

УДК 616-092.19

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-59-64

А. В. ГОРЯЧЕВА¹, И. В. БАРСКОВ², Г. Ф. ДАУНИ^{3, 4},
Е. Б. МАНУХИНА^{1, 3, 4}

Адаптация к периодической гипоксии предупреждает снижение плотности сосудистой сети мозга крыс при экспериментальной болезни Альцгеймера

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия

125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8

² Московский медицинский университет «Реавиз», Москва, Россия

107564, Россия, Москва, ул. Краснобогатырская, д. 2, стр. 2, подъезд 22

³ Центр медицинских наук Университета Северного Техаса, Форт-Уэрт, США

3500 Бульвар Кэмп Боуи, Форт-Уэрт 76107, США

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Южно-Уральский государственный университет», г. Челябинск, Россия

454080, Россия, г. Челябинск, пр. Ленина, д. 76

E-mail: goryacheva@mail.ru

Статья поступила в редакцию 15.03.21 г.; принята к печати 16.04.21 г.

Резюме

Введение. При болезни Альцгеймера (БА) отмечается снижение плотности сосудистой сети (ПСС) в мозге, что нарушает кровоснабжения нейронов и может способствовать прогрессированию БА. Ранее мы показали, что предварительная адаптация к периодической гипобарической гипоксии (АПГ) предупреждает нарушение памяти и дегенерацию кортикальных нейронов у крыс с экспериментальной БА (ЭБА). **Цель** исследования состояла в проверке предположения о том, что АПГ способна предупреждать снижение ПСС в мозге, вызванное ЭБА. **Материалы и методы.** ЭБА моделировали путем стереотаксического введения в *n. basalis magnocellularis* билатерально нейротоксичного пептидного фрагмента β -амилоида (А) (25–35). АПГ проводили в барокамере на симулированной высоте 4000 м, по 4 ч в день, 14 дней. Сосуды мозга окрашивали путем транскардиальной перфузии тушью; срезы мозга окрашивали 0,3 %-м крезиловым фиолетовым по методу Ниссля. ПСС подсчитывались в коре и гиппокампе с использованием программы «Infinity Analysis». **Результаты.** У крыс с ЭБА ПСС была достоверно снижена в гиппокампе ($13,3 \pm 0,9$ vs $17,8 \pm 1,0$ сосуда в поле зрения (ПЗ), $p < 0,03$) и в коре ($17,3 \pm 1,5$ vs $22,3 \pm 1,3$ в ПЗ, $p < 0,03$). АПГ увеличила ПСС в гиппокампе до $27,0 \pm 3,5$ в ПЗ ($p = 0,01$) и в коре до $26,0 \pm 1,1$ в ПЗ ($p < 0,03$). У крыс с ЭБА после АПГ ПСС достоверно не отличалась от контроля как в гиппокампе, так и в коре. По-видимому, АПГ стимулирует ангиогенез за счет экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста, опосредованной гипоксическим фактором HIF-1 α , а также экспрессии и активности антиоксидантных ферментов. **Вывод.** Одним из механизмов благоприятного эффекта АПГ при нейродегенерации, связанной с БА, является сохранение способности к компенсаторному ангиогенезу в мозге.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, периодическая гипоксия, адаптация, церебральные сосуды, плотность сосудистой сети, кора мозга, гиппокамп

Ссылка для цитирования: Горячева А. В., Барсков И. В., Дауни Г. Ф., Манухина Е. Б. Адаптация к периодической гипоксии предупреждает снижение плотности сосудистой сети мозга крыс при экспериментальной болезни Альцгеймера. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(2):59–64. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-59-64.

UDC 616-092.19

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-59-64

А. В. GORYACHEVA¹, I. V. BARSKOV², H. F. DOWNEY³,
Е. В. MANUKHINA^{1, 3, 4}

Adaptation to intermittent hypoxia prevents the decrease in cerebral vascular density in rats with experimental Alzheimer's disease

¹ Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

8, Baltiyskaya str., Moscow, Russia, 125315

² Moscow State University «Reaviz», Moscow, Russia

2, Krasnobogatyrskaya Str. Bldg. 2, Moscow, Russia, 107564

³ University of North Texas Health Science Center, Fort Worth, USA

3500 Camp Bowie Blvd, Fort Worth 76107, USA

⁴ South Ural State University, Chelyabinsk, Russia

76, Lenina pr., Chelyabinsk, Russia, 454080

E-mail: goryacheva@mail.ru

Received 15.03.21; accepted 16.04.21

Summary

Introduction. Patients with Alzheimer's disease (AD) have reduced cerebral vascular density (VD), which impairs blood flow to neurons and may contribute to progression of AD. Earlier we showed that prior adaptation to intermittent hypobaric

