

**PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY
AND EXPERIMENTAL THERAPY**

3

2015

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал
Издается с 1957 г.



**В.В. Пашутин
(1845 — 1901)**

ПОЧТОВЫЙ АДРЕС:

125315, Москва, ул. Балтийская, 8.
Федеральное государственное
бюджетное научное учреждение
«ФГБНУ общей патологии и патофизиологии»

Редакция журнала
«Патологическая физиология
и экспериментальная терапия».
Home page: www.jpptet.net
E-mail: path.physiol@yandex.ru

Зав. редакцией
Н.Р.Соболь
+7 906 793 5467
Техническая редакция
А.С.Акопов

ЛР №010215 от 29.04.97.

Издатель: ООО «Издательство Гениус Медиа»
E-mail: genius-media@mail.ru

Входит в Перечень ведущих рецензируе-
мых научных журналов и изданий,
рекомендованных ВАК России для пуб-
ликации значимых результатов диссертаци-
он на соискание ученой степени докто-
ра и кандидата наук.

ИФ РИНЦ 0,600

Журнал включен в базу данных Scopus

Журнал «Патологическая физиология и
экспериментальная терапия» индексиру-
ется в следующих иностранных изданиях:
PubMed; medline; Excerpta Medica;
Apicultural Abstracts; Biological Abstracts;
Biotechnology Research Abstracts;
Chemical Abstracts; Index to Dental Literature;
International Aerospace Abstracts;
Nutrition Abstracts and Reviews;
Ulrich's International Periodicals Directory

Подписные индексы
по каталогу агентства «Роспечать»:
для индивидуальных подписчиков 71456
для предприятий и организаций 72151

Сдано в набор 20.09.2015 г.
Подписано в печать 11.11.2015 г.

ISSN 0031-2991
Пат. физиол. и exper. тер.
2015. Том 59. №3. 1–158.

Перепечатка материалов и использование их в
любой форме, в том числе и в электронных СМИ,
возможны только с письменного разрешения из-
дателя.
За содержание рекламных публикаций
ответственность несет рекламодатель.

Тираж 300 экз.
© ООО Издательство «Гениус Медиа», 2015.

ISSN 0031-2991



9 770031 299001

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НИИ ОБЩЕЙ ПАТОЛОГИИ И ПАТОФИЗИОЛОГИИ»

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

*Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал
Основан в 1957 г.*

Том 59, № 3, 2015
Июль—сентябрь

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор Б.Б. Мороз

Ю.В. Архипенко, Е.И. Асташкин, С.В. Грачев,
Н.С. Гурко (ответственный секретарь), Т.А. Гуськова,
И.С. Гушин (зам. главного редактора), А.В. Ефремов,
В.Б. Кошелев, Н.А. Крупина, А.А. Кубатиев,
П.Ф. Литвицкий, В.В. Новицкий,
Ю.А. Петрович, Г.В. Порядин,
В.К. Решетняк (зам. главного редактора),
В.А. Фролов

Редакционный совет

Ю.В. Балякин (Москва), Ю.Ю. Бяловский (Рязань),
Ф. Дауни (США), В.Т. Долгих (Омск), А.М. Дыгай (Томск),
А.Я. Евтушенко (Кемерово), Д.А. Еникеев (Уфа),
В.П. Куликов (Барнаул), В.П. Михайлов (Ярославль),
В.Г. Овсянников (Ростов-на-Дону), С.Н. Орлов (Москва),
Н.Н. Петрищев (Санкт-Петербург), Л.А. Северьянова (Курск),
С.А. Хачатрян (Ереван), В. Шварц (Германия),
А.П. Ястребов (Екатеринбург)

