показателей у животных при 4- и 28-кратных тренировках относительно интактной группы не выявлено статистически значимых изменений в ткани головного мозга и крови. Это означает, что сами тренировки не влияют негативно на организм животных, а, наоборот, оказывают ремоделирующее действие на их метаболизм, уменьшая его гипоксический компонент. Это особенно отчетливо проявляется при увеличении срока прекондиционирования до 28 сут.

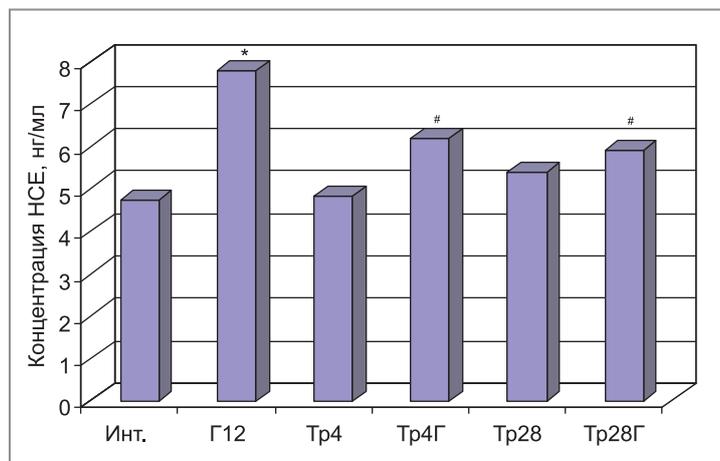


Рис. 3. Концентрация HCE в сыворотке крови крыс с 4- и 28-дневным прекондиционированием. \* — статистически значимые различия значений с интактными животными,  $p \leq 0,05$ ; # — с контролем на гипоксию,  $p \leq 0,05$ ; + — с группой Тр28,  $p \leq 0,05$

На следующем этапе эксперимента изучали уровень адаптации животных с разной длительностью прекондиционирования к действию гипоксии.

У животных, подвергшихся кратковременным (4-кратным) тренировкам с последующим гипоксическим ударом, уровень глюкозы в ткани головного мозга был ниже по сравнению с контролем на гипоксию на 18,4% ( $p=0,012$ ) и находился в пределах нормы. Наблюдалось также снижение общей активности ЛДГ в головном мозге на 26% ( $p=0,006$ ). Это может быть связано с активацией путей утилизации глюкозы, что свидетельствует о подготовленности и формировании устойчивости организма к гипоксии.

Интенсивность свободно-радикальных процессов в нервной ткани животных данной группы снижалась относительно контроля на гипоксию на 11,6% ( $p=0,019$ ), при этом антиоксидантный потенциал (K) увеличивался на 13% ( $p=0,015$ ), т.е. соотношение про- и антиоксидантных факторов в ткани головного мозга тренированных животных с последующим гипоксическим ударом восстанавливается до нормальных значений.

При снижении активности свободно-радикальных процессов в головном мозге идет уменьшение негативного действия свободных радикалов на мембраны клеток нервной ткани, что приводит к снижению их текучести и проницаемости. Об этом свидетельствует уровень HCE в сыворотке крови животных, подвергшихся кратковременным тренировкам с последующим гипоксическим воздействием, который был ниже, чем в группе контроля на гипоксию на 20,4% ( $p=0,006$ ).

При сравнении показателей крови у тренированных животных после гипоксического удара с показателями контрольной группы на гипоксию отмечено снижение концентрации глюкозы на 43% ( $p=0,006$ ), что соответствовало нормальным значениям. Общая активность ЛДГ в плазме крови у данной группы также уменьшалась на 10% ( $p=0,006$ ) по сравнению с контролем. Показатель суммарной активности процессов СРО в крови был ниже на 16,2% ( $p=0,004$ ). Происходило увеличение антиоксидантного потенциала (K) в крови на 19,6% ( $p=0,004$ ).

Таким образом, 4-дневное интервальное гипоксическое прекондиционирование приводит к

трансформации энергетического обмена, направленного на повышение эффективности энергообразования и утилизации энергии в клетках, вследствие чего повышается устойчивость крыс к последующему острому дефициту кислорода.

У животных с 28-дневной адаптацией при проверке на устойчивость к острой гипоксии уровень глюкозы в ткани головного мозга был несколько ниже значений контрольной группы на гипоксию — на 6,4% ( $p=0,03$ ) — и превышал норму на 14,2% ( $p=0,021$ ). Наблюдалось снижение общей активности ЛДГ в цитоплазме клеток мозга на 35% ( $p=0,002$ ) относительно нетренированных животных, что было значимо ниже, чем у крыс, подвергавшихся 4-кратным тренировкам.

