

УДК 577.352

© Коллектив авторов

ГИПОКСИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ МОДИФИЦИРУЕТ АКТИВНОСТЬ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНЫХ СИСТЕМ ГИППОКАМПА КРЫС

М.С. Кислин¹, С.А. Строев^{1,2}, Т.С. Глущенко¹, Е.И. Тюлькова^{1},
М. Пельто-Хьюкко², М.О. Самойлов¹*

¹Учреждение российской академии наук Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 199034 С-Петербург, Наб. Макарова, 6; тел.: (812) 3280701; факс: (812) 3280501; эл. почта: anoxia@pavlov.infran.ru

²Университет Тампере, Тампере, Финляндия

Исследованы эффекты, оказываемые прекондиционированием умеренной трёхкратной гипобарической гипоксией на про- и антиоксидантные системы клеток гиппокампа крыс. Показано, что трёхкратное прекондиционирование интервальной гипобарической гипоксией (360 мм рт.ст., 2 ч) вызывало умеренный оксидативный стресс сразу же после последнего сеанса прекондиционирования, а также снижало уровень белковых антиоксидантов (Trx-1, Trx-2 и Cu, Zn-SOD) и ряда продуктов перекисного окисления липидов через сутки после прекондиционирования.

Ключевые слова: прекондиционирование, гипобарическая гипоксия, антиоксиданты, перекисное окисление липидов, гиппокамп.

ВВЕДЕНИЕ. Терапия умеренной гипобарической (высотной) гипоксией широко применяется в клинике для профилактики и лечения различных сердечно-сосудистых, эндокринных и аллергических заболеваний, бронхиальной астмы, синдрома хронической усталости и др. [1-3]. Гипобарическая гипоксия выгодно отличается от других воздействий высокой эффективностью адаптогенного действия и отсутствием побочных эффектов. Метод гипобаротерапии основан на адаптации к действию умеренной гипобарической гипоксии, в определённой мере аналогичной встречающейся в естественных горно-климатических условиях на высоте около 3,5 км и известной своим благоприятным воздействием на организм. Вместе с тем, в последние годы на основании фундаментальных исследований активно развивается другое направление, связанное с использованием гипобарической гипоксии в режиме прекондиционирования. В этом случае протективный эффект достигается не за счет длительной адаптации к условиям разреженного воздуха, а в результате быстрой активации защитных механизмов мозга [4]. Анализ данных литературы позволяет сделать заключение о том, что гипоксическое прекондиционирующее воздействие запускает каскад механизмов сигнальной трансдукции с участием внутриклеточных регуляторных систем, митохондрий, генома, нейромодуляторных пептидов, стресс-белков, обеспечивающих повышение устойчивости нейронов мозга к тяжёлым формам гипоксии [5]. Большое значение в этом процессе

* - адресат для переписки

принадлежит адаптивной активации глутаматергической, кальциевой, фосфоинозитидной регуляторных систем, транскрипционных факторов и активации синтеза *de novo* антиапоптотических белков (Bcl, p53 и др.), белковых антиоксидантов, белков теплового шока, транспортеров глюкозы и глутамата, аквапоринов, коннексинов, различных нейротрофинов, ростовых факторов и их рецепторов [4-7].

В настоящее время прекондиционирование проявило себя в различных экспериментальных системах как эффективный немедикаментозный способ, индуцирующий протективное состояние, а также как метод профилактики постстрессовых депрессивных эпизодов [8]. Гипоксическое прекондиционирование может оказаться эффективным как для общей профилактики постстрессовых депрессивных патологий у людей, в особенности предрасположенных к депрессии, так и для увеличения периодов ремиссии и предотвращения повторных эпизодов у больных с рекуррентными формами.

Исходя из фундаментальных исследований, демонстрирующих эффект кросс-толерантности, и клинических наблюдений, состоящих в том, что у пациентов с инфарктом мозга, предварительно перенесших эпизоды транзиторной ишемической атаки (ТИА), лучше восстанавливаются утраченные функции, чем у тех, у кого этих эпизодов не было, представляется возможным использование гипоксического прекондиционирования в качестве терапевтического средства при высоких рисках ишемических инсультов [9].

