

Нейропротекторное действие нейроглобина при гипоксии/ишемии

Е.В. Узлова, С.М. Зиматкин

Гродненский государственный медицинский университет
Республика Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80

Резюме

Нейроглобин, представитель группы глобинов, является кислородсвязывающим белком, экспрессирующимся преимущественно в нервной системе. Несмотря на большое количество проведенных исследований, роль нейроглобина до сих пор мало ясна. Предполагается, что нейроглобин способен регулировать жизнедеятельность клетки в норме и при патологии: в норме он обеспечивает кислородный гомеостаз нейронов, а при патологии – связывает свободные радикалы и монооксид азота, блокирует митохондриальные факторы апоптоза и подавляет окислительный стресс. Более четкое понимание роли нейроглобина при патологии могло бы предложить новые подходы в лечении нейродегенеративных заболеваний. Особое внимание в литературе уделяется роли белка при церебральной ишемии, которая наряду с другими цереброваскулярными заболеваниями служит причиной инвалидизации и смертности населения во всем мире. В представленной статье приводится обзор имеющихся на сегодняшний день литературных данных об изучении нейропротекторного действия нейроглобина при гипоксии/ишемии: моделях, используемых для изучения действия *in vitro* и *in vivo*, эффектах увеличения или уменьшения его экспрессии, опосредованном нейроглобином нейропротекторном действии гемина, предполагаемых путях индукции нейроглобина и представлениях о механизмах его нейропротекторного действия.

Ключевые слова: нейроглобин, глобины, ишемия, гипоксия, головной мозг.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Узлова Е.В., e-mail: uzlovaliza@gmail.com

Для цитирования: Узлова Е.В., Зиматкин С.М. Нейропротекторное действие нейроглобина при гипоксии/ишемии. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (2): 33–39. doi: 10.18699/SSMJ20210205

Neuroprotective effect of neuroglobin in hypoxia/ischemia

E.V. Uzlova, S.M. Zimatkin

Grodno State Medical University
Republic of Belarus, 230009, Grodno, Gorky str., 80

Abstract

Neuroglobin is a representative of the globin group, an oxygen-binding protein which is predominantly expressed in the nervous system. Despite the large amount of conducted research, its role is still poorly understood. It's assumed that neuroglobin is able to regulate cell activity in health and disease: in health it provides oxygen homeostasis of neurons, and in pathology it binds free radicals and nitrogen monoxide, blocks mitochondrial factors of apoptosis and suppresses oxidative stress. A clearer understanding of the role of neuroglobin in pathology can offer new approaches in the treatment of neurodegenerative diseases. Special attention in the literature is paid to the role of neuroglobin in cerebral ischemia, which among other cerebrovascular diseases is the cause of disability and mortality of the population all over the world. In the present article an overview of the literature data available to date on the study of the neuroprotective effect of neuroglobin in hypoxia/ischemia is provided: models used to study function *in vitro* and *in vivo*, the effects of its increased or decreased expression, neuroglobin-mediated neuroprotective action of hemin, estimated pathways of the induction of neuroglobin and views on the mechanisms of neuroprotection.

Key words: neuroglobin, globins, ischemia, hypoxia, brain.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Uzlova E.V., e-mail: uzlovaliza@gmail.com

Citation: Uzlova E.V., Zimatkin S.M. Neuroprotective effect of neuroglobin in hypoxia/ischemia. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (2): 33–39 [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210205

Введение

В течение долгого времени предполагалось, что к группе глобинов человеческого организма относятся два белка – гемоглобин (Hb) и миоглобин (Mb). Позже было обнаружено несколько новых представителей. В частности, в 2000 г. выявлен белок, экспрессирующийся преимущественно в нервной системе – нейроглобин (Ngb) [1]. В отличие от основных глобинов позвоночных – Hb, Mb и цитоглобина (Cgb), Ngb относится к иной филогенетической ветви [2, 3]. Он появился еще до дивергенции беспозвоночных и позвоночных животных и является наиболее древним глобином, наряду с андроглобином [3].