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Титов В.Н., Осипов Г.А., Тарарак Э.М., Годков М.А. Жирные кислоты ткани сонных артерий в области атером и липидных пятен. Единение патогенеза синдрома атеросклероза и его симптома — атероматоза интимы артерий 4
- Панченко Л.Ф., Теребилина Н.Н., Пирожков С.В., Наумова Т.А., Баронец В.Ю., Балашова А.А., Гармаш И.В. Сывороточные маркеры фиброза и эндотелиальной дисфункции у больных алкоголизмом с различной степенью фиброза печени 18
- Шакова Ф.М., Калинина Т.И., Барсков И.В., Стельмашук Е.В., Генрихс Е.Е., Юрин В.Л., Романова Г.А. Сравнение нейропротективных эффектов производных эритропоэтина при разных способах введения на модели двустороннего фокального ишемического повреждения префронтальной коры мозга крысы 28
- Куликов В.П., Трегуб П.П., Ковзев П.Д., Дорохов Е.А., Белоусов А.А. Гиперкапния — альтернативный гипоксии сигнальный стимул для повышения HIF-1 α и эритропоэтина в головном мозге 34
- Ветрилэ Л.А., Фомина В.Г., Невидимова Т.И., Ветлугина Т.П., Батухтина Е.И., Савочкина Д.Н., Захарова И.А., Давыдова Т.В. Аутоантитела к глутамату и ГАМК при опиоидной наркомании 38
- Бохан Н.А., Невидимова Т.И. Взаимосвязь уровня половых гормонов, реакции на феромоны и продукции интерлейкинов с риском формирования наркотической зависимости 44
- Юматов Е.А., Перцов С.С., Дудник Е.Н., Крамм М.Н., Стрелков Н.О. Контроль физиологических функций человека во время повседневного ночного сна 47
- Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Салахов И.М., Телблов К.И., Яковлев М.Ю. Динамика концентрации эндотоксина в сыворотке крови у больных с острым неосложненным Q-инфарктом миокарда 55
- Левин Г.Я., Сухарева Е.Г. Влияние эритроцитарных микровезикул на агрегацию тромбоцитов при ожоговой болезни 62
- Коненков В.И., Бородин Ю.И., Макарова О.П., Бгатова Н.П., Рачковская Л.Н. Влияние наноразмерных частиц карбоната лития на образование оксида азота и активность аргиназы в опухолях и перитонеальных макрофагах при развитии гепатокарциномы 69
- Алиева Т.Р., Аллахвердиева Л.И. Сравнительная характеристика уровня гистамина и иммуноглобулинов класса Е и G в крови и лимфе при экспериментальных анафилактическом шоке и феномене Артюса 76
- Отман И.Н., Зозуля С.А., Сарманова З.В., Ключник Т.П. Воспалительные и аутоиммунные реакции при различных формах нарушения функционирования нервной системы 81
- Часова С.В., Гуревич К.Г., Бондарева Г.П., Филатов О.Ю., Малышев И.Ю. Роль клеточных медиаторов в развитии феномена ингибирования стимулированной сульфатом бария люминол-зависимой хемилюминесценции крови под влиянием нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов с непереносимостью данных препаратов 89
- Волков Е.Е., Решетняк В.К., Домарацкая Е.И., Волков А.Е., Кучеряну В.Г., Буторина Н.Н., Паюшина О.В. Влияние низкочастотной электростимуляции на регенерацию костной ткани 94
- Никифоров Н.Г., Макеев В.Ю., Елизова Н.В., Орехов А.Н. Активируемость моноцитов человека при атеросклерозе 100

ОБЗОРЫ

- Зорин В.Л., Зорина А.И., Пулин А.А., Копнин П.Б., Еремин И.И. Перспективы использования стволовых клеток, обладающих миогенным потенциалом, в лечении заболеваний скелетных мышц: обзор исследований. Ч. 2. Популяции стволовых клеток мышечного и немышечного происхождения 106
- Малышев И.Ю. Эпигенетические, посттранскрипционные и метаболические механизмы репрограммирования макрофагов 118
- Никифоров Н.Г., Елизова Н.В., Никитина Н.А., Карагодина В.П., Орехов А.Н. Активация макрофагов при атеросклерозе. Сообщение 1: активация макрофагов в норме и в атеросклеротическом поражении 128
- Алексеева Е.В., Попова Т.С., Сальников П.С. Глутаматергическая нейромедиаторная система в регуляции моторной активности желудочно-кишечного тракта 132

ХРОНИКА

- Пигаревский П.В., Чирский В.С., Аничков Н.М. К 130-летию со дня рождения крупного патолога академика АН и АМН СССР Николая Николаевича Аничкова 150

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

- Titov V.N., Osipov G.A., Tararak E.M., Godkov M.A. Fatty acid composition in the carotid artery tissue in the atheromatosis and lipid spot areas. Universal pathogenesis of the atherosclerosis syndrome and its symptom of intimal atheromatosis
- Panchenko L.F., Terebilina N.N., Pyrozhev S.V., Naumova T.A., Baronets V.Y., Balashova A.A., Garmash I.V. Serum markers of fibrosis and endothelial dysfunction in patients with alcoholism, with varying degrees of liver fibrosis
- Shakova F.M., Kalinina T.I., Barskov I.V., Stelmashuk E.V., Genrix E.E., Yrin V.L., Romanova G.A. Comparison of neuroprotective effects of derivatives of erythropoietin by different way of bringing in drugs with model of bilateral photochemically induced thrombosis of the prefrontal cortex of rat brain
- Kulikov V.P., Tregub P.P., Kovzelev P.D., Dorokhov E.A., Belousov A.A. Hypercapnia — alternative hypoxia signal incentives to increase HIF-1 α and erythropoietin in the brain
- Vettrile L.A., Fomina V.G., Nevidimova T.I., Vetlugina T.P., Batukhtina E.I., Savochkina D.N., Zakharova I.A., Davydova T.V. Autoantibodies to glutamate and GABA in opiate addiction
- Bokhan N.A., Nevidimova T.I. Relationship between sex hormones, pheromones, interleukine production and risk of drug dependence
- Yumatov E.A., Pertsov S.S., Dudnik E.N., Kramm M.N., Strelkov N.O. Monitoring of human physiological functions during the daily night sleep
- Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Salakhov I.M., Tebloev K.I., Yakovlev M.Yu. Changes of endotoxin concentration in blood serum in patients with uncomplicated acute myocardial Q-infarction
- Levin G.Ya., Sukhareva E.G. The influence of erythrocyte-derived microvesicles on aggregation of platelets in burn injury
- Konenkov V.I., Borodin Yu.I., Makarova O.P., Bgatova N.P., Rachkovskaya L.N. Effects of lithium carbonate nanosized particles on nitric oxide production and arginase activity in tumor and peritoneal macrophages in hepatocellular carcinoma 29
- Alieva T.R., Allahverdieva L.I. The comparative characteristic of level of histamine, IgE and IgG in blood and the lymph at the experimental anaphylactic shock and Artyus phenomenon
- Otman I.N., Zozulya S.A., Sarmanova Z.V., Klushnik T.P. Inflammatory and autoimmune reactions in different forms of nervous system functioning disorders
- Chausova S.V., Gurevich K.G., Bondareva G.P., Filatov O.Ju., Malyshev I.Y. The role of cellular mediators in the development of the phenomenon of inhibition induced by barium sulfate luminol-dependent chemiluminescence of blood under the influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with intolerance to these drugs
- Volkov E.E., Reshetniak V.K., Domaratskaia E.I., Volkov A.E., Kucheranu V.G., Butorina N.N., Paulina O.V. The effect of low frequency electrical stimulation on bone tissue regeneration
- Nikiforov N.G., Makeev V.J., Elizova N.V., Orekhov A.N. Ability of human monocytes to activate in atherosclerosis