Полученные в нашей лаборатории данные на модели гипобарической гипоксии выявили, что тяжелая гипобарическая гипоксия вызывает существенные расстройства поведения крыс и вызывает длительные нарушения в протекании ключевых молекулярно-клеточных процессов и окислительный стресс [4, 10-12]. Также было продемонстрировано, что именно использование трёхкратного прекондиционирования умеренной гипобарической гипоксии наилучшим образом компенсирует нарушения, вызываемые последующей тяжелой гипобарической гипоксией [4, 12].

Особенностью метаболизма головного мозга являются интенсивные аэробные окислительные процессы. В ЦНС существует сбалансированное равновесие про- и антиоксидантных систем, позволяющее свободным радикалам и различным продуктам окисления участвовать в качестве сигнальных и регуляторных молекул при функционировании структур головного мозга, а также вовлекаться в процессы обучения и памяти. Помимо этого окислительная модификация биомолекул мембран является одним из наиболее быстрых путей изменения их физико-химических параметров, компенсирующих изменения гомеостаза при экстремальных изменениях внешней среды.

Целью настоящей работы было выявление эффектов, оказываемых самим прекондиционированием трехкратной умеренной гипобарической гипоксией на про- и антиоксидантные системы гиппокампа крыс. Для этого был проведен анализ уровня экспрессии белковых антиоксидантов (АО) и динамики перекисного окисления липидов (ПОЛ) клеточных мембран.

МЕТОДИКА. Исследования проводили на крысах-самцах линии Вистар (весом 200-220 г), которых подвергали гипобарической гипоксии в режиме прекондиционирования в барокамере проточного типа при температуре 20-22°C. Экспериментальная группа животных подвергалась трёхкратному воздействию умеренной гипобарической гипоксии при давлении 360 мм рт. ст. по 2 часа 1 раз в сутки. Режим "подъёма" в барокамере подробно описан С.А. Строевым с соавторами [13]. Контрольных животных также помещали

в барокамеру трёхкратно (по 2 ч в сутки), но при нормальном атмосферном давлении. Декапитацию проводили сразу же после заключительного сеанса прекондиционирования, через 3 ч и через сутки.

Анализ динамики перекисного окисления липидов. Для определения динамики изменений различных компонентов ПОЛ из головного мозга извлекали гиппокамп, ткань гиппокампа гомогенизировали и использовали ряд методов [12, 14], позволяющих оценить активность прооксидантных белков и ключевые этапы свободно-радикального окисления липидов. Все процедуры проводили на холоду, и включали:

- спектрофотометрическое определение содержания диеновых и триеновых конъюгатов, также рассчитывался индекс Клейна $I=E_{233}/E_{215}$;
- колориметрическое определение липопероксидов;
- спектрофотометрическое определение продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБКАП);
- флуориметрическое определение оснований Шиффа.

Липидную фракцию экстрагировали по методу Фолча. Экстракт отмывали от ганглиозидов и нелипидных примесей один раз - охлаждённым 0,09% NaCl, и дважды - смесью метанол : H₂O : хлороформ (47 : 48 : 3). Полученные данные выражали в условных единицах оптической плотности/флуоресценции соотнесённых к 1 мг фосфолипидов, определённых методом Бартлетта или к 1 мг белка, определённого методом Лоури.

Анализ уровня экспрессии белковых антиоксидантов. Количество нейронов, экспрессирующих Trx-1, Trx-2 и Cu, Zn-СОД определяли иммуноцитохимическим методом через 24 ч после заключительного сеанса прекондиционирования. (Первичные антитела любезно предоставлены: к Trx-1 - Dr. Yumiko Nishinaka и Prof. Junji Yodo; к Trx-2 - Prof. Giannis Spyrou; к Cu,Zn-СОД - Dr. Ling Yi и L. Chang.) Для проведения иммуноцитохимического анализа анестезированных животных перфузировали транскардиально сначала 100 мл физиологического раствора, затем в течение 4-5 минут – 4% раствором параформальдегида в 0,1 М фосфатном буфере (pH 7,3). После окончания перфузии проводили декапитацию, извлекали мозг и в течение 60 мин фиксировали тем же фиксатором. До начала анализа образцы мозга хранили в 15% растворе сахарозы в 0,1 М фосфатном буфере (pH 7,3) при температуре +4°C.