hypoxia (ИН) prevented memory loss and degeneration of cortical neurons in rats with experimental AD (EAD). The aim of this study was to test if ИН might prevent EAD-induced vascular rarefaction in rats. *Materials and methods.* EAD was induced with bilateral injection of neurotoxic beta-amyloid peptide fragment (A) (25–35) into *n. basalis magnocellularis*. ИН was simulated at a 4,000 m altitude, for 4 hours a day, for 14 days. Brain blood vessels were stained by transcardiac infusion of Indian ink; brain sections were stained with 0.3 % cresyl violet by Nissle method. Vascular density was assessed in the cortex and hippocampus using the Infinity Analysis Software. *Results.* In the EAD rats, VD was significantly decreased in the hippocampus (13.3 ± 0.9 vs 17.8 ± 1.0 in field of view, FOV, $p < 0.03$) and in the cortex (17.3 ± 1.5 vs 22.3 ± 1.3 in FOV, $p < 0.03$). АИН increased VD in the hippocampus to 27.0 ± 3.5 in FOV ($p = 0.01$) and in cortex to 26.0 ± 1.1 in FOV ($p < 0.03$). In EAD+АИН rats, VD did not differ significantly from the control rats neither in the hippocampus, nor in the cortex. АИН may stimulate angiogenesis through hypoxia inducible factor-1 α -mediated expression of vascular endothelial growth factor and/or by increasing expression and activity of antioxidant enzymes. *Conclusion.* One of the mechanisms of АИН beneficial effect in AD-related neurodegeneration is preserving the capability for compensatory angiogenesis in brain.

Keywords: Alzheimer's disease, intermittent hypoxia, adaptation, cerebral blood vessels, vascular density, cortex, hippocampus

For citation: Goryacheva A. V., Barskov I. V., Downey H. F., Manukhina E. B. Adaptation to intermittent hypoxia prevents the decrease in cerebral vascular density in rats with experimental Alzheimer's disease. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2021;20(2):59–64. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-59-64.

Введение

В настоящее время считается, что нейропатология при болезни Альцгеймера (БА) включает в себя не только образование амилоидных бляшек и нейрофибрилярных клубков. Не менее чем в трети случаев БА отмечается выраженная цереброваскулярная патология – заболевание мелких сосудов. Церебральная амилоидная ангиопатия представляет собой дегенерацию микрососудов, которая поражает сосудистый эндотелий, гладкомышечные клетки, вызывает повреждение базальной мембраны, гиалиноз и фиброз. Эти изменения могут сопровождаться периваскулярной дегенерацией, которая часто сопутствует развитию когнитивных нарушений при БА. Бета-амилоидный белок способен вызывать дегенерацию как более крупных артерий, так и церебральных капилляров, которые представляют собой гематоэнцефалический барьер [1, 2].

Исследование мозга больных БА при вскрытии показало наличие резкого и статистически достоверного снижения плотности сосудистой сети, особенно в базальной области переднего мозга и в гиппокампе. Кроме того, в мозговых сосудах больных БА наблюдаются выраженные топографические изменения, такие как извилистость и образование петель [3, 4].

Ранее мы показали, что предварительная адаптация к периодической гипобарической гипоксии (АПГ) предупреждает потерю памяти, дегенерацию нейронов коры головного мозга, дисфункцию эндотелия и нарушение мозгового кровообращения у крыс с экспериментальной БА (ЭБА) [5–7]. Исходя из известного факта, что АПГ способна стимулировать ангиогенез в мозге и предупреждать изреживание церебральной сосудистой сети при спонтанной гипертензии у крыс [8–11], мы предположили, что АПГ может оказывать защитный эффект также и при аналогичной патологии при ЭБА. Цель работы состояла в экспериментальной проверке этого предположения.

Материалы и методы исследования

Эксперименты были выполнены на самцах крыс Вистар массой 250–280 г. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФБГНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» (протокол № 4 от 24.11.2014 г.). Моделирование болезни Альцгеймера осуществляли путем стереотаксического введения в *n. basalis magnocellularis* билатерально нейротоксичного пептид-

ного фрагмента β -амилоида (A) (25–35) в количестве 2 мкл раствора $A\beta$ (25–35) $0,4 \cdot 10^{-9}$ М. Животных брали в эксперимент через 30 дней после введения $A\beta$.

Адаптацию крыс к гипобарической гипоксии проводили в барокамере при разрежении воздуха, соответствующем 4000 м над уровнем моря, по 4 ч в день в течение 14 дней. Последний сеанс адаптации проводился за 24 ч до моделирования БА.