REVIEWS

- Zorin V.L., Zorina A.I., Pulin A.A., Kopnin P.B., Eremin I.I. Prospects for the use of cells possessing myogenic potential in the treatment of skeletal muscle diseases: a review of research. Part 2 — Populations of stem cells of muscle and non-muscle origin
- Malyshev I.Y. Epigenetic, post-transcriptional and metabolic mechanisms of macrophage reprogramming
- Nikiforov N.G., Kornienko V.Y., Karagodin V.P., Orekhov A.N. Macrophage activation in atherosclerosis. Message 1: Activation of macrophages normally and in atherosclerotic lesions
- Alekseeva E.V., Popova T.S., Salnikov P.S. Glutamatergic neurotransmitter system in regulation of the gastrointestinal tract motor activity

CHRONICLE

- Pigarevsky P.V., Chirsky V.S., Anichkov N.M. To the 130th anniversary since the birth of the prominent pathologist N.N. Anichkov, academician of USSR Academy of sciences and Academy of medical sciences

Куликов В.П.^{1,2}, Трегуб П.П.^{1,2}, Ковзелев П.Д.¹, Дорохов Е.А.¹, Белоусов А.А.¹

Гиперкапния — альтернативный гипоксии сигнальный стимул для повышения HIF-1 α и эритропоэтина в головном мозге

¹ — ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, 656038, Алтайский край, г.Барнаул, пр. Ленина, д. 40

² — ФГБУ НИИ физиологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, 630117, г.Новосибирск, ул. Тимакова, 4

Исследована роль гиперкапнического компонента в механизме активации HIF-1 α и увеличении синтеза эритропоэтина при сочетанном и изолированном воздействии гипоксии и гиперкапнии. Установлено, что содержание исследуемых белков значимо повышается как при изолированном воздействии гипоксии и гиперкапнии, так и при их сочетанном воздействии. Причем, гиперкапническая гипоксия вызывает максимальную активацию синтеза эритропоэтина и накопления HIF-1 α , а перmissive гиперкапния способствует повышению их содержания в большей степени, чем гипоксическое воздействие.

Ключевые слова: гипоксия; гиперкапния; эритропоэтин; HIF-1 α ; толерантность к ишемии; резистентность к гипоксии

Kulikov V.P.^{1,2}, Tregub P.P.^{1,2}, Kovzelev P.D.¹, Dorokhov E.A.¹, Belousov A.A.¹

Hypercapnia — alternative hypoxia signal incentives to increase HIF-1 α and erythropoietin in the brain

¹ — Altay State Medical University, Lenin st., 40, Barnaul, 656038

² — Scientific-Research Institute of Physiology and Fundamental Medicine, Timakov st., 4, Novosibirsk, 630117

Investigated the role of hypercapnic component in the mechanism of activation of HIF-1 α and increase the synthesis of erythropoietin in the combined and the isolated impact of hypoxia and hypercapnia. It was found that the content of proteins of interest significantly increases both in isolated hypoxia and hypercapnia, and at their combined effect. Moreover, the hypercapnic hypoxia causes maximum activation of the synthesis and accumulation of erythropoietin HIF-1 α , and permissive hypercapnia enhances their content more than hypoxic exposure.