Ткань замораживали в Tissue-Tek® O.C.T™ Compound (“Sakura Finetek”, США) и немедленно с помощью криоката при температуре -20°C делали фронтальные срезы мозга толщиной 11 микрон на уровне гиппокампа и базо-латеральной миндалины (примерно -2,80 мм от линии bregma) [15]. Срезы помещали на предметные стёкла, покрытые поли-L-лизинном (“Sigma”, США) и в течение 15 мин преинкубировали в 1% растворе бычьего сывороточного альбумина (BSA, “Boehringer Mannheim GmbH”, Германия). Затем в течение ночи инкубировали при +4°C с первичными поликлональными аффинно-очищенными кроличьими антителами к исследуемым антиоксидантам: Trx-1 мыши, Trx-2 крысы или Cu,Zn-СОД быка [16]. Затем, после трёхкратной промывки в 0,1 М фосфатном буфере (pH 7,3) (по 15 мин каждая), срезы инкубировали с биотинилированными козьими вторичными антителами (“Vector Labs”, США) в течение 30 мин при комнатной температуре. После повторной трёхкратной промывки в фосфатном буфере, срезы в течение 30 мин инкубировали с авидин-биотиновым комплексом (“Vector Labs”) при комнатной температуре. Для визуализации иммунной реакции и выявления локализации исследуемых антиоксидантов использовали диаминобензидин.

ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИИ НА ПРО- И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СИСТЕМЫ ГИППОКАМПА

Количественный анализ иммунореактивности нейронов проводили с использованием системы, состоящей из микроскопа “Nikon Microphot-FXA” (Япония), камеры “PCO Computer Optics GmbH” (Германия) и компьютера IBM PC с программами Image-Pro Plus (“Media Cybernetics”, США) и Morphix [17]. Уровень экспрессии антиоксидантов определяли в нейронах областей CA1, CA2 и CA3 Аммонова рога и зубчатой извилине (DG) гиппокампа по числу экспрессирующих каждый из исследуемых антиоксидантных белков нейронов. Экспрессирующими считали нейроны, оптическая плотность которых на цифровых микроизображениях превышала фоновую. Анализ изображений проводили на участке длиной 500 мкм в 6 срезах от каждого мозга.

Все полученные экспериментальные результаты обрабатывались статистически при помощи программного пакета Origin 6 (“OriginLab Corporation”, США). Нейрохимические данные, полученные на крысах разных групп, сравнивали между собой, используя t-критерий Стьюдента, различия между величинами считали достоверными при $p=0,05$. Статистическую обработку иммуногистохимических данных проводили посредством однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Результаты исследования влияния гипоксического preconditionирования на динамику ПОЛ и на уровень экспрессии исследованных белковых антиоксидантов представлены в виде гистограмм на рисунках 1 и 2. Контрольные значения принимали за 100%.

