

М.О. Самойлов, А.В. Чурилова, Т.С. Глущенко, К.А. Баранова

Паттерн нейрональной экспрессии транскрипционных факторов NF- κ B при предъявлении различных режимов гипобарической гипоксии

Транскрипционный фактор NF- κ B играет важную роль в механизмах выживания/гибели нейронов мозга в экстремальных условиях, к которым в первую очередь относятся различные формы гипоксии. В настоящей работе с использованием количественного иммуноцитохимического метода проведен анализ экспрессии различных субъединиц NF- κ B (p65 и c-Rel) в неокортексе крыс в ответ на тяжелую повреждающую гипобарическую гипоксию (ГГ), а также при действии сеансов умеренной протектирующей ГГ различной кратности. Показано, что тяжелая ГГ, приводящая к гибели нейронов мозга, не изменяет уровень экспрессии p65 и подавляет экспрессию c-Rel. Вместе с тем многократные, но не однократные, сеансы прекодиционирования умеренной ГГ, редуцирующие нейрональные повреждения, способствуют индукции экспрессии p65 и предотвращают подавление экспрессии c-Rel вследствие тяжелой ГГ. Умеренная ГГ в режиме прекодиционирования вызывает экспрессию обеих субъединиц NF- κ B только при ее трехкратном применении, а одно- и шестикратные сеансы не оказывают такого эффекта. Выявленные особенности экспрессии субъединиц NF- κ B (p65 и c-Rel) свидетельствуют об их вовлечении в механизмы формирования толерантности нейронов мозга к тяжелой ГГ.

Ключевые слова: NF- κ B, гипобарическая гипоксия, гипоксическое прекодиционирование.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что гипобарическая гипоксия (ГГ) может вызывать как структурно-функциональное повреждение мозга, так и нейропротективное действие при предъявлении тяжелой и умеренной гипоксии соответственно [1, 2]. Важное место в формировании адаптивных и патологических нейрональных механизмов, индуцируемых ГГ различной степени выраженности, принадлежит индуцибельным (c-Fos, NGFI-A, HIF-1 α) и активационным транскрипционным факторам (ТФ), к которым относится семейство NF- κ B [1, 2]. Оно состоит из 5 основных субъединиц p50, p65 (RelA), c-Rel, RelB и p52, которые, взаимодействуя друг с другом, образуют активные димеры. В нервной системе наиболее распространены и хорошо изучены являются мономеры p50, p65, c-Rel [11, 23].

Наличие большого количества генов-мишеней определяет широкий круг биологических процессов, в которых участвует NF- κ B: от нейрогенеза, дифференциации нейронов до синаптической пластичности и механизмов гибели/выживания нейронов мозга [16, 22, 23, 24]. Существуют противоречивые мнения относительно участия различных членов семейства NF- κ B в механизмах протекции и повреждения нервных клеток [12, 15, 22, 26]. В ряде работ показано, что активация NF- κ B способствует выживанию нейронов при оксидативном стрессе и ишемии [5, 9, 16, 20, 23, 37], предотвращению развития апоптоза [10]. В то же время имеются данные об их участии в нейродегенеративных процессах: NF- κ B может стимулировать воспалительные реакции и способствовать гибели нейронов мозга при ишемии, эксайтотоксичности и других воздействиях [8, 12, 14, 26, 34]. Таким

© М.О. Самойлов, А.В. Чурилова, Т.С. Глущенко, К.А. Баранова

образом, эффекты активации NF- κ B неоднозначны и, очевидно, зависят от характера экспериментального воздействия. Удобной экспериментальной моделью, используемой в качестве экстремального повреждающего или умеренного протективного воздействия, является ГГ. Нами было показано, что тяжелые формы гипоксии вызывают структурные повреждения нейронов гиппокампа и неокортекса, а умеренные прекондиционирующие воздействия, напротив, способствуют повышению устойчивости нейронов мозга к последующему тяжелому воздействию [1, 29, 30]. При этом эффекты умеренной ГГ зависят от параметров ее применения, в частности, от кратности и продолжительности воздействия. Однократные, в отличие от многократных, прекондиционирующие воздействия не оказывают корректирующего эффекта на структурные повреждения нейронов, индуцируемые ТГ [4]. Наиболее действенным режимом по нашим данным является трехкратное прекондиционирование (ПК): оно восстанавливает структурно-функциональные нарушения, вызываемые тяжелой ГГ, а также приводит к выраженной экспрессии ТФ NGFI-A, c-Fos, CREB и проадаптивных белков, в частности факторов семейства Bcl-2, антиоксидантов [1–3, 29–31]. Известно, что гены ряда проадаптивных белков являются мишенями NF- κ B [22, 23]. Однако характер экспрессии различных субъединиц семейства ТФ NF- κ B, в частности p65 и c-Rel, при предъявлении как повреждающей, так и различных режимов протективной гипоксии практически не изучен. Настоящая работа посвящена выяснению этого вопроса.