Для морфологического исследования животных наркотизировали хлоралгидратом и перфузировали мозг транскардиально через левый желудочек физиологическим раствором, а затем фильтрованной тушью. Мозг извлекали из черепной коробки и фиксировали смесью 40%-го формалина, ледяной уксусной кислоты и 96%-го этилового спирта в пропорции 2:1:7. Срезы мозга толщиной 10–12 мкм окрашивали 0,3%-м крезиловым фиолетовым по методу Ниссля. Плотность сосудов подсчитывали в коре и гиппокампе с использованием программы «Infinity Analysis», версия 4,0.

Результаты были представлены как $m \pm SEM$. Статистический анализ проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

На рис. 1 показано, что введение крысам $A\beta$ достоверно уменьшало плотность сосудистой сети в гиппокампе ($13,3 \pm 0,9$ vs $17,8 \pm 1,0$ в контроле в поле зрения, $p < 0,05$). АПГ сама по себе увеличивала этот показатель до $27,0 \pm 3,5$ в поле зрения ($p = 0,01$). У животных, получивших инъекцию $A\beta$ после АПГ, плотность сосудов в гиппокампе достоверно не отличалась от контроля ($18,0 \pm 1,3$ vs $17,8 \pm 1,0$ в контроле в поле зрения, $p > 0,60$).

Введение $A\beta$ также достоверно снижало плотность сосудистой сети в коре (рис. 2) ($17,3 \pm 1,5$ vs $22,3 \pm 1,3$ в контроле в поле зрения, $p < 0,05$). АПГ увеличила плотность сосудов до $26,0 \pm 1,1$ в поле зрения ($p < 0,05$) и предупредила изреживание сосудистой сети при ЭБА, так что у адаптированных к гипоксии крыс, получивших инъекцию $A\beta$, плотность сосудистой сети в коре достоверно не отличалась от интактного контроля ($24,2 \pm 1,6$ vs $22,3 \pm 1,3$ в контроле в поле зрения, $p > 0,2$).

Развитие БА сопровождается прогрессирующей дегенерацией ультраструктурных элементов стенки кортикальных капилляров [12]. Регионарный мозго-

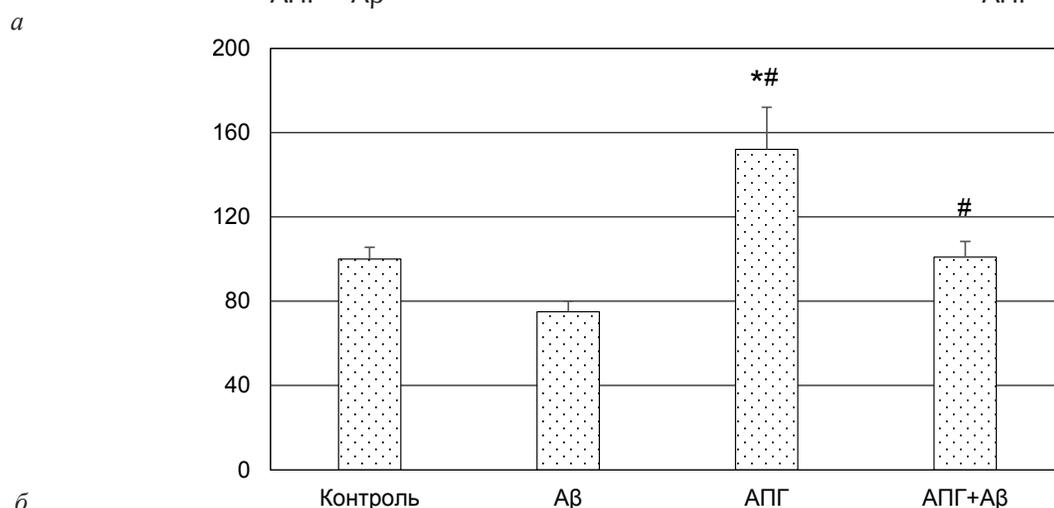
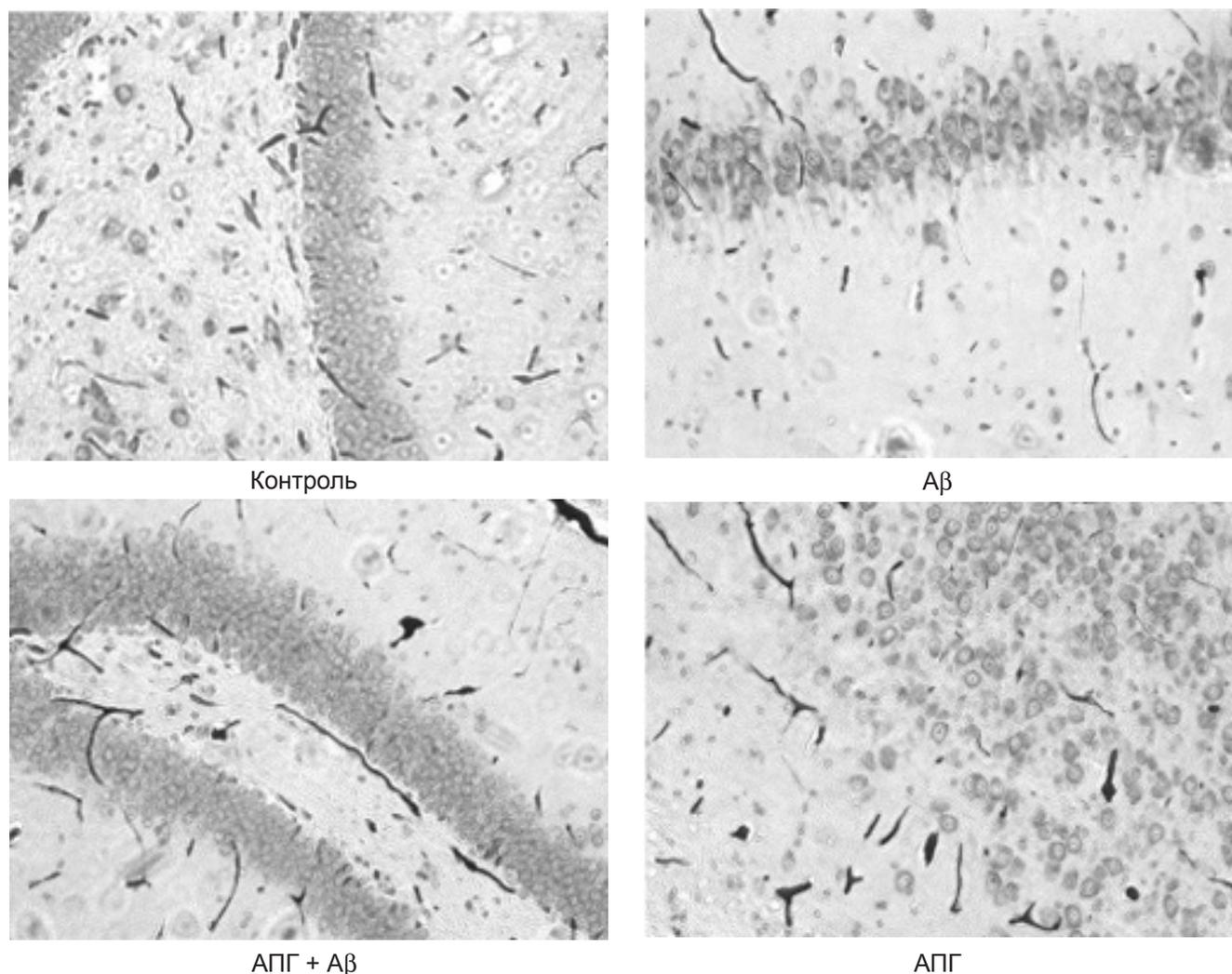