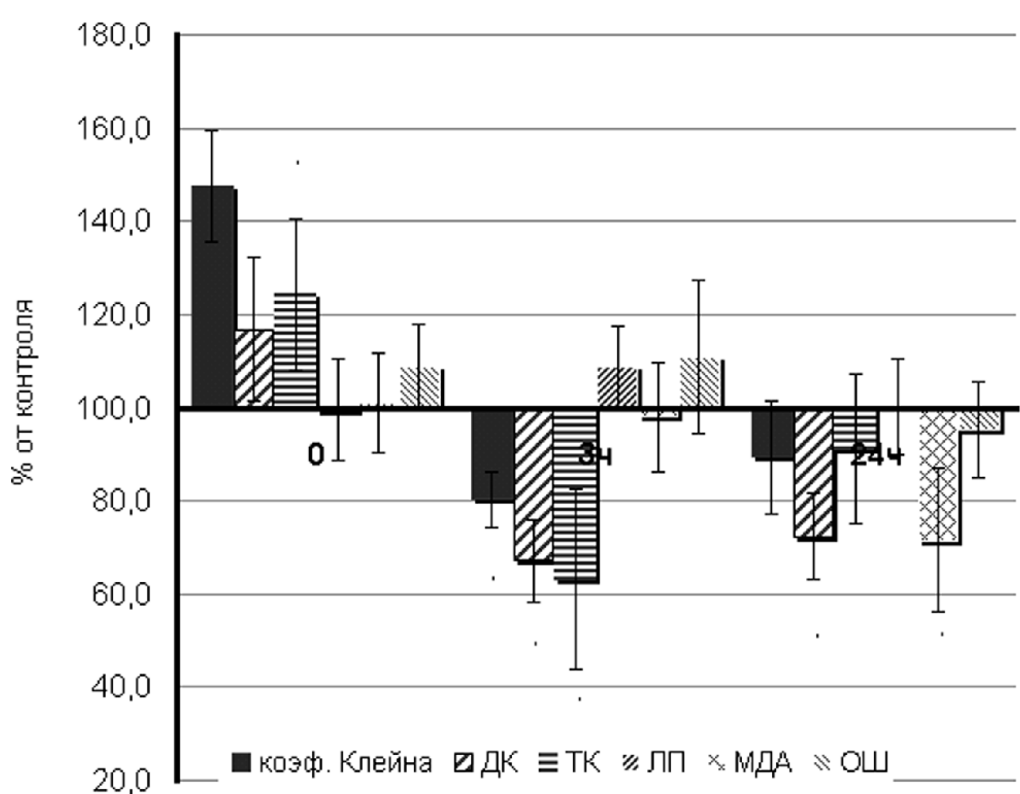


Рисунок 1.

Динамика изменения содержания продуктов ПОЛ в гиппокампе крыс сразу после (0), через 3 и 24 часа после заключительного сеанса preconditionирования трехкратной умеренной гипобарической гипоксией, где ДК - диеновые конъюгаты, ТК - триеновые конъюгаты, ЛП - липоперекиси, ТБКАП - тиобарбитуровой кислоты активные продукты, ОШ - основания Шиффа. *-статистически достоверные отличия при $p<0,05$.