МЕТОДИКА

Работа выполнена на взрослых самцах крыс линии Вистар массой 200–250 г, содержащихся в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище. При проведении экспериментов соблюдались требования, сформулированные в Директивах

Совета Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) об использовании животных для экспериментальных исследований. Протоколы опытов были утверждены Комиссией по гуманному обращению с животными Института физиологии им. И. П. Павлова РАН. Тяжелую ГГ создавали в барокамере проточного типа при атмосферном давлении 180 мм рт. ст. в течение 3 ч. В режиме ПК крысам предъявляли умеренную ГГ (давление в барокамере составляло 360 мм рт.ст.; 2 ч). Эти два режима использовали в различных комбинациях для воздействия на животных следующих экспериментальных групп (по 6 крыс в каждой группе): 1-я – крысы, подвергнутые действию тяжелой ГГ; 2, 3, 4-я – крысы, подвергнутые одному, трем или шести сеансам гипоксического ПК (в случае трех- и шестикратного ПК интервал между сеансами 24 ч) и спустя 24 ч – тяжелой ГГ; 5, 6 и 7-я – крысы, подвергнутые только одному, трем или шести сеансам гипоксического ПК; 8-я – контрольная группа животных. Через 3 и 24 ч после тяжелой ГГ или через 24 ч после последнего сеанса ПК крыс декапитировали и извлекали головной мозг, который фиксировали в 4%-м параформальдегиде, приготовленном на 0,1М фосфатном буфере (рН 7,4), в течение 24 ч, и подвергали гистологической обработке по стандартному протоколу. Изготавливали серии чередующихся парафиновых фронтальных срезов мозга толщиной 7 мкм на уровне -2,8 мм от брегмы [25] и монтировали их на предметные стекла. Для оценки экспрессии субъединиц NF- κ B (p65 и c-Rel) в V слое неокортекса крыс использовали иммуноцитохимический метод с компьютерным анализом микроизображений. Для этого после стандартных процедур депарафинизации, регидратации и демаскировки антигена, срезы в течение ночи при +4°C инкубировали с первичными поликлональными антителами к p65 («Santa Cruz Biotechnology», INC, США, разведение 1:100) и c-Rel («Santa Cruz Biotechnology», INC, США, разведение 1:100) и далее использовали авидин-биотиновую си-

стему детекции («Vector Labs», США), а для визуализации реакции – диаминобензидин. После обезвоживания и заключения срезов в желатин проводили количественный анализ иммунореактивности нейронов с использованием системы, состоящей из светового микроскопа Jenaval («Carl Zeiss», Германия), цифровой камеры Baumer CX05c («Baumer Ortronic» Германия) и компьютера IBM PC с программным обеспечением Videotest Master Morphology. На основании оценки оптической плотности иммунопозитивные клетки разделяли на 2 класса: слабо- и интенсивно меченые (иммунопозитивные). Анализировали общее число иммунореактивных клеток, и их распределение по классам интенсивности. Результаты статистически обрабатывали с помощью пакетов анализа данных Statistica 7.0 Stat Soft, Inc и Microsoft Excel'2003, использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA ($P < 0,05$). Все результаты представлены в виде среднего арифметического \pm стандартная ошибка среднего и выражены в процентах от контроля (100 %).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В неокортексе контрольной группы животных наблюдался низкий уровень иммунореактивности к р65. Умеренная ГГ во всех трех используемых режимах приводила к увеличению общего числа иммунореактивных к р65 нервных клеток. Усиление интенсивности нейрональной экспрессии наблюдалось только в ответ на трехкратное ПК (число интенсивно иммунопозитивных клеток возрастало на 480 %; рис. 1). Тяжелая ГГ и однократно прекондиционированная тяжелая ГГ не вызывали изменений экспрессии р65. Изменения иммунореактивности к р65 после тяжелой ГГ наблюдались при предъявлении многократных сеансов ПК. При этом происходило увеличение как общего числа иммунореактивных клеток, так и интенсивности экспрессии. В ответ на трехкратное ПК отмечалось выраженное (500 %) увеличение числа

интенсивно экспрессирующих р65 клеток к 24 ч после тяжелой ГГ. В случае шестикратного ПК наблюдалось умеренное (300–350 %) увеличение интенсивности экспрессии р65 к 3 и 24 ч (рис. 2).

В контрольной группе животных выявлялись единичные иммунореактивные к с-Rel нервные клетки. В ответ на умеренную ГГ изменения экспрессии наблюдались лишь при трехкратном ее предъявлении. При этом количество с-Rel-интенсивно позитивных клеток увеличивалось на 900 % (рис. 3). Тяжелая ГГ приводила к снижению уровня экспрессии с-Rel к 3 ч после воздействия.