Рис. 1. Предупреждение изреживания сосудистой сети гиппокампа крыс при экспериментальной болезни Альцгеймера: *a* – срез гиппокампа крысы ($\times 400$); *б* – изменение плотности сосудистой сети гиппокампа в процентах от контроля при адаптации к периодической гипоксии (АПГ) и после введения Аβ; * – достоверные отличия от контроля, $p < 0,05$; # – достоверные отличия от группы Аβ, $p < 0,05$

Fig. 1. Prevention of vascular net raferaction in the hippocampus of rats with experimental Alzheimer's disease: *a* – sections of rat hippocampus ($\times 400$); *б* – percent changes in the hippocampal vascular density (VD) induced by adaptation to intermittent hypoxia (AIH) and Aβ injection; * – significant difference from the control, $p < 0.05$; #Significant difference from Aβ, $p < 0.05$

вой кровотоков в гиппокампе и височной коре у больных БА также значительно ниже, чем у здоровых лиц того же возраста [13]. Снижение плотности мозговых сосудов коррелирует с повышением оценки по шкале клинической деменции [14]. Такие же микрососудистые изменения наблюдались и при экспериментальной БА у животных [3, 15].

Васкулопатия или хроническая гипоперфузия, характерная для БА, может лишить клетки мозга жизненно необходимых питательных веществ и вызывать метаболические и физиологические изменения, ведущие к гибели нейронов. Для лечения и предупреждения таких состояний может использоваться стимулирование эндогенного неоангиогенеза [16].