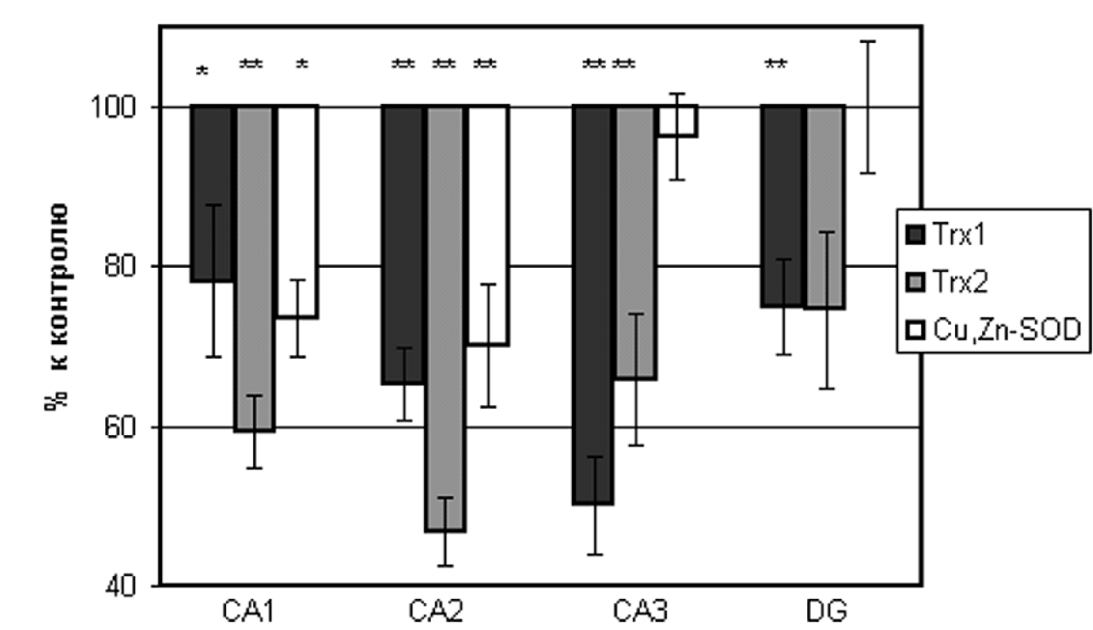


Рисунок 2.

Процент к контролю общего числа иммунопозитивных клеток Txr1, Txr2, Cu,Zn-СОД в зонах CA1 CA2, CA3 и зубчатой извилине гиппокампа через 24 часа после заключительного сеанса preconditionирования трехкратной умеренной гипобарической гипоксией.

*-статистически достоверные отличия при $p < 0,05$.

** -статистически достоверные отличия при $p < 0,01$.

К концу заключительного сеанса гипоксического preconditionирования отмечено изменение степени окисленности липидов мембран, которая оценивалась по коэффициенту Клейна, увеличившемуся на 47% по сравнению с контролем (рис. 1). Также в результате preconditionирования умеренной гипобарической гипоксией в применяемом режиме, сразу же после окончания воздействия отмечено достоверное увеличение содержания диеновых и триеновых конъюгатов (на 17 и на 24% соответственно). Однако через 3 ч после гипоксического preconditionирования выявлено достоверное снижение коэффициента Клейна на 20%, а также уровня диеновых конъюгатов на 23% и триеновых на 27% по сравнению с контрольными значениями (рис. 1). При этом через 24 ч после последнего сеанса preconditionирования уровень диеновых конъюгатов оставался достоверно ниже контрольных значений на 28%. Достоверных изменений количества липопероксидов и оснований Шиффа под влиянием умеренной гипобарической гипоксии в исследованные сроки не выявлены. При этом содержания ТБКАП достоверно не отличалось от контрольных значений сразу же после preconditionирования и через 3 ч, но через 24 ч наблюдалось достоверное снижение на 28% (рис. 1).

Иммуноцитохимический анализ показал, что трёхкратная умеренная гипобарическая гипоксия в режиме preconditionирующего воздействия изменяет число экспрессирующих эндогенные антиоксиданты клеток как в дорзальном (зоны CA1 и CA2), так и в вентральном (зоны CA3 и DG) гиппокампе крыс через 24 ч после окончания последнего сеанса (рис. 2).

Число нейронов, экспрессирующих Txr-1, через 24 ч после третьего сеанса preconditionирования было статистически достоверно снижено по сравнению с контролем во всех исследованных областях гиппокампа: CA1 ($78 \pm 10\%$), CA2 ($65 \pm 5\%$), CA3 ($50 \pm 6\%$) и DG ($75 \pm 6\%$) (рис. 2).

Уменьшение числа экспрессирующих Trx-2 нейронов было статистически достоверно в CA1 ($59\pm5\%$), CA2 ($46\pm4\%$), CA3 ($66\pm8\%$), а в DG отмечалось в качестве недостоверной тенденции ($75\pm10\%$) (рис. 2).

Количество нейронов, экспрессирующих Cu,Zn-СОД, достоверно уменьшено в областях дорзального гиппокампа: CA1 ($74\pm5\%$) и CA2 ($70\pm8\%$). В то же время в областях вентрального гиппокампа число экспрессирующих Cu,Zn-СОД не отличалось от контрольного уровня: CA3 ($96\pm5\%$) и DG ($100\pm8\%$) (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ. Результаты проведённого исследования показали, что preconditionирование умеренной гипобарической гипоксией в используемом режиме активирует продукцию свободных радикалов в клетках гиппокампа, одной из наиболее чувствительных к кислородному голоданию структуре головного мозга.