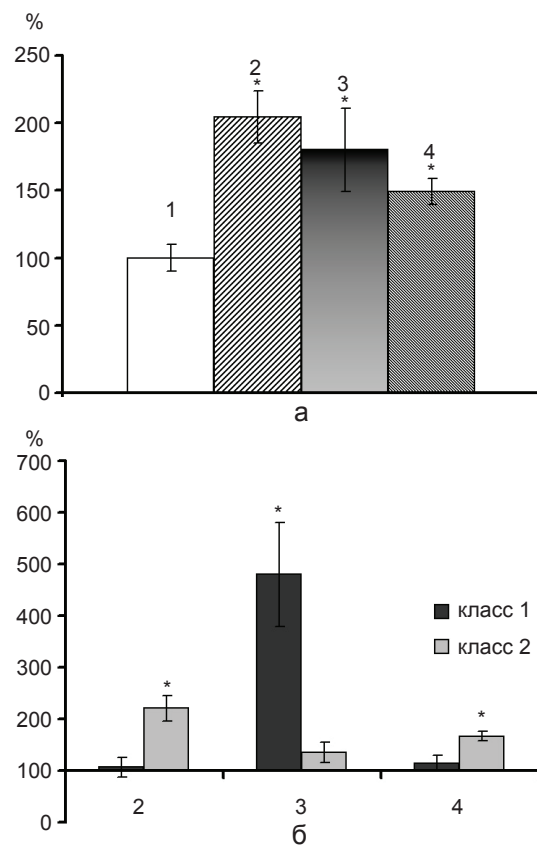


Рис. 1. Характер экспрессии субъединицы р65 в неокортексе крыс через 24 ч после одного, трех и шести сеансов прекондиционирования: а – общее количество иммунореактивных клеток, б – распределение иммунореактивных клеток по классам интенсивности, выраженное в процентах от контроля: класс 1 – интенсивно меченые клетки, класс 2 – слабо меченые клетки. 1 – контроль, 2, 3, 4 – один, три и шесть сеансов прекондиционирования соответственно. * $P \leq 0,05$

Это выразилось в уменьшении общего числа иммунопозитивных клеток (на 30 %) и снижении интенсивности экспрессии (на 40 %). У крыс с однократным прекондиционированием вслед за тяжелой ГГ отмечалось снижение количества с-Rel-иммунопозитив-

ных клеток (на 40 %) к 24 ч. Трехкратное ПК не изменяло уровня экспрессии с-Rel, а шестикратное приводило к ее увеличению к 3–24 ч после тяжелой ГГ за счет увеличения доли с-Rel-интенсивно иммунопозитивных клеток (рис. 4).