Keywords: hypoxia; hypercapnia; erythropoietin; HIF-1 α ; tolerance to ischemia; resistance to hypoxia

Известно, что механизм увеличения толерантности органов и тканей к гипоксии базируется на эффекте накопления транскрипционного фактора HIF-1 α [1] с последующим увеличением экспрессии генов, усиливающих синтез эритропоэтина [2, 3], фактора роста эндотелия сосудов VEGF [4] и нейротрофических белков [5, 6].

Нами было показано, что гиперкапния, а особенно, ее сочетание с дефицитом кислорода, обладают превосходящим гипоксию эффектом повышения толерантности организма к гипоксии/ишемии [7, 8]. Поэтому, важно выяснить, какую роль в этом процессе играет механизм активации HIF-1 α .

Ранее мы показали, что гиперкапния и гиперкапническая гипоксия стимулируют ангиогенез [9], активируют продукцию VEGF и нейротрофического белка S-100 β [10]. Увеличение концентрации HIF-1 α в ткани головного мозга при моделировании гиперкапнии было продемонстрировано Хуа J. и соавт. [11], при введении крысам блокатора карбоангидразы (ацетазоламида) в нормоксических условиях, хотя авторы напрямую не связывали этот эффект с действием углекислого газа.

Учитывая, что гиперкапния оказывает влияние на системы адаптации к гипоксии, непосредственно связанные с HIF-1 α , мы предположили, что гиперкапния самостоятельно может стимулировать накопление данного транскрипционного фактора. Для проверки этой гипотезы было проведено сравнительное исследование влияния сочетанного и изолированного воздействия гипоксии и гиперкапнии на концентрацию HIF-1 α и эритропоэтина в мозге.

Для корреспонденции: Трегуб Павел Павлович, аспирант каф. патофизиологии, ультразвуковой и функциональной диагностики ГБОУ ВПО «Алтайского государственного медицинского университета» Минздрава России, e-mail: rector@agmu.ru, pfiza_agmu@mail.ru

Методика

В исследовании использовано 60 крыс-самцов Wistar, массой тела $284,5 \pm 46$ г, которые были разделены на равные 4 группы. Проведение респираторных воздействий осуществлялось в герметичной камере, как описано ранее [7]. Группы животных различались по газовому составу воздуха во время тренировочных воздействий:

1. Группа НГ (нормобарическая гипоксия: $PO_2 = 90$ мм рт.ст.; $PCO_2 = 1$ мм рт.ст.; остальное N_2): в этой группе животные дышали газовой смесью в течение 20 минут в день, таким образом, чтобы PO_2 сохранялось в пределах 90 мм рт.ст.;

2. Группа ПГ (пермиссивная гиперкапния: $PO_2 = 150$ мм рт.ст.; $PCO_2 = 50$ мм рт.ст. остальное N_2): в этой группе животные так же дышали газовой смесью в течение 20 минут в день, но PO_2 сохранялось в пределах 150 мм рт.ст., а PCO_2 в пределах 50 мм рт.ст.;

3. Группа ГГ (гиперкапническая гипоксия: $PO_2 = 90$ мм рт.ст.; $PCO_2 = 50$ мм рт.ст. остальное N_2): в этой группе животные так же дышали газовой смесью в течение 20 минут в день, но PO_2 сохранялось в пределах 90 мм рт.ст., а PCO_2 в пределах 50 мм рт.ст.

4. Группа К (контрольная группа: $PO_2 = 150$ мм рт.ст.; $PCO_2 = 1$ мм рт.ст. остальное N_2): эти животные подвергались тем же экспериментальным процедурам, что и крысы опытных групп, за исключением воздействия гипоксии и/или гиперкапнии.

Крысы всех групп прошли 7-кратный курс респираторных воздействий, соответственно назначению группы. На следующие сутки после завершения респираторных воздействий животные подвергались эвтаназии методом цервикальной дислокации, затем производилась декапитация и забор головного мозга для взвешивания и гомогенизации. Мозговая ткань гомогенизировалась механическим способом в гомогенизаторе Поттера-Эльвейема в фосфатно-солевом буфере с pH 7,4 и замораживалась при температуре -20°C . Ткань головного мозга подвергалась двум циклам разморозки/заморозки для усиления лизиса клеток. После окончания последнего цикла гомогенаты центрифугировались при температуре $+2^\circ\text{C}$ и $5000 \times g$, а супернатант отделялся и перемещался в отдельные пробирки [12]. Определение концентрации эритропоэтина и HIF-1 α проводилось методом иммуноферментного анализа на планшетном фотометре «Multiskan Ascent» (ThermoFisher Scientific, Финляндия) с использованием наборов ELISA Kit for HIF1 α (Кат. №SEA798Ra, Cloud-Clone Corp., Houston, USA) и Mouse Erythropoietin Quantikine ELISA Kit (Кат. №MEP00B R&D Systems Inc., Minneapolis, USA). Определение концентрации общего белка в супернатанте производилось биуретовым методом на био-

химическом анализаторе ERBA XL200 (ERBA Lachema co., Чехия).