В литературе описан факт подавления индуцируемого preconditionированием цитопротективного эффекта в случае введения перед или во время preconditionирования экзогенных антиоксидантов [18, 19]. Это, по-видимому, связано с тем, что необходимым сигналом для развития протективного эффекта является повышение содержания АФК и других свободных радикалов в ходе preconditionирования, то есть умеренный окислительный стресс, который в настоящем исследовании наблюдается в гиппокампе сразу же после заключительного сеанса preconditionирования. Повышение уровня свободных радикалов может существенно влиять на процессы внутриклеточной сигнализации и активность большинства транскрипционных факторов [20, 21], при этом реальные последствия эффектов свободных радикалов будут зависеть не столько от мишени, сколько от функционального состояния, в котором находится клетка.

Непосредственно после окончания последнего сеанса гипоксического preconditionирования наблюдалось достоверное увеличение уровня диеновых и триеновых конъюгатов. Уровень данных продуктов перекисного окисления липидов может косвенно свидетельствовать об интенсивности протекания окислительных процессов.

Белки, продуцирующие свободные радикалы как в качестве побочных, так и в качестве основных продуктов в настоящее время относят к прооксидантным. В центральной нервной системе они представлены моноаминоксидазой и другими митохондриальными оксидазами, ксантиноксидазой, миелопероксидазами, цитохромом P450, а также циклооксигеназами (COXs), липооксигеназами (LOXs), NO-синтазой и NADPH-оксидазой плазматической мембраны. Нарушение активности некоторых из прооксидантных белков является одним из ведущих патологических процессов при различных нейродегенеративных заболеваниях [22].

Согласно полученным нами данным, хотя непосредственно после окончания последнего сеанса гипоксического preconditionирования вызывает активацию свободно-радикальных процессов, но через 3 и 24 ч происходит снижение уровня ряда продуктов ПОЛ. Об этом свидетельствует достоверное снижение коэффициента Клейна, а также диеновых и триеновых конъюгатов через 3 ч после последнего сеанса preconditionирования и снижение диеновых конъюгатов, ТБКАП к 24 ч.

Также в настоящей работе показано, что к 24 ч после трёхкратной умеренной (preconditionирующей) гипоксии (то есть к моменту начала ТГ в предыдущей серии экспериментов) в гиппокампе несколько снижалось число

клеток, экспрессирующих эндогенные антиоксидантные белки. При этом достоверное снижение экспрессии (выражаемое в количестве нейронов с уровнем экспрессии выше фонового) для тиоредоксина-1 отмечалось во всех исследованных областях, для тиоредоксина-2 – в CA1, CA2 и CA3, а для Cu, Zn-СОД – в CA1 и CA2, но не в CA3 и DG.

Эти результаты оказались весьма неожиданными как с точки зрения ранее полученных нами данных о влиянии preconditionирования на экспрессию АО после последующей тяжёлой гипоксии [23-25], так и с точки зрения устоявшихся в научной литературе представлений о том, что к снижению экспрессии и ферментативной активности АО могут приводить лишь крайне тяжёлые формы гипоксии и ишемии, или в результате подавление АФК экзогенными АО, а умеренные гипоксические и ишемические воздействия, напротив, оказывают на АО системы индуцирующее воздействие, проводящее к увеличению как уровня мРНК, так и самих белков [5-7]. По-видимому, для исследованных белковых антиоксидантов характерна особая регуляция и паттерн синтеза *de novo* в результате гипоксического preconditionирования. Можно предположить, что пониженный уровень экспрессии антиоксидантных белков после preconditionирования может обеспечивать благоприятные условия для реализации каскадов внутриклеточной сигнализации опосредованной АФК и другими свободными радикалами.