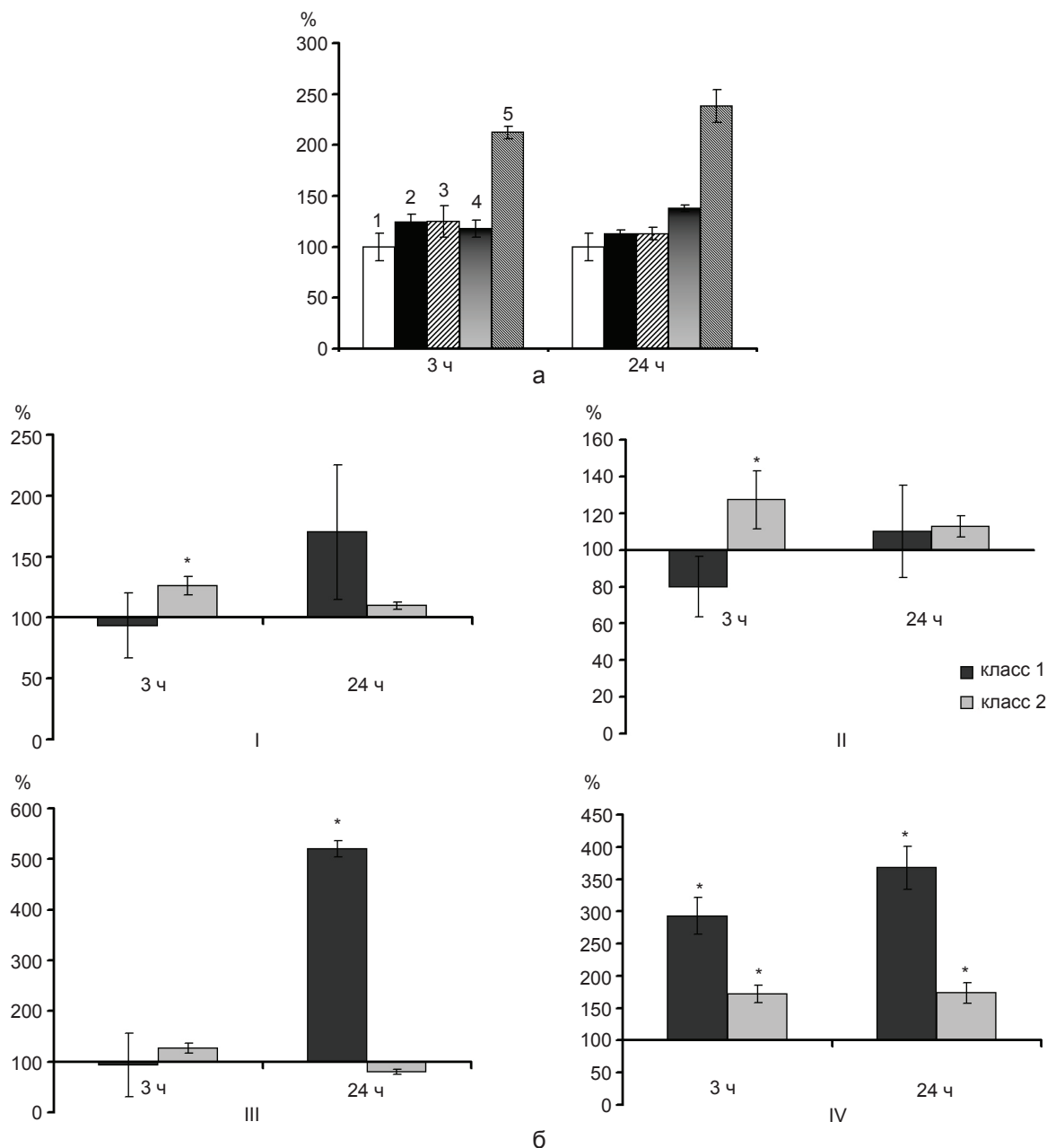


Рис. 2. Изменения экспрессии субъединицы p65 в неокортексе «непрекондиционированных» и «прекондиционированных» крыс через 3–24 ч после тяжелой гипоксии: 1 – контроль, 2 – тяжелая гипоксия, 3, 4, 5 – один, три и шесть сеансов прекондиционирования соответственно; I – тяжелая гипоксия, II, III и IV – тяжелая гипоксия и один, три, шесть сеансов прекондиционирования соответственно

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о наличии специфических изменений экспрессии ТФ NF-kB (p65 и c-Rel) в неокортексе крыс при предъявлении различных режимов ГГ. В ответ на повреждающую тяжелую ГГ в течение 3–24 ч после воздействия экспрессия p65 не изменяется, но происходит снижение количества и доли c-Rel-интенсивно-позитивных нервных клеток. Однократно прекондиционированная ГГ также индуцирует снижение количества c-Rel-позитивных клеток. В отличие от этого, у крыс с трех- и шестикратным преконди-

ционированием крыс вслед за ГГ отмечается выраженное нейрональное повышение экспрессии p65, а также предотвращение снижения или усиление экспрессии c-Rel. Следует отметить, что использование трех сеансов умеренной ГГ в режиме ПК приводит к выраженному повышению нейрональной экспрессии как p65, так и c-Rel. Ранее нами было обнаружено, что трехкратное ПК умеренной ГГ также вызывает в нейронах неокортекса оверэкспрессию другой субъединицы семейства NF-kB – белка p50 [31]. Причем схожим образом тяжелая ГГ подавляла его экспрессию, а у крыс с трехкратным прекондиционированием выявлялось ее повышение. Следовательно, три субъединицы семейства NF-kB (p65, p50, c-Rel) вовлекаются в реакции нейронов неокортекса на ГГ различной степени выраженности. Полученные нами результаты совпадают с данными ряда исследователей. В частности, выявлено, что тяжелая ишемия редуцирует уровень NF-kB в уязвимых образованиях мозга [6].

В то же время установлено, что в механизмы нейропротекции к повреждающим воздействиям (ишемии, различным оксидативным стрессам, эксайтотоксичности) вовлекаются субъединицы семейства NF-kB [9, 10, 21, 22, 28]. Показано, что гипоксическое/ишемическое, оксидативное ПК индуцирует экспрессию NF-kB в нейронах мозга [5, 28, 31]. При этом следует учесть, что этот фактор активирует гены ряда проадаптивных и антиапоптотических белков, таких как пептидный антиоксидант MnSOD, факторы Bcl-2, Bcl-xL и других [7, 23, 35, 36], участвующих в механизмах нейропротекции.

Вместе с тем, по мнению ряда авторов, субъединицы ТФ NF-kB могут вовлекаться в механизмы гибели нейронов при действии ишемии [8, 12, 14, 34]. Полагают, что активация субъединицы c-Rel оказывает нейропротективное, а субъединицы p65 и p50 – нейрорегенеративное действие [27, 32]. Однако, очевидно, процессы регуляции активности NF-kB гораздо сложнее. В последнее время