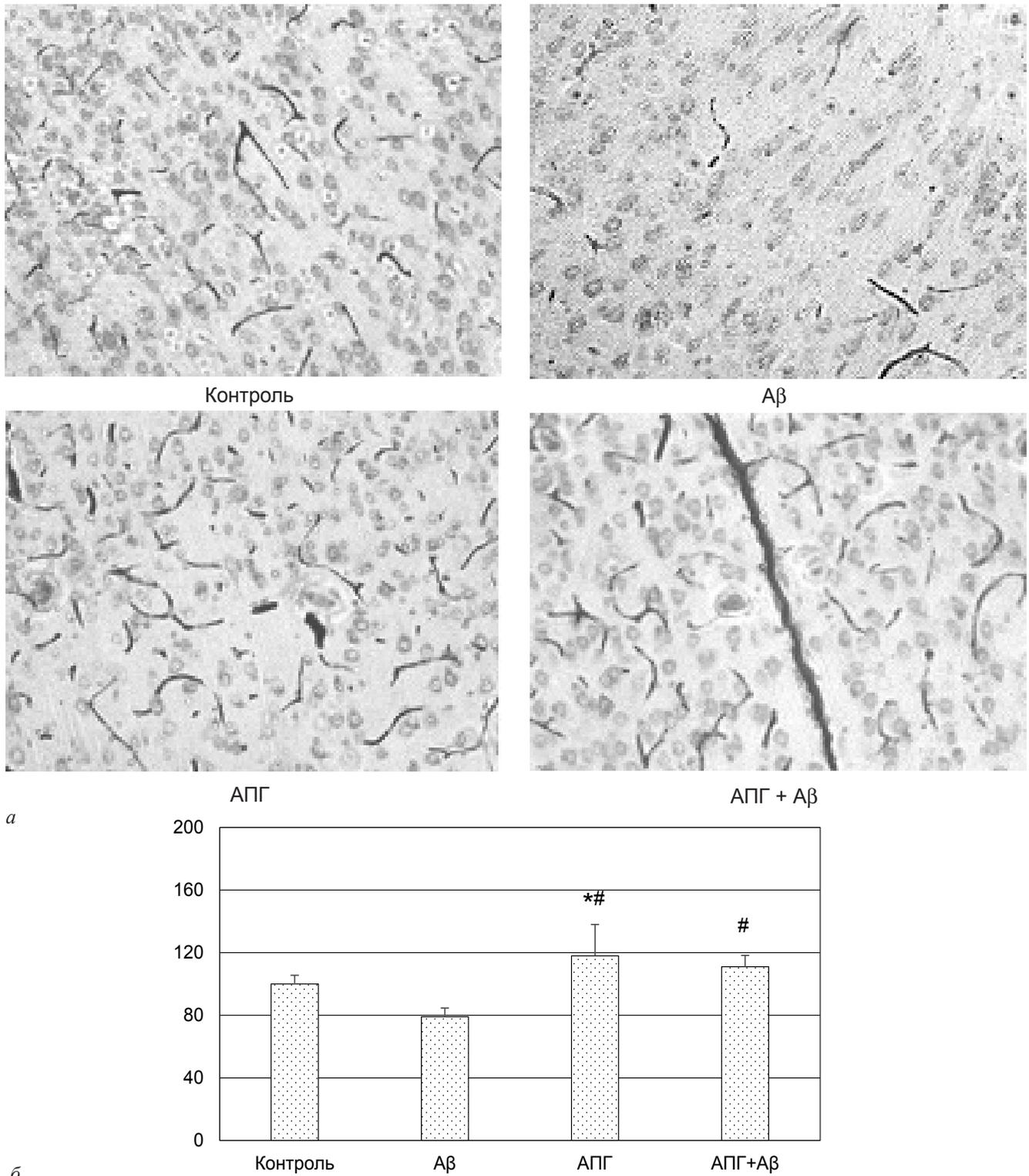


Рис. 2. Предупреждение изреживания сосудистой сети коры мозга крыс при экспериментальной болезни Альцгеймера: *a* – срез коры мозга крысы ($\times 400$); *б* – изменение плотности сосудистой сети коры в процентах при адаптации к периодической гипоксии (АПГ) и после введения Аβ; * – достоверные отличия от контроля, $p < 0,05$; # – достоверные отличия от группы Аβ, $p < 0,05$

Fig. 2. Prevention of vascular net raferaction in the cortex of rats with experimental Alzheimer’s disease: *a* – sections of rat cortex ($\times 400$); *б* – percent changes in the cortical vascular density (VD) induced by adaptation to intermittent hypoxia (AH) and Aβ injection; * – significant difference from the control, $p < 0.05$; # – Significant difference from Aβ, $p < 0.05$

Для новообразования сосудов в периферических тканях было предложено много методов, в том числе инфузия рекомбинантного фактора роста фибробластов-2 [17], основного фактора роста фибробластов [18], доставка плазмид эндотелиального фактора роста [19], «посев» эндотелиальных клеток, выращенных из клеток-предшественников [20, 21] и, наконец, контролируемое прокалывание крошечных

отверстий в ткани с использованием лазерной энергии для индукции быстрого новообразования сосудов [22]. Однако попытки вызвать неоваскуляризацию мозговой ткани этими методами до сих пор к успеху не приводили.