Физиологическая роль Ngb до сих пор достоверно неизвестна [4]. На основании имеющихся сведений о структуре Ngb предполагается, что он участвует в регуляции функций нервных клеток в норме, обеспечивая кислородный гомеостаз клеток, подобно Mb [5]. Ngb задействован и в патологических процессах: сообщается о его способности подавлять окислительный стресс, связывая активные формы кислорода и азота, блокировать митохондриальные факторы апоптоза [6]. Особое внимание в литературе уделяется роли Ngb при церебральной ишемии [7] – тяжелом нейродегенеративном состоянии, приводящем к необратимым структурным нарушениям и гибели нейронов, что влечет за собой утрату функций целыми структурами центральной нервной системы, поскольку предполагается, что активация экспрессии Ngb может открыть доступ к новым подходам в лечении нейродегенеративных заболеваний [8].

Ранее нами рассмотрены литературные данные о строении, функциях и локализации Ngb в норме и при патологии [4]. Но поскольку значительное внимание уделяется исследованиям Ngb при церебральной ишемии/гипоксии, целесообразным является подробное рассмотрение имеющихся данных о Ngb именно при этом патологическом состоянии. Цель настоящего обзора – рассмотреть существующие экспериментальные результаты изучения нейроглобина в условиях церебральной ишемии/гипоксии.

Сверхэкспрессия и дефицит Ngb как инструменты для изучения его нейропротекторных свойств

Для изучения значения Ngb используются трансгенные культуры клеток и организмы с его дефицитом или сверхэкспрессией [9], при этом подавляющее количество исследований проводится именно на последних. Наиболее крупной ранней работой, в которой описывались изменения количества Ngb при гипоксии и нейропро-

текторный эффект Ngb при гипоксии/ишемии и реперфузии, является исследование, проведенное в 2001 г. Sun et al. на клеточных культурах кортикальных нейронов 16-дневных эмбрионов мышей Charles River CD1, которых лишали кислорода путем помещения в модульную инкубационную камеру. При гипоксии количество мРНК и белка Ngb увеличивалось. Также к повышению экспрессии Ngb приводило добавление к культуре клеток хлорида кобальта и дефероксамина, которые, как известно, усиливают экспрессию генов, связанных с гипоксией, в том числе индуцируемого гипоксией фактора 1-альфа (HIF-1 α).

Для определения изменения уровня экспрессии Ngb *in vivo* оценивалась иммунореактивность белка у крыс, на которых моделировалась фокальная церебральная ишемия окклюзией средней церебральной артерии в течение 90 минут с последующей реперфузией от 4 до 24 часов. Иммунореактивность Ngb в цитоплазме нейронов возрастала на всех сроках, однако степень увеличения различалась топографически: менее выражено оно было в ишемическом ядре, более выражено – в ишемической полутени, т.е. экспрессия Ngb при ишемии избирательно повышается в тех нейронах, которым «суждено» выжить [10].

Нейропротекторный эффект Ngb исследовался также на культуре клеток HN33, «бессмертных» клетках гиппокампа, реакция которых на гипоксию хорошо изучена. Сверхэкспрессия в них Ngb привела к повышению жизнеспособности клеток HN33 при гипоксии, однако не наблюдалось нейропротекторного эффекта при воздействии на культуру стауропорина и нитропруссид натрия (донор монооксида азота NO) [10].

Достоверно известно об усилении гипоксических повреждений при снижении экспрессии Ngb, и наоборот – об их уменьшении при увеличении экспрессии Ngb. Степень повреждений оценивалась с помощью тестов жизнеспособности культур: колориметрического теста МТТ (позволяет оценить функцию митохондрий), и/или ТВЕ (определение жизнеспособности клеток с помощью трипанового синего, неспособного проникнуть в клетку через неповрежденную мембрану). Установлено, что клетки со сниженной экспрессией Ngb синтезировали большее количество белков, типичных для клеток, погибающих в результате ишемии, чем клетки с нормальной экспрессией Ngb [10].