Интенсивность СРО в головном мозге данной группы тренированных животных статистически значимо не отличалась от таковой у животных группы краткосрочных тренировок и была ниже на 18,3% ( $p=0,017$ ) относительно показателя S неадаптированных животных, перенесших гипоксию. Антиоксидантная активность при этом повышалась на 24% ( $p=0,016$ ), что говорит о сохранении резистентности ткани головного мозга к недостатку кислорода.

В сыворотке крови уровень НСЕ при долгосрочных тренировках был ниже контроля на гипоксию на 24% ( $p=0,004$ ), что обусловлено стабилизацией структуры мембран клеток нервной ткани в результате повышения адаптации организма животных данной группы.

В крови крыс группы с 28-дневной адаптацией после гипоксического воздействия концентрация глюкозы была снижена относительно последней у животных, подвергавшихся только гипоксическому воздействию, на 43% ( $p=0,006$ ) и соответствовала нормальным значениям. Активность ЛДГ в плазме крови при 28-суточной тренировке снижалась относительно контроля на 14,6% ( $p=0,006$ ) и относительно 4-дневной тренировки — на 5,3% ( $p=0,01$ ).

Свободно-радикальные процессы в крови данной группы по отношению к контролю на гипоксию имели тенденцию к снижению, однако в сравнении с животными, подвергавшимися краткосрочной тренировке, уровень активности СРО в крови был статистически значимо выше на 11,4% ( $p=0,004$ ), а коэффициент K снижался на 10,2% ( $p=0,004$ ).

Полученные данные показывают, что долгосрочное интервальное гипоксическое прекодиционирование стабилизирует обменные процессы на новом уровне, что, по-видимому, связано с включением долговременных механизмов адаптации, активацией гипофизарно-надпочечниковой системы, синтезом защитных белков, изменением кинетических свойств ферментов окислительного метаболизма, которые способствуют увеличению эффективности гликолиза и транспорта глюкозы через гематоэнцефалический барьер [8, 22]. За счет изменения данных процессов происходит образование комплекса устойчивых адаптивных признаков, ответственных за длительно сохраняющееся увеличение резистентности организма к гипоксии.

**Заключение.** Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что интервальное гипоксическое

прекодиционирование оказывает защитное действие на животных. Увеличение срока тренировки усиливает степень антиоксидантной защиты и оказывает стабилизирующее действие на мембраны клеток мозга. Это позволяет утверждать, что метаболическая адаптация является управляемым процессом, направленным на поддержание гомеостаза организма в условиях кислородного голодания. Реализация адаптивного механизма происходит путем ремоделирования метаболического состояния в зависимости от продолжительности адаптационного периода.

## Литература

1. Пшенникова М.Г. Врожденная эффективность стресс-лимитирующих систем как фактор устойчивости к стрессорным повреждениям. Успехи физиол наук 2003; 34(3): 55–67.
2. Лукьянова Л.Д. Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии. Патологическая физиология и экспериментальная терапия 2004; 2: 2–11.
3. Espey M.G. Tumor macrophage redox and effector mechanisms associated with hypoxia. Free Radicals Biology and Medicine 2006; 41: 1621–1628.
4. Balduini W. Long lasting behavioral alterations following a hypoxic/ischemic brain injury in neonatal rats. Brain Research 2000; 859: 318–325.
5. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М: Слово; 2006; 556 с.
6. Болдырев А.А. Роль активных форм кислорода в жизнедеятельности нейрона. Успехи физиол наук 2003, 34(3): 21–34.
7. Самойленкова Н.С., Гаврилова С.А., Кошелев В.Б. Нейропротекторный и ангиопротекторный эффекты ишемического/гипоксического прекодиционирования мозга. Региональное кровообращение и микроциркуляция 2008; 7(1): 82–91.
8. Durukan A., Tatlisumak T. Preconditioning-induced ischemic tolerance: a window into endogenous gearing for cerebroprotection. Experimental & Translational Stroke Medicine 2010 January 21; 2(2): 125–127.
9. Лукьянова Л.Д., Германова Э.Л., Копаладзе Р.А. Закономерности формирования резистентности организма при разных режимах гипоксического прекодиционирования: роль гипоксического периода и реоксигенации. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2009; 147(4): 380–384.
10. Мошкова А.Н., Ерлыкина Е.И., Сергеева Т.Ф., Хватова Е.М. Подходы к прогнозированию адаптивного состояния энергетической системы мозга в условиях гипоксии. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2010; 149(3): 282–285.
11. Мошкова А.Н., Хватова Е.М. Применение регрессионных моделей для оценки влияния гипоксии на энергетическое состояние мозга. Патогенез 2011; 9(3): 48–49.
12. Хватова Е.М., Ерлыкина Е.И., Гайнулин М.Р. Принципы ферментативной регуляции метаболизма мозга в условиях ишемии и адаптации к кислородному стрессу. В кн.: Тез. докл. Всерос. научной конференции «Нейрохимия: фундаментальные и прикладные аспекты». 14–16 марта 2005. М; 2005.
13. Сергеева Т.Ф., Демина Е.И., Ерлыкина Е.И. Состояние про- и антиоксидантных систем в ткани мозга и крови при краткосрочном гипоксическом прекодиционировании. Омский научный вестник 2011; 1: 95–97.
14. Pucar D., Dzeja P.P., Bast P. Cellular Energetics in the Preconditioned State. J Biol Chem 2001; 276(48): 44812–44819.
15. Хиггинс К. Расшифровка клинических лабораторных анализов. М: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2008; 376 с.
16. Терехина Н.А., Ненашева О.Ю. Хемилюминесцентный анализ биологических жидкостей больных сахарным диабетом. Клиническая лабораторная диагностика 2004; 11: 38–39.
17. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М: Практика; 1999; 459 с.