Одним из адаптивных структурных изменений в ответ на длительное действие гипоксии является увеличение плотности капиллярной сети. За счет этого

механизма уменьшается расстояние межкапиллярной диффузии [23]. За время гипоксического воздействия у крыс плотность капиллярной сети в мозге почти удваивается, а межкапиллярное расстояние уменьшается примерно с 50 до 40 мкм [24]. Harik et al. [25, 26] показали, что плотность капилляров начинает увеличиваться к концу 1-й недели гипоксического воздействия, и этот процесс завершается между 2-й и 3-й неделями гипоксии. Очевидно, это увеличение плотности сосудистой сети в мозге обусловлено гипоксическим стимулированием ангиогенеза [27].

Гипоксия инициирует ангиогенез в мозге посредством HIF-1, активирующего гены, содержащие элемент, реагирующий на гипоксию (HRE). В число этих генов входит *VEGF*, который инициирует ангиогенез за счет рекрутирования и пролиферации эндотелиальных клеток. Его содержание при гипоксии увеличивается в астроцитах, окружающих капилляры [23]. Способность к ангиогенезу в мозге снижается с возрастом и при БА, что, очевидно, связано с ослаблением реакции HIF-1 на гипоксию и, соответственно, экспрессии *VEGF*. Снижение образования HIF-1 сопровождается утратой нейронов. Невозможность восстановить васкуляризацию отражает утрату сосудистого и функционального резерва мозга [28]. Показано, что гипоксия стимулирует ангиогенез посредством *VEGF* [29].

Важной причиной изреживания сосудистой сети, связанного с апоптозом гладкомышечных клеток и, возможно, с нарушением ангиогенеза, считается оксидативный стресс в микрососудах, [30, 31]. Ранее мы показали, что АПГ эффективно ограничивает оксидативный стресс в структурах мозга крыс с ЭБА, включая кору, мозжечок и гиппокамп [6, 32]. По-видимому, этот защитный эффект АПГ опосредован, главным образом, стимулированием экспрессии и активности антиоксидантных ферментов [6].

Заключение

Таким образом, одним из механизмов благоприятного эффекта адаптации к гипоксии при нейродегенерации является сохранение способности к компенсаторному ангиогенезу в мозге, что, по всей вероятности, обусловлено одновременной стимуляцией пролиферации сосудистого эндотелия и усилением антиоксидантной защиты.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Solis E, Hascup KN, Hascup ER. Alzheimer's Disease: The link between amyloid- β and neurovascular dysfunction. *J Alzheimers Dis.* 2020;76(4):1179–1198. Doi: 10.3233/JAD-200473.
2. Kim HW, Hong J, Jeon JC. Cerebral small vessel disease and Alzheimer's disease: A review. *Front Neurol.* 2020;25(11):927. Doi: 10.3389/fneur.2020.00927.
3. Brown WR, Thore CR. Review: cerebral microvascular pathology in ageing and neurodegeneration. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2011;37(1):56–74. Doi: 10.1111/j.1365-2990.2010.01139.x.

4. Fischer VW, Siddiqi A, Yusufaly Y. Altered angioarchitecture in selected areas of brains with Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl).* 1990;79(6):672–679. Doi: 10.1007/BF00294246.

5. Goryacheva AV, Kruglov SV, Pshennikova MG, Smirin BV, Malyshev IYu, Barskov IV, Viktorov IV, Downey HF, Manukhina EB. Adaptation to intermittent hypoxia restricts nitric oxide overproduction and prevents beta-amyloid toxicity in rat brain. *Nitric Oxide.* 2010;23(4):289–299. Doi: 10.1016/j.niox.2010.08.005.

6. Manukhina EB, Downey HF, Shi X, Mallet RT. Intermittent hypoxia training protects cerebrovascular function in Alzheimer's disease. *Exp Biol Med.* 2016;241(12):1351–1363. Doi: 10.1177/1535370216649060.

7. Кардио-, вазо- и нейропротекторные эффекты адаптации к гипоксии: роль оксида азота: монография / Е. Б. Манухина, И. Ю. Мальшеев, Р. Т. Маллет, Г. Ф. Дауни. – М.: Сам Полиграфист, 2019. – С. 152. [Manukhina EB, Malyshev IYu, Mallet RT, Cardio-, vaso- and neuroprotective effects of adaptation to hypoxia: Role of nitric oxide. Moscow, Sam Polygraphist, 2019:152. (In Russ.)].

8. Harik SI, Hritz MA, LaManna JC. Hypoxia-induced brain angiogenesis in the adult rat. *J Physiol (Lond.).* 1995;485 (Pt 2):525–530. Doi: 10.1113/jphysiol.1995.sp020748.