Возможно, именно оптимизация АФК-опосредуемой сигнальной трансдукции, происходящая на фоне и за счёт некоторого снижения уровня антиоксидантов, является причиной различий в характере экспрессии ряда транскрипционных факторов (NGFI-A, c-Fos, pCREB, NFkB), белков семейства Bcl и Hsp, различных факторов роста и их рецепторов между не- и preconditionированными животными вслед за последующей тяжёлой гипоксией [5-7, 11, 26, 27]. Можно предположить, что эта оптимизация выражается в более раннем и интенсивном, хотя и кратковременном повышении АФК в определённых компартментах нейрона.

Если это предположение верно, то парадоксальное, на первый взгляд, снижение уровня продуктов ПОЛ на фоне снижения экспрессии антиоксидантов через 3 и 24 ч после последнего сеанса preconditionирующей трёхкратной умеренной гипоксии является следствием не угнетения продукции АФК, а повышения эффективности их утилизации уже после реализации опосредуемого ими сигнала и/или интенсификации утилизации непосредственно самих продуктов ПОЛ.

Такое снижение активности про- и антиоксидантных систем может вовлекаться в формирование адаптивного фенотипа, лежащего в основе нейропротективного состояния.

Ранее на используемой в настоящем исследовании экспериментальной модели установлено, что запускаемые гипоксическим preconditionированием механизмы нейропротекции включают индукцию ранних генов и их продуктов – транскрипционных факторов [10, 11, 28], антиапоптозных факторов семейства генов bcl-2 [26, 27], цитозольных и митохондриальных антиоксидантов [23-25]. Кроме того, гипоксическое preconditionирование существенно повышает стрессореактивность гипофизарно-адренокортикальной системы, одновременно нормализуя её регуляцию по принципу отрицательной обратной связи, что, возможно, представляет один из ключевых механизмов адаптивного и антидепрессивного действия гипоксического preconditionирования [8].

Полученные экспериментальные данные также подтверждают ранее высказанное предположение, что прекондиционирование не снижает базовый уровень свободных радикалов, а модифицирует временной паттерн и интенсивность протекания свободно-радикальных процессов в клетках в ответ на тяжелую гипобарическую гипоксию [12]. Таким образом, очевидно, что процесс умеренной кратковременной активации ПОЛ интенсивно вовлекается в формирование нейропротективного состояния, индуцируемого гипоксическим прекондиционированием, а изменение баланса про- и антиоксидантных систем является частью адаптивного фенотипа.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 11-04-00677а.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лебедев А.А., Бурдаков В.В., Миргунова Н.М. (1992) Ж. невропатол. психиатр., **92**(4), 50-53.
2. Миррахимов М.М. (1977) Лечение внутренних болезней горным климатом, Медицина, М.
3. Ушаков И.Б., Черняков И.Н., Дворников М.В. (2004) Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты, Истоки, М., с. 411-419.
4. Самойлов М.О., Семенов Д.Г., Тюлькова Е.И., Рыбникова Е.А., Ватаева Л.А., Глуценко Т.С., Строев С.А., Миллер О.Л. (2004) Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты. Истоки, М., с. 96-112.
5. Obrenovitch T.P. (2008) *Physiol. Rev.*, **88**, 211-247.
6. Liu X.Q., Sheng R., Qin Z.H. (2009) *Acta Pharmacologica Sinica*, **30**, 1071-1080.
7. Cadet J.L., Krasnova I.N. (2009) *Mol. Neurobiol.*, **39**, 50-61.
8. Rybnikova E., Mironova V., Pivina S., Tulkova E., Ordyan N., Nalivaeva N., Turner A., Samoilov M. (2007) *Psychoneuroendocrinology*, **32**(7), 812-823.
9. Lehotsky J., Burda J., Danielisova V., Gottlieb M., Kaplan P., Saniova B. (2009) *Anatom. Record*, **292**, 2002-2012.
10. Rybnikova E., Vataeva L., Tyulkova E., Glushchenko T.S., Otellin V.A., Pelto-Huikko M., Samoilov M.O. (2005) *Behav. Brain Res.*, **160**, 107-114.
11. Rybnikova E., Glushchenko T., Tulkova E., Churilova A., Baranova K., Jaroshevich O., Samoilov M. (2008) *J. Neurochem.*, **106**(3), 1450-1458.
12. Кислин М.С., Тюлькова Е.И., Самойлов М.О. (2010) *Нейрохимия*, **27**(2), 144-149.
13. Строев С.А., Тюлькова Е.И., Ватаева Л.А., Самойлов М.О., Пельто-Хуикко М.Т. (2011) *Нейрохимия*, **28**(3), 226-231.
14. Watson B.D. (1998) *Cell Mol. Neurobiol.*, **18**, 581-598.
15. Paxinos G., Watson C. (1986) *The rat brain in stereotaxic coordinates*, Academic Press, Sydney, Orlando, San Diego, New York, Austin, London, Montreal, Tokyo, Toronto.
16. Takagi Y., Mitsui A., Nishiyama A., Nozaki K., Sono H., Gon Y., Hashimoto N., Yodoi J. (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 4131-4136.
17. Тугой И.А., Строев С.А. (2006) *Морфология*, **129**(2), 96-100.
18. Das D.K., Maulik N., Sato M., Ray P.S. (1999) *Mol. Cell Biochem.*, **196**, 59-67.
19. Rauca C., Zerbe R., Jantze H., Krug M. (2000) *Brain Res.*, **868**, 147-149.

20. Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T.D., Mazur M., Telser J. (2007) *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **39**, 44–84.
21. Morgan M.J., Liu Z.G. (2011) *Cell Res.*, **21**, 103-115.
22. Patten D.A., Germain M., Kelly M.A., Slack R.S. (2010) *J. Alzheimer's Dis.*, **20**(S2), S357–S367.
23. Stroeve S.A., Tjulkova E.I., Gluschenko T.S., Rybnikova E.A., Samoilov M.O., Pelto-Huikko M.T. (2004) *Neurosci. Lett.*, **370**, 224-229.
24. Stroeve S.A., Gluschenko T.S., Tjulkova E.I., Spyrou G., Rybnikova E.A., Samoilov M.O., Pelto-Huikko M. (2004) *J. Neurosci. Res.*, **78**(4), 563-569.
25. Строев С.А., Глущенко Т.С., Тюлькова Е.И., Рыбникова Е.А., Самойлов М.О., Пелто-Хьюкко М. (2005) *Нейрохимия*, **22**(4), 292-298.
26. Самойлов М.О., Ситник Н.А., Рыбникова Е.А. (2005) *Доклады РАН*, **402**(4), 1-3.
27. Rybnikova E., Sitnik N., Gluschenko T., Tjulkova E., Samoilov M. (2006) *Brain Res.*, **1089**, 195-202.
28. Rybnikova E., Glushchenko T., Tyulkova E., Baranova K., Samoilov M. (2009) *Neurosci. Res.*, **65**, 360-366.

Поступила: 01. 09. 2011.

HYPOXIC PRECONDITIONING MODIFIES THE ACTIVITY OF PRO- AND ANTIOXIDANT SYSTEMS IN RAT HIPPOCAMPUS

M.S. Kislin¹, S.A. Stroeve^{1,2}, T.S. Gluschenko¹, E.I. Tulkova¹, M. Pelto-Huikko², M.O. Samoilov¹

¹Pavlov Institute of Physiology RAS, St.-Peterburg, Nab. Makarova, 6, 199034 Russia;
tel.: (812) 3280701; fax: (812) 3280501; e-mail: anoxia@pavlov.infran.ru

²Tampere University, Tampere, Finland

The effects of repetitive mild hypobaric hypoxic preconditioning upon pro- and antioxidant systems in rat hippocampus were studied. It was found that three-trial preconditioning by mild hypobaric hypoxia (360 mm Hg, 2 h) induced moderate oxidative stress immediately after the last preconditioning trial. In addition, it down-regulated the levels of peptide antioxidants (Trx-1, Trx-2, Cu,Zn-SOD) and several lipid peroxidation products 24 h later.

Key words: preconditioning, hypobaric hypoxia, antioxidants, lipid peroxidation, hippocampus.