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью программного пакета Statistics-for-Windows v11.0. Значимость различий измеряемых параметров оценивалась с помощью непараметрического U-критерия Манна—Уитни. Все показатели были представлены в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартиля (25% и 75%). Достоверными считались различия, для которых уровень p был менее 0,05.

Результаты и обсуждение

Исследование показало, что содержание белка HIF-1 α в ткани головного мозга крыс было выше по отношению к контролю во всех экспериментальных группах (рис. 1). Причем увеличение концентрации HIF-1 α в головном мозге животных, подвергавшихся воздействию гиперкапнической гипоксии, было максимальным. В то же время, увеличение этого параметра в группе НГ было наименьшим среди опытных групп и составило 50% по отношению к контролю. В группах ПГ и ГГ содержание HIF-1 α было выше контрольных значений на 75% и 113% соответственно. Между группами ПГ и ГГ не наблюдалось значимых различий. В то же время, концентрация HIF-1 α в этих группах была больше, чем в группе НГ на 17% и 42% соответственно.

При определении концентрации эритропоэтина в ткани головного мозга крыс наблюдалась сходная

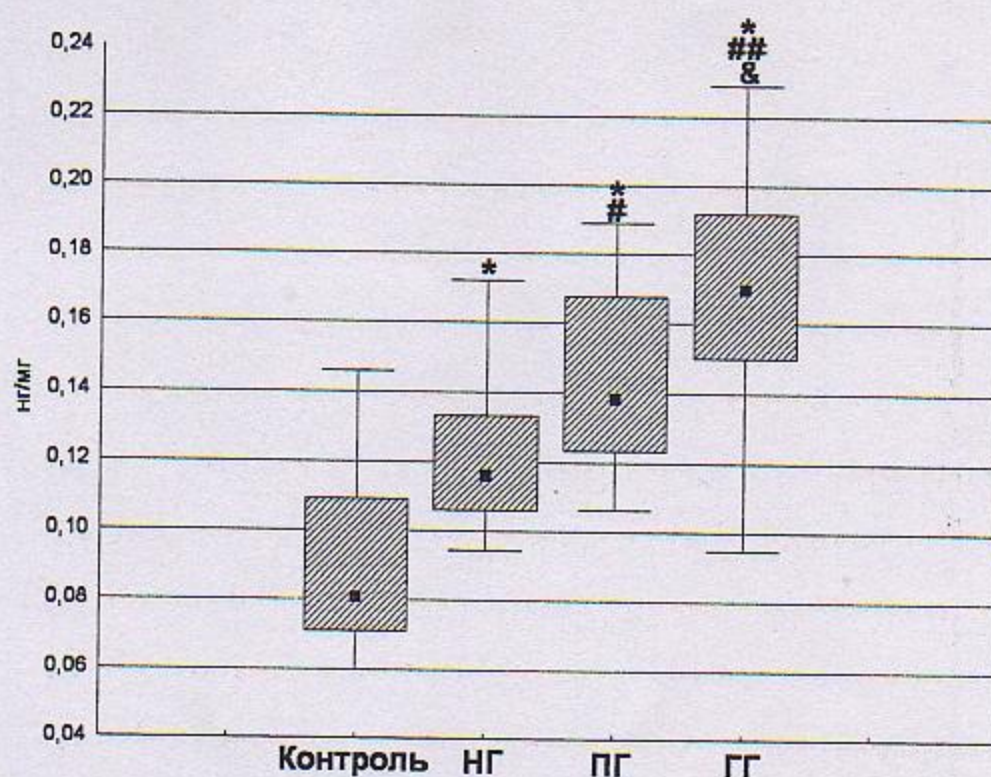


Рис. 1. Концентрация HIF-1 α в ткани головного мозга крыс после 7-кратного воздействия гипоксии и/или гиперкапнии (нг на 1 мг общего белка). НГ — нормобарическая гипоксия; ПГ — пермиссивная гиперкапния; ГГ — гиперкапническая гипоксия; * — различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,001$); # — различия достоверны по сравнению с группой НГ ($p < 0,05$); ## — различия достоверны по сравнению с группой НГ ($p < 0,001$); & — различия достоверны по сравнению с группой ПГ ($p < 0,05$)

динамика (рис. 2). Сочетанное воздействие гипоксии и гиперкапнии вызвало наибольшее увеличение эритропоэтина среди всех опытных групп. Содержание эритропоэтина в группе ГГ было выше, чем в контрольной группе на 98%, на 42% больше по сравнению с группой НГ и на 20% больше, чем в группе ПГ. У животных, подвергавшихся воздействию пермиссивной гиперкапнии, концентрация эритропоэтина в головном мозге возросла на 65% по сравнению с группой контроля и на 18% по сравнению с группой НГ. Повышение содержания эритропоэтина при воздействии нормобарической гипоксии было наименьшим среди опытных групп и составило 40% по отношению к контрольной группе.