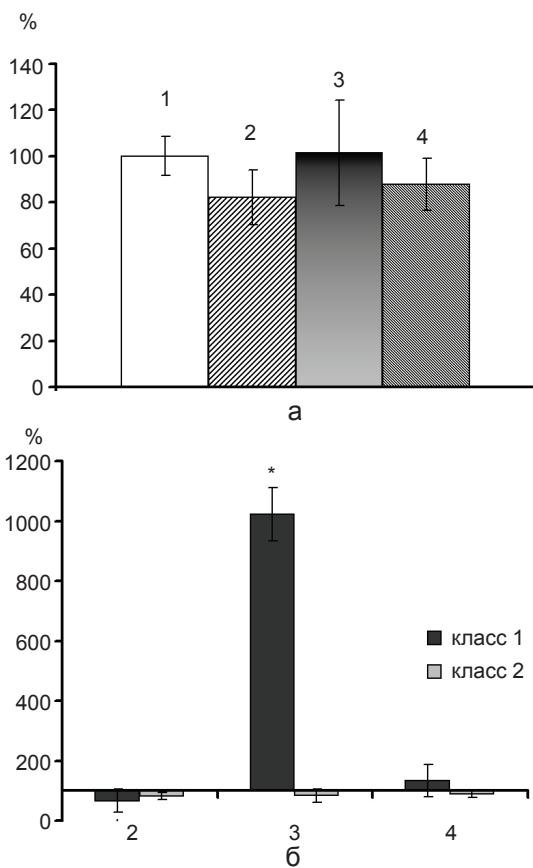


Рис. 3. Характер экспрессии субъединицы c-Rel в неокортексе крыс через 24 ч после одного, трех и шести сеансов прекондиционирования: а – общее количество иммунореактивных клеток, б – распределение иммунореактивных клеток по классам интенсивности, выраженное в процентах от контроля: класс 1 – интенсивно меченые клетки, класс 2 – слабо меченые клетки; 1 – контроль, 2, 3, 4 – один, три и шесть сеансов прекондиционирования соответственно. * $P \leq 0,05$

предполагается, что помимо классического пути активации NF-κB и отделения за счет фосфорилирования ингибирующей субъединицы IκB [17], существует ряд эпигенетических механизмов регуляции активности NF-κB [33]. Этот фактор может подвергаться пострансляционным модификациям: метили-

рованию, ацетилированию и фосфорилированию [13]. В зависимости от сайта, в котором произошла модификация, NF-κB может являться как активатором, так и ингибитором транскрипции гена-мишени, что, очевидно, во многом определяет конечный ответ клетки на внешний стимул. В частности, при кисло-

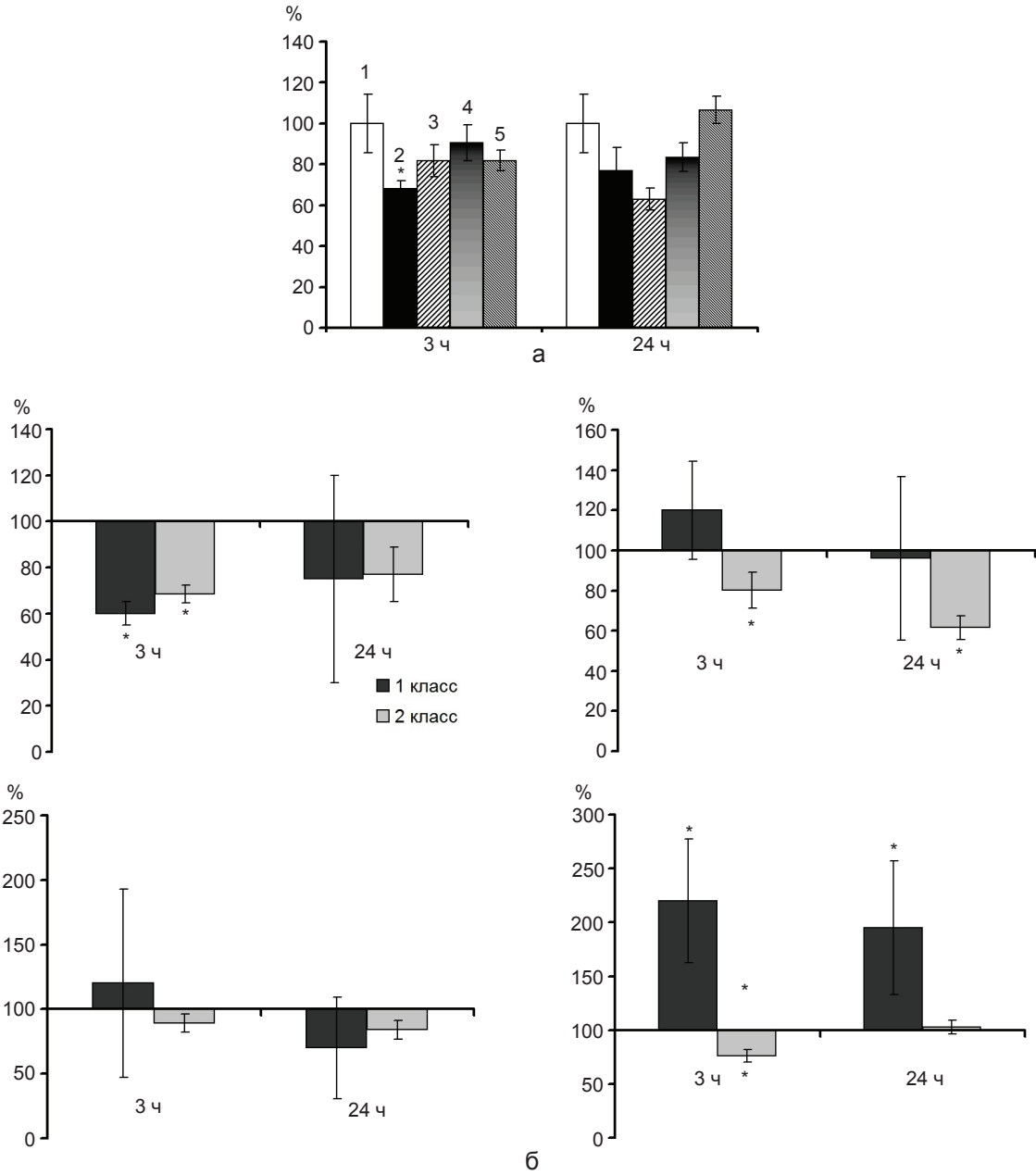


Рис. 4. Изменения экспрессии субъединицы c-Rel в неокортексе непрекондиционированных и прекодиционированных крыс через 3–24 ч после тяжелой гипоксии: класс 1 – интенсивно меченые клетки, класс 2 – слабо меченые клетки; 1 – контроль, 2, 3, 4 – один, три и шесть сеансов прекодиционирования соответственно. * P<0,05