18. Orellana J.A. Modulation of brain hemichannels and Gap junction channels by pro-inflammatory agents and their possible role in neurodegeneration. *Antioxid Redox Signal* 2009; 11(2): 369–399.

19. Nagdyman N., Grimmer I., Scholz T. Predictive value of brain-specific proteins in serum for neurodevelopmental outcome after birth asphyxia. *Pediatr Res* 2003; 54(2): 270–275.

20. Карякина Г.М., Надеждина М.В., Хинко М.А. Нейроспецифическая енoлаза как индикатор поражения мозговой ткани при ишемических инсультах. *Неврологический вестник* 2007; 39(1): 41–44.

21. Vlasov T.D., Korzhvskii D.E., Polyakova E.A. Ischemic preconditioning of the rat brain as a method of endothelial protection from ischemic/reperfusion injury. *Neurosci Behav Physiol* 2005; 35(6): 567–572.

22. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия* 2011; 1: 3–19.

## References

1. Pshennikova M.G. Vrozhdannaya effektivnost' stress-limitiruyushchikh sistem kak faktor ustoychivosti k stressornym povrezhdeniyam [Congenital efficiency of stress-limited systems as resistance factor to stress injuries]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk — Advances in Physiological Sciences* 2003; 34(3): 55–67.

2. Luk'yanova L.D. Rol' bioenergeticheskikh narusheniy v patogeneze gipoksii [The role of bioenergetic disorders in hypoxic pathogenesis]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya — Pathologic Physiology and Experimental Therapy* 2004; 2: 2–11.

3. Espey M.G. Tumor macrophage redox and effector mechanisms associated with hypoxia. *Free Radicals Biology and Medicine* 2006; 41: 1621–1628.

4. Balduini W. Long lasting behavioral alterations following a hypoxic/ischemic brain injury in neonatal rats. *Brain Research* 2000; 859: 318–325.

5. Men'shikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K., Bondar' I.A., Krugovoykh N.F., Trufakin V.A. *Okislitel'nyy stress. Prooksidanty i antioksidanty* [Oxidative stress. Pro-oxidants and antioxidants]. Moscow: Slovo; 2006; 556 p.

6. Boldyrev A.A. Rol' aktivnykh form kisloroda v zhiznedeyatel'nosti neyrona [The role of reactive oxygen species in neuron activity]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk — Advances in Physiological Sciences* 2003, 34(3): 21–34.

7. Samoynenkova N.S., Gavrilova S.A., Koshelev V.B. Neyroprotektorny i angioprotektorny efekty ishemicheskogo/gipoksicheskogo prekontsionirovaniya mozga [Neuroprotective and angioprotective effects of ischemic/hypoxic brain preconditioning]. *Regional'noe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya — Regional Blood Circulation and Microcirculation* 2008; 7(1): 82–91.