Белок HIF-1 α считается ведущим транскрипционным фактором, ответственным за адаптивную реакцию на дефицит кислорода в тканях [13-16]. В условиях нормоксии концентрация кислород-чувствительной субъединицы HIF-1 α поддерживается на низком уровне за счет его инактивации внутриклеточными гидроксилазами [17, 18]. HIF-1 α активирует гены, усиливающие синтез фактора роста эндотелия сосудов и эритропоэтина [19, 20], ремоделирует легочные капилляры [15], ингибирует апоптоз [1] и активирует синтез гликолитических ферментов [21].

По данным настоящего исследования, не смотря на классические представления о природе сигнального механизма активации HIF-1 α , его содержание в головном мозге повышалось не только в условиях дефицита кислорода, но и при воздействии пермиссивной гиперкапнии. Причем, накопление HIF-1 α в присут-

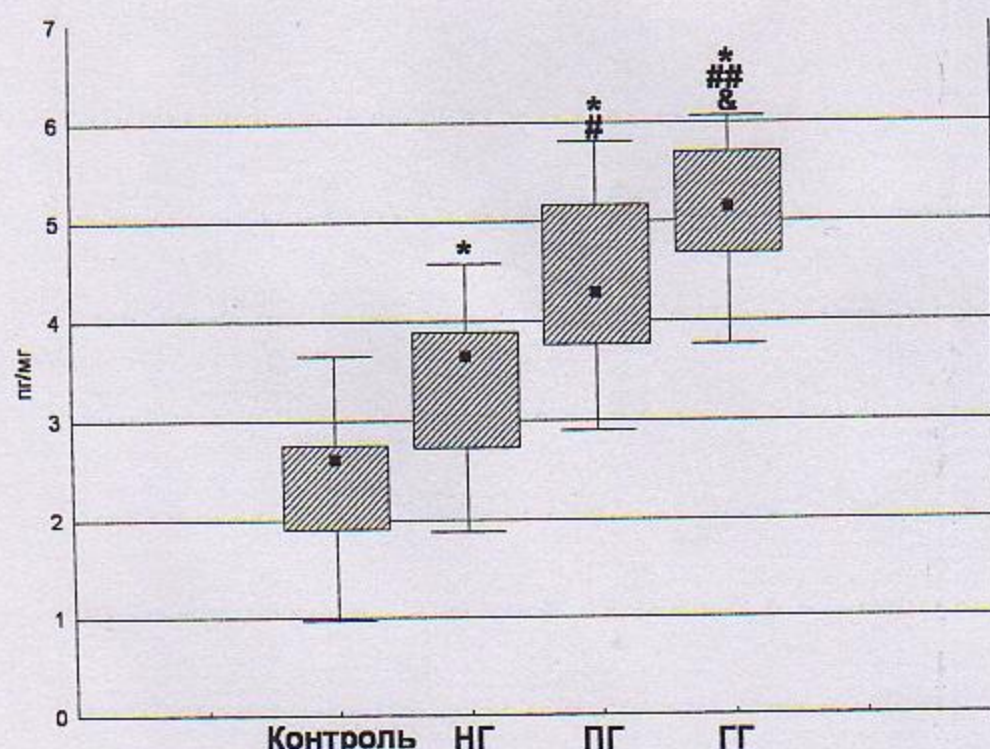


Рис. 2. Концентрация эритропоэтина в ткани головного мозга после 7-кратного воздействия гипоксии и/или гиперкапнии (пг на 1 мг общего белка). НГ — нормобарическая гипоксия; ПГ — пермиссивная гиперкапния; ГГ — гиперкапническая гипоксия; * — различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,001$); # — различия достоверны по сравнению с группой НГ ($p < 0,05$). ## — различия достоверны по сравнению с группой ПГ ($p < 0,05$).

ствии гиперкапнического компонента было намного больше, чем при действии гипоксии. Это свидетельствует о том, что существует альтернативный путь активации HIF-1 α , обусловленный избытком углекислого газа в организме.

Эритропоэтин, помимо стимуляции синтеза эритроцитов, является также и мощным нейропротекторным гликопротеином [2]. Данный эффект является следствием двух процессов: прямого защитного действия на нейроны и поддержания ангиогенного эффекта VEGF [2, 3]. Как было упомянуто ранее, экспрессия эритропоэтина контролируется транскрипционным фактором HIF-1 α , что объясняет сходную динамику концентраций эритропоэтина и HIF-1 α в ткани головного мозга в настоящем эксперименте и подтверждает выдвинутую нами гипотезу.

Таким образом, проведенное исследование позволяет сделать заключение о том, гиперкапния в большей степени, чем гипоксия, стимулирует накопление HIF-1 α и синтез эритропоэтина, что играет важную роль в механизме повышения толерантности мозга к острой гипоксии/ишемии, как при сочетании, так и при изолированном воздействии гиперкапнии.