родно-глюкозной депривации, приводящей к гибели нейронов *in vitro*, в клетках наблюдался низкий уровень ацетилирования p65 (RelA) по лизину. Ацетилирование p65 предотвращало гибель нейронов [19]. Высокий уровень ацетилирования этой субъединицы NF-kB также наблюдался в ответ на умеренную (прекондиционирующую) ишемию [18]. С учетом этих сведений необходимо проведение дополнительных исследований, направленных на раскрытие эффектов действия различных субъединиц NF-kB. Но на этом этапе исследований можно заключить, что согласно полученным нами результатам с использованием модели различных режимов ГГ, субъединицы p65 (RelA), p50, c-Rel вовлекаются в механизмы нейропротекции, индуцируемой многократными (особенно трехкратными), но не однократными preconditionирующими воздействиями. Очевидно, индуцируемая трехкратным гипоксическим ПК выраженная кооперативная активация индуцибельных и активационных ТФ в уязвимых образованиях мозга способствует эффективной экспрессии проадаптивных белков и предотвращает структурно-функциональные повреждения, вызываемые тяжелыми формами гипоксии [1].

Работа поддержана грантом РФФИ № 11-04-00677.

М.О. Самойлов, Г.В. Чурилова, Т.С. Глушенко, К.О. Баранова

ПАТЕРН НЕЙРОНАЛЬНОЇ ЕКСПРЕСІЇ ТРАНСКРИПЦІЙНИХ ФАКТОРІВ NF-kB ПРИ ЗАСТОСУВАННІ РІЗНИХ РЕЖИМІВ ГІПОБАРИЧНОЇ ГІПОКСІЇ

Транскрипційний фактор NF-kB відіграє важливу роль у механізмах виживання/загибелі нейронів мозку при дії екстремальних впливів, до яких у першу чергу відносяться різні форми гіпоксії. У представленій роботі з використанням кількісного імуноцитохімічного методу проведено аналіз експресії різних субодиниць NF-kB (p65 і c-Rel) у неокортексі шурів у відповідь на тяжку гіпобаричну гіпоксію (ГГ), а також при дії сеансів помірної протективної ГГ різної кратності. Показано, що тяжка ГГ, яка приходить до загибелі нейронів

мозку, не змінює рівень експресії p65 і пригнічує експресію c-Rel. Разом з тим багаторазові, але не одноразові, сеанси preconditionування помірною ГГ, які редукують нейрональні пошкодження, сприяють індукції експресії p65 і попереджують пригнічення експресії c-Rel внаслідок тяжкої ГГ. Помірна ГГ у режимі preconditionування індукує експресію обох субодиниць NF-kB тільки при її триразовому застосуванні, а одно- і шестиразові сеанси не спричиняють такого ефекту. Виявлені особливості експресії субодиниць NF-kB (p65 і c-Rel) свідчать про їх залучення в механізми формування толерантності нейронів мозку до тяжкої ГГ.

Ключові слова: NF-kB, гіпобарична гіпоксія, гіпоксичне preconditionування.

M.O. Samoilov, A.V. Churilova, T.S. Gluschenko, K.A. Baranova

PATTERN OF NEURONAL EXPRESSION OF TRANSCRIPTION FACTORS NF-kB UNDER DIFFERENT MODES OF HYPOBARIC HYPOXIA

Transcription factor NF-kB plays a pivotal role in mechanisms of brain neuron survival and degeneration under injurious stimuli, first of all different types of hypoxia. In the present work, using quantitative immunohistochemistry, we provide analysis of expression of different subunits of NF-kB (p65 and c-Rel) in the rat neocortex in response to severe injurious hypobaric hypoxia (HH) or after a single or multiple sessions of mild protective HH. Severe hypoxia (SH), resulting in loss of brain neurons, has no effect on the level of expression of p65 but suppresses expression of c-Rel. Multiple (but not single one) trials of preconditioning using mild HH which reduce neuronal damage promote p65 expression and prevent suppression of c-Rel level after SH. Triple session of mild HH itself when applied as a preconditioning stimulus upregulate expression of both subunits, while single administration or sixfold trials has no effect on the level of immunoreactivity of both subunits. The revealed peculiarities of the expression of p65 and c-Rel implies that these subunits of NF-kB appear to contribute to the mechanisms of brain tolerance to SH

Key words: NF-kB, hypobaric hypoxia, hypoxic preconditioning.