9. Манухина Е. Б., Соколова И. А., Родионов И. М. Изменение плотности сосудистой сети поверхности коры головного мозга у крыс при экспериментальной гипертензии и адаптации к высоте // Кардиология. – 1982. – № 10. – С. 118. [Manukhina EB, Sokolova IA, Rodionov IM. Changed vascular density on the brain surface in rats with experimental hypertension and after adaptation to high altitude. *Kardiologiya.* 1982;(10):118. (In Russ.)].

10. Prewitt RL, Cardoso SS, Wood WB. Prevention of arteriolar rarefaction in the spontaneously hypertensive rat by exposure to simulated high altitude. *J Hypertens.* 1986;4(6):735–740. Doi: 10.1097/00004872-198612000-00008.

11. Кошелев В. Б., Пинелис В. Г., Вакулина Т. П. и др. Влияние адаптации к высотной гипоксии на развитие структурных изменений резистивных сосудов у спонтанно-гипертензивных крыс // Кардиология. – 1985. – Т. 25. – С. 80–84. [Koshelev VB, Pinelis VG, Vakulina TP, Markov HM, Rodionov IM. Effect of adaptation to high-altitude hypoxia on development of structural changes in resistance blood vessels in spontaneously hypertensive rats. *Kardiologiya.* 1985;(25):80–84. (In Russ.)].

12. Aliev G, Gasimov E, Obrenovich ME, Fischbach K, Shenk JC, Smith MA, Perry G. Atherosclerotic lesions and mitochondria DNA deletions in brain microvessels: implication in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(3):721–730. Doi: 10.2147/vhrm.s2608.

13. Kataoka K, Hashimoto H, Kawabe J, Higashiyama S, Akiyama H, Shimada A, Kai T, Inoue K, Shiomi S, Kiriike N. Frontal hypoperfusion in depressed patients with dementia of Alzheimer type demonstrated on 3DSRT. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2010;64(3):293–298. Doi: 10.1111/j.1440-1819.2010.02083.x.

14. Bailey TL, Rivara CB, Rocher AB, Hof PR. The nature and effects of cortical microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease. *Neurol. Res.* 2004;26(5):573–578. Doi: 10.1179/016164104225016272.

15. Lee GD, Aruna JH, Barrett PM, Lei DL, Ingram DK, Mouton PR. Stereological analysis of microvascular parameters in a double transgenic model of Alzheimer's disease. *Brain Res Bull.* 2005;65(4):317–322. Doi: 10.1016/j.brainresbull.2004.11.024.

16. de la Torre JC. Vascular basis of Alzheimer's pathogenesis. *Ann NY Acad Sci.* 2002;(977):196–215. Doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04817.x.