Список литературы

- Murphy B.J. Regulation of malignant progression by the hypoxia-sensitive transcription factors HIF-1 α and MTF-1. *Comparative Biochemistry & Physiology*. 2004; 139(3): 495-507.
- Marti H.H., Bernaudin M., Petit E., Bauer C. Neuroprotection and angiogenesis: a dual role of erythropoietin in brain ischemia. *News Physiol. Sci.* 2000; 15: 225-9.
- Sugawa M., Sakurai Y., Ishikawa-Ieda Y., Suzuki, H., Asou H. Effects of erythropoietin on glial cell development; oligodendrocyte maturation and astrocyte proliferation. *Neurosci. Res.* 2002; 44: 391-403.
- Siafakas N.M., Jordan M., Wagner H. et al. Diaphragmatic angiogenic growth factor mRNA responses to increased ventilation caused by hypoxia and hypercapnia. *Eur. Respir. J.* 2001; 17(4): 681-7.
- Kleindienst A., Harvey H.B., Rice A.C. et al. Intraventricular infusion of the neurotrophic protein S100B improves cognitive recovery after fluid percussion injury in the rat. *J. Neurotrauma*. 2004; 21(5): 541-7.
- Lin H.J., Wang C.T., Niu K.C. et al. Hypobaric hypoxia preconditioning attenuates acute lung injury during high-altitude exposure in rats via up-regulating heat-shock protein 70. *Clin. Sci. (Lond)*. 2011; 121(5): 223-31.
- Tregub P., Kulikov V., Bessalov A. Tolerance to acute hypoxia maximally increases in case of joint effect of normobaric hypoxia and permissive hypercapnia in rats. *Pathophysiology*. 2013; 3: 165 — 70.
- Tregub P., Kulikov V., Motin Y., Bessalov A., Osipov I. Combined exposure to hypercapnia and hypoxia provides its maximum neuroprotective effect during focal ischemic injury in the brain. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2015; 24(2): 381-7.
- Беспалов А.Г., Куликов В.П., Лепилов А.В. Тренировки с гипоксической гиперкапнией как средство увеличения толерантности головного мозга к ишемии. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2004; 3: 60-3.
- Беспалов А.Г., Трегуб П.П., Куликов В.П. и соавт. Роль VEGF, HSP-70 и белка S-100B в механизмах потенцирования гиперкапнией нейропротекторного

эффекта гипоксии *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2014; 2: 24-7.

11. Jiajun Xua, Zhaoyun Peng, Runping Li, Tonghai Dou, Weigang Xu, Guojun Gu, Yun Liu, Zhimin Kang, Hengyi Tao, John H. Zhang, Robert P. Ostrowski, Jian Lu, Xuejun Sun. Normoxic induction of cerebral HIF-1 by acetazolamide in rats: Role of acidosis. *Neuroscience Letters*. 2009; 451: 274-8.

12. Tanaka T1, Kai S, Koyama T, Daijo H, Adachi T, Fukuda K, Hirota K. General anesthetics inhibit erythropoietin induction under hypoxic conditions in the mouse brain. *PLoS One*. 2011; 6: 12.

13. Ausserer W.A., Bourrat-Floek B., Green C.J., Laderoute K.R., Sutherland R.M. Regulation of c-jun expression during hypoxic and low-glucose stress. *Mol Cell Biol*. 1994;14 (8): 5032-42.

14. Semenza G.L. Oxygen-regulated transcription factors and their role in pulmonary disease *Respir Res*. 2000; 1(3): 159-62.

15. Semenza G.L. O₂ regulated gene expression: transcriptional control of cardiorespiratory physiology by HIF-1. *J Appl Physiol*. 2004; 96 (3): 1173-7.

16. Lukyanova L.D. Current issues of adaptation to hypoxia. Signal mechanisms and their role in system regulation. *Patol Fiziol Eksp Ter*. 2011; 1: 3-19.

17. Wenger, R.H. Cellular adaptation to hypoxia: O₂-sensing protein hydroxylases, hypoxia-inducible transcription factors, and O₂-regulated gene expression. *FASEB J*. 2002; 16: 1151-62.

18. Lando D, Gorman J.J, Whitelaw M.L, Peet D.J. Oxygen-dependent regulation of hypoxia-inducible factors by prolyl and asparaginyl hydroxylation. *Eur J Biochem*. 2003; 270(5): 781-90.

19. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature*. 1997; 386: 671-4.

20. Pugh, C.W. and Ratcliffe, P.J. Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system. *Nat. Med*. 2003; 9: 677-84.

21. Chavez J.C., LaManna J.C. Activation of hypoxia-inducible factor-1 in the rat cerebral cortex after transient global ischemia: Potential role of insulin-like growth factor-1. *J Neurosci*. 2002; 22: 8922-31.

Поступила 25.03.15

References

1. Murphy B.J. Regulation of malignant progression by the hypoxia-sensitive transcription factors HIF-1 α and MTF-1. *Comparative Biochemistry & Physiology*. 2004; 139(3): 495-507.

2. Marti H.H., Bernaudin M., Petit E., Bauer C. Neuroprotection and angiogenesis: a dual role of erythropoietin in brain ischemia. *News Physiol. Sci*. 2000; 15: 225-9.