Pavlov Institute of Physiology, RAS, St. Petersburg, Russia

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Самойлов М.О., Рыбникова Е.А. Молекулярно-клеточные и гормональные механизмы индуцированной толерантности мозга к экстремальным факторам среды // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* – 2012. – **98**, № 1. – С. 108–126.

2. Самойлов М.О., Рыбникова Е.А., Чурилова А.В. Сигнальные молекулярные и гормональные механизмы формирования протективных эффектов гипоксического preconditionирования // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2012. – № 3. – С. 3–10.
3. Строев С.А., Самойлов М.О. Эндогенные антиоксиданты и гипоксическая толерантность мозга – СПб Ин-т физиологии им. И.П.Павлова РАН, 2006.
4. Чурилова А.В., Глущенко Т.С., Самойлов М.О. Изменения нейронов гиппокампа и неокортекса крыс под влиянием различных режимов гипобарической гипоксии // Морфология. – 2012. – **141**, № 1. – С. 7–11.
5. Blondeau N., Widmann C., Lazdunski M., Heurteaux C. Activation of the nuclear factor-kappaB is a key event in brain tolerance // J. Neurosci. – 2001. – **21**. – С. 4668–4677.
6. Botchkina G.I., Geimonen E., Bilof M.L., Villarreal O., Tracey K.J. Loss of NF-kappaB activity during cerebral ischemia and TNF cytotoxicity // Mol. Med. – 1999. – **5**. – С. 372–381.
7. Bui N.T., Livolsi A., Peyron J.F., Prehn J.H. Activation of nuclear factor kappaB and Bcl-x survival gene expression by nerve growth factor requires tyrosine phosphorylation of IkappaBalpha // J. Cell Biol. – 2001. – 152. – С. 753–764.
8. Clemens J.A., Stephenson D.T., Smalstig E.B., Dixon E.P., Little S.P. Global ischemia activates nuclear factor-kappa B in forebrain neurons of rats // Stroke. – 1997. – **28**, № 5. – P. 1073–1080.
9. Duckworth E.A., Butler T., Collier L., Collier S., Penny-packer K.R. NF-kappaB protects neurons from ischemic injury after middle cerebral artery occlusion in mice // Brain Res. – 2006. – **1088**. – P. 167–175.
10. Fridmacher V., Kaltschmidt B., Goudeau B., Ndiaye D., Rossi F.M., Pfeiffer J., Kaltschmidt C., Israël A., Mémet S. Forebrain-specific neuronal inhibition of nuclear factor-kappaB activity leads to loss of neuroprotection // J Neurosci. – 2003. – **23**, № 28. – P. 9403–9408.
11. Gilmore T.D. Introduction to NF-kappaB: players, pathways, perspectives // Oncogene. – 2006. – **25**, № 51. – P. 6680–6684.
12. Grilli M., Memo M. Nuclear factor-kappaB/Rel proteins: a point of convergence of signalling pathways relevant in neuronal function and dysfunction // Biochem. Pharmacol. – 1999. – **57**, № 1. – P. 1–7.
13. Huang B., Yang X.D., Lamb A., Chen L.F. Posttranslational modifications of NF-kappaB: another layer of regulation for NF-kappaB signaling pathway // Cell Signal. – 2010. – **22**, № 9. – P. 1282–1290.
14. Inta I., Paxian S., Maegele I., Zhang W., Pizzi M., Spano P., Sarnico I., Muhammad S., Herrmann O., Inta D., Baumann B., Liou H.C., Schmid R.M., Schwaninger M. Bim and Noxa are candidates to mediate the deleterious effect of the NF-kappa B subunit RelA in cerebral ischemia // J Neurosci. – 2006. – **26**, № 50. – P. 12896–12903.
15. Kaltschmidt B., Heinrich M., Kaltschmidt C. Stimulus-dependent activation of NF-kappaB specifies apoptosis or neuroprotection in cerebellar granule cells // Neuro-molecular Med. – 2002. – **2**, № 3. – P. 299–309.
16. Kaltschmidt B., Kaltschmidt C. NF-kappaB in the nervous system // Cold Spring Harb Perspect Biol. – 2009. – **1**, № 3. – a001271.
17. Karin M., Ben-Neriah Y. Phosphorylation meets ubiquitination: the control of NF-kappaB activity // Annu Rev Immunol. – 2000. – **18**. – P. 621–663.
18. Lanzillotta A., Sarnico I., Ingrassia R., Boroni F., Branca C., Benarese M., Faraco G., Blasi F., Chiarugi A., Spano P., Pizzi M. The acetylation of RelA in Lys310 dictates the NF-kB-dependent response in post-ischemic injury // Cell Death Dis. – 2010. – **1**. – e96.
19. Lanzillotta A., Pignataro G., Branca C., Cuomo O., Sarnico I., Benarese M., Annunziato L., Spano P., Pizzi M. Targeted acetylation of NF-kappaB/RelA and histones by epigenetic drugs reduces post-ischemic brain injury in mice with an extended therapeutic window // Neurobiol. Dis. – 2012. – **49**. – P. 177–189.
20. Mattson M.P., Goodman Y., Luo H., Fu W., Furukawa K. Activation of NF-kappaB protects hippocampal neurons against oxidative stress-induced apoptosis: evidence for induction of manganese superoxide dismutase and suppression of peroxynitrite production and protein tyrosine nitration // J. Neurosci. Res. – 1997. – **49**, № 6. – P. 681–697.
21. Mattson M.P., Culmsee C., Yu Z., Camandola S. Roles of nuclear factor kappaB in neuronal survival and plasticity // J. Neurochem. – 2000. – **74**, № 2. – P. 443–456.
22. Mark P. Mattson and Simonetta Camandola. NF-kB in neuronal plasticity and neurodegenerative disorders // J. Clin. Invest. – 2001. – **107**, № 3. – P. 247–254.
23. Mattson M.P., Meffert M.K. Roles for NF-kappaB in nerve cell survival, plasticity, and disease // Cell Death Differ. – 2006. – **13**, № 5. – P. 852–860.
24. Mémet S. NF-kappaB functions in the nervous system: from development to disease // Biochem Pharmacol. – 2006. – **72**, № 9. – P. 1180–1195.
25. Paxinos G., Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates // Academic Press. Sydney, Orlando, San Diego, New York, Austin, London, Montreal, Tokyo, Toronto, 1986. -
26. Pizzi M., Spano P. Distinct roles of diverse nuclear factor-kappaB complexes in neuropathological mechanisms // Eur. J. Pharmacol. – 2006. – **545**, № 1. – P. 22–28.
27. Pizzi M, Sarnico I, Lanzillotta A, Battistin L, Spano P. Post-ischemic brain damage: NF-kappaB dimer heterogeneity as a molecular determinant of neuron vulnerability // FEBS J. – 2009. – **276**, № 1. – P. 27–35.
28. Ravati A., Ahlemeyer B., Becker A., Klumpp S., Kriegelstein J. Preconditioning-induced neuroprotection is mediated by reactive oxygen species and activation of the transcription factor nuclear factor-kappaB // J. Neurochem. – 2001. – **78**. – P. 909–919.
29. Rybnikova E., Vataeva L., Tyulkova E., Gluschenko T., Otellin V., Pelto-Huikko M, Samoilov M. Preconditioning prevents impairment of passive avoidance learning and