17. Lederman RJ, Mendelson FO, Anderson RD, Saucedo J, Tenaglia A, Hermiller J. Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudication (the TRAFFIC study): a randomized trial. *Lancet*. 2002;359(9323):2053–2058. Doi: 10.1016/s0140-6736(02)08937-7.
18. Pecher P, Schumacher BA. Angiogenesis in ischemic human myocardium: clinical results after 3 years. *Ann Thorac Surg*. 2000;69(5):1414–1419. Doi: 10.1016/s0003-4975(00)01162-0.
19. Tsunumi Y, Takeshita S, Chen D, Keaney M, Rossow S. Direct intramuscular gene transfer of naked DNA encoding vascular endothelial growth factor augments collateral development and tissue perfusion. *Circulation*. 1996;94(12):3281–3290. Doi: 10.1161/01.cir.94.12.3281.
20. Wissink MJ, Beernink R, Poot AA, Engbers G, Beugeling T. Improved endothelialization of vascular grafts by local release of growth factors from heparinized collagen matrices. *J Contr Rel*. 2000;64(1-3):103–114. Doi: 10.1016/s0168-3659(99)00145-5.
21. Boyer M, Townsend LE, Vogel L, Falk J, Reitz-Vick D, Trevor K. Isolation of endothelial cells from human peripheral blood. *J Vasc Surg*. 2000;31(1 Pt 1):181–189. Doi: 10.1016/s0741-5214(00)70080-2.
22. Mueller XM, Tevaearai H, Chaubert P, Genton CY, Sergeyev L. Mechanism of action of transmyocardial revascularization. *Schweiz Med Wochenschr*. 1999;129(48):1889–1892.
23. LaManna JC, Chavez JC, Pichiule P. Structural and functional adaptation to hypoxia in the rat brain. *J Exper Biol*. 2004;207(Pt 18):3163–3169. Doi: 10.1242/jeb.00976. PMID: 15299038.
24. Lauro K.L., LaManna J.C. Adequacy of cerebral vascular remodeling following three weeks of hypobaric hypoxia. Examined by an integrated composite analytical model. *Adv Exp Med Biol*. 1997;(411):369–376. Doi: 10.1007/978-1-4615-5865-1_47.
25. Harik N, Harik SI, Kuo NT, Sakai K, Przybylski RJ, LaManna JC. Time course and reversibility of the hypoxia-induced alterations in cerebral vascularity and cerebral capillary glucose transporter density. *Brain Res*. 1996;21;737(1-2):335–338. Doi: 10.1016/0006-8993(96)00965-1.
26. Harik SI, Hritz MA, LaManna JC. Hypoxia-induced brain angiogenesis in the adult rat. *J Physiol (Lond)*. 1995;485(Pt 2)(Pt 2):525–530. Doi: 10.1113/jphysiol.1995.sp020748.
27. Ashok BS, Ajith TA, Sivanesan S. Hypoxia-inducible factors as neuroprotective agent in Alzheimer's disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2017;44(3):327–334. Doi: 10.1111/1440-1681.12717.
28. Correia SC, Carvalho C, Cardoso S, Santos RX, Plácido AI, Candeias E, Duarte AI, Moreira PI. Defective HIF signaling pathway and brain response to hypoxia in neurodegenerative diseases: not an «iffy» question!. *Curr Pharm Des*. 2013;19(38):6809–6822. Doi: 10.2174/1381612811319380013.
29. Ray PS, Estrada-Hernandez T, Sasaki H, Zhu L, Maulik N. Early effects of hypoxia/reoxygenation on VEGF, ang-1, ang-2 and their receptors in the rat myocardium: implications for myocardial angiogenesis. *Mol Cell Biochem*. 2000;213(1-2):145–153. Doi: 10.1023/a:1007180518474.
30. Rizzoni D, Rodella L, Porteri E, Rezzani R, Guelfi D, Piccoli A, Castellano M, Muiesan ML, Bianchi R, Rosei EA. Time course of apoptosis in small resistance arteries of spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 2000;18(7):885–891. Doi: 10.1097/00004872-200018070-00010.
31. Kobayashi N, DeLano FA, Schmid-Schönbein GW. Oxidative stress promotes endothelial cell apoptosis and loss of microvessels in the spontaneously hypertensive rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(10):2114–2121. Doi: 10.1161/01.ATV.0000178993.13222.f2.
32. Манухина Е. Б., Горячева А. В., Барсков И. В. и др. Предупреждение нейродегенеративного повреждения мозга крыс при экспериментальной болезни Альцгеймера с помощью адаптации к гипоксии // *Росс. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*. 2009;95(7):706–715. [Manukhina EB, Goryacheva AV, Barskov IV, Viktorov IV, Guseva AA, Pshennikova MG, Khomenko IP, Mashina Shu, Pokidyshchev DA, Malyshev Iu. Prevention of the brain neurodegeneration in rats with experimental Alzheimer's disease by adaptation to hypoxia. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova*. 2009;95(7):706–715. (In Russ.)].

Информация об авторах

Горячева Анна Владимировна – научный сотрудник, НИИ общей патологии и патофизиологии, Москва, Россия, e-mail: goryacheva@mail.ru.

Барсков Игорь Валентинович – канд. мед. наук, доцент кафедры морфологии и патологии и зав. межкафедральной морфологической лабораторией Московского медицинского университета «Реавиз», Москва, Россия, e-mail: ibarskov62@mail.ru.

Дауни Гарри Фред – регент-профессор Центра медицинских наук Университета Северного Техаса, США, консультант, Южно-Уральский государственный университет, г. Челябинск, Россия, e-mail: freddowney@yahoo.com.

Манухина Евгения Борисовна – д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник, НИИ общей патологии и патофизиологии, Москва, Россия, внештатный научный сотрудник, Южно-Уральский государственный университет, г. Челябинск, Россия; адъюнкт-профессор Центра медицинских наук Университета Северного Техаса, США, e-mail: manukh@mail.ru.

Authors information

Goryacheva Anna V. – Researcher, Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia, e-mail: goryacheva@mail.ru.

Barskov Igor V. – MD, Associate Professor of the Department of Morphology and Pathology and Head of Interdepartmental Laboratory of Morphology, Moscow State Medical University «Reaviz», Moscow, Russia e-mail: ibarskov62@mail.ru.

Downey Harry Fred – PhD, Regents Professor, University of North Texas Health Science Center, Fort Worth, USA and Consultant of South Ural State University, Chelyabinsk, Russia, e-mail: freddowney@yahoo.com.

Manukhina Eugenia B., PhD, DSc, Professor, Head Researcher of the Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia, Leading Researcher of the South Ural State University, Chelyabinsk, Russia, Adjunct Professor of the University of North Texas Health Science Center, Fort Worth, USA, e-mail: manukh@mail.ru.