3. Sugawa M., Sakurai Y., Ishikawa-Ieda, Y., Suzuki H., Asou H. Effects of erythropoietin on glial cell development; oligodendrocyte maturation and astrocyte proliferation. *Neurosci. Res*. 2002; 44: 391-403.

4. Siafakas N.M., Jordan M., Wagner H. et al. Diaphragmatic angiogenic growth factor mRNA responses to increased ventilation caused by hypoxia and hypercapnia. *Eur. Respir. J*. 2001; 17(4): 681-7.

5. Kleindienst A., Harvey H.B., Rice A.C. et al. Intraventricular infusion of the neurotrophic protein S100B improves cognitive recovery after fluid percussion injury in the rat. *J. Neurotrauma*. 2004; 21(5): 541-7.

6. Lin H.J., Wang C.T., Niu K.C. et al. Hypobaric hypoxia preconditioning attenuates acute lung injury during high-altitude exposure in rats via up-regulating heat-shock protein 70. *Clin. Sci. (Lond)*. 2011; 121(5): 223-31.

7. Tregub P., Kulikov V., Bessalov A. Tolerance to acute hypoxia maximally increases in case of joint effect of normobaric hypoxia and permissive hypercapnia in rats. *Pathophysiology*. 2013; 3: 165-70.

8. Tregub P., Kulikov V., Motin Y., Bessalov A., Osipov I. Combined exposure to hypercapnia and hypoxia provides its maximum neuroprotective effect during focal ischemic injury in the brain. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2015; 24(2): 381-7.

9. Bessalov A.G., Kulikov V.P., Lepilov A.V. Training with hypoxic hypercapnia as a means to increase the tolerance of brain ischemia. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya*. 2004; 3: 60-3. (in Russian)

10. Bessalov A.G., Tregub P.P., Kulikov V.P. i soavt. The role of VEGF, HSP-70 and protein S-100B potentiating mechanisms hypercapnia neuroprotective effect of hypoxia. *Patologicheskaya fiziologiya i ehksperimental'naya terapiya*. 2014; 2: 24-7. (in Russian)

11. Jiajun Xua, Zhaoyun Peng, Runping Li, Tonghai Dou, Weigang Xu, Guojun Gu, Yun Liu, Zhimin Kang, Hengyi Tao, John H. Zhang, Robert P. Ostrowski, Jian Lu, Xuejun Sun. Normoxic induction of cerebral HIF-1 by acetazolamide in rats: Role of acidosis. *Neuroscience Letters*. 2009; 451: 274-8.

12. Tanaka T1, Kai S, Koyama T, Daijo H, Adachi T, Fukuda K, Hirota K. General anesthetics inhibit erythropoietin induction under hypoxic conditions in the mouse brain. *PLoS One*. 2011; 6: 12.

13. Ausserer W.A., Bourrat-Floek B., Green C.J., Laderoute K.R., Sutherland R.M. Regulation of c-jun expression during hypoxic and low-glucose stress. *Mol Cell Biol*. 1994;14 (8): 5032-42.

14. Semenza G.L. Oxygen-regulated transcription factors and their role in pulmonary disease *Respir Res*. 2000; 1(3): 159-62.

15. Semenza G.L. O₂ regulated gene expression: transcriptional control of cardiorespiratory physiology by HIF-1. *J Appl Physiol*. 2004; 96 (3): 1173-7.

16. Lukyanova L.D. Current issues of adaptation to hypoxia. Signal mechanisms and their role in system regulation. *Patol Fiziol Eksp Ter*. 2011; 1: 3-19.

17. Wenger, R.H. Cellular adaptation to hypoxia: O₂-sensing protein hydroxylases, hypoxia-inducible transcription factors, and O₂-regulated gene expression. *FASEB J*. 2002; 16: 1151-62.

18. Lando D, Gorman J.J, Whitelaw M.L, Peet D.J. Oxygen-dependent regulation of hypoxia-inducible factors by prolyl and asparaginyl hydroxylation. *Eur J Biochem*. 2003; 270(5): 781-90.

19. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature*. 1997; 386: 671-4.

20. Pugh, C.W. and Ratcliffe, P.J. Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system. *Nat. Med*. 2003; 9: 677-84.

21. Chavez J.C., LaManna J.C. Activation of hypoxia-inducible factor-1 in the rat cerebral cortex after transient global ischemia: Potential role of insulin-like growth factor-1. *J Neurosci*. 2002; 22: 8922-31.

Received 25.03.15

Сведения об авторах:

Куликов Владимир Павлович, доктор м.н., проф., зав. каф. патофизиологии, ультразвуковой и функциональной диагностики ГБОУ ВПО «Алтайского государственного медицинского университета» Минздрава России

Ковзев Павел Дмитриевич, студент 4 курса ГБОУ ВПО «Алтайского государственного медицинского университета» Минздрава России

Дорохов Егор Андреевич, студент 4 курса ГБОУ ВПО «Алтайского государственного медицинского университета» Минздрава России

Белоусов А.А., врач клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО «Алтайского государственного медицинского университета» Минздрава России