- suppression of brain NGFI-A expression induced by severe hypoxia // *Beh. Brain Res.* – 2005. – **160**. – P. 107–114.
30. Rybnikova E., Sitnik N., Gluschenko T., Tjulkova E., Samoilo M. The preconditioning modified neuronal expression of apoptosis-related proteins of Bcl-2 superfamily following severe hypobaric hypoxia in rats // *Brain Res.* – 2006. – **1089**. – P. 195–202.
31. Rybnikova E., Gluschenko T., Tulkova E., Churilova A., Jaroshevich O., Baranova K., Samoilo M. Preconditioning induces prolonged expression of transcription factors pCREB and NF-kappa B in the neocortex of rats before and following severe hypobaric hypoxia // *J. Neurochem.* – 2008. – **106**, № 3. – P. 1450–1458.
32. Sarnico I., Lanzillotta A., Benarese M., Alghisi M., Baiguera C., Battistin L., Spano P., Pizzi M. NF-kappaB dimers in the regulation of neuronal survival // *Int Rev Neurobiol.* – 2009. – **85**. – P. 351–362.
33. Sarnico I., Branca C., Lanzillotta A., Porrini V., Benarese M., Spano P.F., Pizzi M. NF-κB and epigenetic mechanisms as integrative regulators of brain resilience to anoxic stress // *Brain Res.* – 2012. – **1476**. – P. 203–210.
34. Schneider A., Martin-Villalba A., Weih F., Vogel J., Wirth T., Schwaninger M. NF-kappaB is activated and promotes cell death in focal cerebral ischemia // *Nat Med.* – 1999. – **5**, № 5. – P. 554–559.
35. Sompol P., Ittarat W., Daosukho C., St Clair D. NF-kappaB-associated MnSOD induction protects against beta-amyloid-induced neuronal apoptosis // *J. Mol. Neurosci.* – 2006. – **29**. – P. 279–288.
36. Song Y.S., Lee Y.S., Narasimhan P., Chan P.H. Reduced oxidative stress promotes NF-kappaB-mediated neuroprotective gene expression after transient focal cerebral ischemia: lymphocytotropic cytokines and antiapoptotic factors // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2007. – **27**. – P. 764–775.
37. Valerio A., Dossena M., Bertolotti P., Boroni F., Sarnico I., Faraco G., Chiarugi A., Frontini A., Giordano A., Liou H.C., De Simoni M.G., Spano P., Carruba M.O., Pizzi M., Nisoli E. Leptin is induced in the ischemic cerebral cortex and exerts neuroprotection through NF-kappaB/c-Rel-dependent transcription // *Stroke.* – 2009. – **40**, № 2. – P. 610–617.

Ин-т физиологии имени И.П. Павлова РАН, Москва
E-mail: samoilov@pavlov.infran.ru

Материал поступил в редакцию 31.04.2013