8. Durukan A., Tatlisumak T. Preconditioning-induced ischemic tolerance: a window into endogenous gearing for cerebroprotection. *Experimental & Translational Stroke Medicine* 2010 January 21; 2(2): 125–127.

9. Luk'yanova L.D., Germanova E.L., Kopaladze R.A. Zakonomernosti formirovaniya rezistentnosti organizma pri raznykh rezhimakh gipoksicheskogo prekontsionirovaniya: rol' gipoksicheskogo perioda i reoksigensatsii [Regularities of body resistance formation in various hypoxic preconditioning modes: the role of hypoxic period and reoxygenation]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny — Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2009; 147(4): 380–384.

10. Moshkova A.N., Erlykina E.I., Sergeeva T.F., Khvatova E.M. Podkhody k prognozirovaniyu adaptivnogo sostoyaniya energeticheskoy sistemy mozga v usloviyakh gipoksii [Approaches to prediction of adaptive state of brain energy system under hypoxia]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny — Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2010; 149(3): 282–285.

11. Moshkova A.N., Khvatova E.M. Primenenie regressionnykh modeley dlya otsenki vliyaniya gipoksii na energeticheskoe sostoyanie mozga [The use of regression models to assess the effect of hypoxia on brain energy state]. *Patogenez — Pathogenesis* 2011; 9(3): 48–49.

12. Khvatova E.M., Erlykina E.I., Gaynulin M.R. Printsipy fermentativnoy regulyatsii metabolizma mozga v usloviyakh ishemii i adaptatsii k kislorodnomu stressu. V kn.: *Tez. dokl. Vseros. nauchnoy konferentsii "Neyrokimiya: fundamental'nye i prikladnye aspekty"* [The principles of enzymatic regulation of brain metabolism under hypoxia and oxygen stress adaptation. In: Scientific conference abstracts of All-Russian scientific conference "Neurochemistry: fundamental and applied aspects". March 14–16, 2005]. Moscow; 2005.

13. Sergeeva T.F., Demina E.I., Erlykina E.I. Sostoyanie pro- i antioksidantnykh sistem v tkani mozga i krovi pri kratkosrochnom gipoksicheskoy prekontsionirovaniy. [The condition of pro- and antioxidant systems in brain tissue and blood in short-term hypoxic preconditioning]. *Omskiy nauchnyy vestnik — Omsk Scientific Review* 2011; 1: 95–97.

14. Pucar D., Dzeja P.P., Bast P. Cellular Energetics in the Preconditioned State. *J Biol Chem* 2001; 276(48): 44812–44819.

15. Khiggins K. *Rasshifrovka klinicheskikh laboratornykh analizov* [Interpretation of clinical laboratory analyses]. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2008; 376 p.

16. Terekhina N.A., Nenasheva O.Yu. Khemiluminescentnyy analiz biologicheskikh zhidkostey bol'nykh sakharnym diabetom [Chemiluminescence analysis of body fluids of patients with diabetes mellitus]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika — Clinical Laboratory Diagnostics* 2004; 11: 38–39.

17. Glants S. *Mediko-biologicheskaya statistika* [Biomedical statistics]. Moscow: Praktika; 1999; 459 p.

18. Orellana J.A. Modulation of brain hemichannels and Gap junction channels by pro-inflammatory agents and their possible role in neurodegeneration. *Antioxid Redox Signal* 2009; 11(2): 369–399.

19. Nagdyman N., Grimmer I., Scholz T. Predictive value of brain-specific proteins in serum for neurodevelopmental outcome after birth asphyxia. *Pediatr Res* 2003; 54(2): 270–275.

20. Karyakina G.M., Nadezhkina M.V., Khinko M.A. Neyrospetsificheskaya enolaza kak indikator porazheniya mozgovoy tkani pri ishemicheskikh insul'takh [Neurospecific enolase as an indicator of brain tissue lesion in ischemic stroke]. *Nevrologicheskiy vestnik — Neurology Reporter* 2007; 39(1): 41–44.

21. Vlasov T.D., Korzhvskii D.E., Polyakova E.A. Ischemic preconditioning of the rat brain as a method of endothelial protection from ischemic/reperfusion injury. *Neurosci Behav Physiol* 2005; 35(6): 567–572.

22. Luk'yanova L.D. Sovremennye problemy adaptatsii k gipoksii. Signal'nye mekhanizmy i ikh rol' v sistemnoy regulyatsii [Modern problems of adaptation and hypoxia. Signal mechanisms and their role in systemic regulation]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya — Pathologic Physiology and Experimental Therapy* 2011; 1: 3–19.