Нейропротекторная роль Ngb *in vivo* подробно демонстрировалась в исследовании Sun et al., 2003. Показано, что интрацеребровентрикулярное введение крысам антисмысловых олигонуклеотидов Ngb при церебральной фокальной ишемии, вызванной окклюзией средней мозговой

артерии, привело к дефициту Ngb, увеличению размера инфаркта и серьезным функциональным неврологическим нарушениям. Противоположный результат получен у крыс, которым при этом вводили Ngb-экспрессирующий аденовирусный вектор: и размер инфаркта, и неврологические нарушения у них были меньше [11], т.е. изменение экспрессии Ngb влияет на степень тяжести гистологических и функциональных нарушений.

Несколькими годами позже Khan et al. создали трансгенных мышей со сверхэкспрессией Ngb в нейронах и астроцитах мозга (где Ngb экспрессируется в том числе в норме) и в некоторых «нетипичных» органах, включая сердце. Вне зависимости от группы мышей – дикий тип или Ngb-сверхэкспрессирующие, при фокальной церебральной ишемии пострадали прежде всего полосатое тело и кора мозга. В целом результаты продемонстрировали снижение размера инфаркта на 30 % у группы Ngb-трансгенных мышей. При ишемии на гистологических препаратах мозга сверхэкспрессирующих трансгенных мышей, в отличие животных контрольной группы, наблюдались изменения, типичные для ишемического повреждения: пикнотические ядра и перинейрональная вакуолизация [12]. Замечено и то, что трансгенные мыши и животные дикого типа не различались по регионарному церебральному кровотоку, а в другом исследовании между такими же группами не обнаружено разницы по церебральному кровотоку в покое и снижению уровней перфузии при ишемии/реперфузии, поэтому маловероятно, что защитное действие Ngb при фокальной церебральной ишемии связано с особенностями регионарного кровотока [12, 13].

В тканях сердечной мышцы экспрессия Ngb в норме (у мышей дикого типа) не наблюдается, но у Ngb-трансгенных мышей с окклюзией левой нисходящей коронарной артерии зарегистрировано снижение размера инфаркта приблизительно на 25 % в сравнении с мышами дикого типа. На гистологических срезах у мышей обеих групп обнаружены пикнотические ядра и интерстициальный отек [12]. Таким образом, был продемонстрирован цитопротекторный эффект Ngb в не типичных для него тканях.

Способность Ngb защищать нейроны от окислительного стресса при ишемии/реперфузии показана Li et al. на трансгенных мышах со сверхэкспрессией Ngb в гиппокампе. Авторами выявлены снижение интенсивности процессов перекисного окисления липидов (по содержанию малонового диальдегида), образования нитротирозина и продукции активных форм кислорода у Ngb-трансгенных мышей, что значительно уменьшало окислительный стресс и, следова-

тельно, индуцированные ишемией/реперфузией повреждения в целом. При этом отмечено отсутствие влияния сверхэкспрессии Ngb на эндогенную антиоксидантную систему, поскольку активности каталазы, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, измеренные до операции и через сутки, не отличались [14].

Связь между Ngb в структурах мозга и его нейропротекторными свойствами при ишемии описана Raida et al. на примере Ngb-сверхэкспрессирующих мышей JAX. Иммуногистохимически выявлены структуры с наибольшей Ngb-иммунореактивностью: кора, скорлупа хвостатого ядра, гиппокамп и мозжечок. В сравнении с мышами дикого типа, у трансгенных мышей особенно выделялись II–IV и VI слои по всей коре, а также пириформная кора в частности. Различия иммунореактивности у мышей дикого типа и Ngb-трансгенных наблюдались во всех полях гиппокампа и в зубчатой извилине, в гипоталамусе их не было, а наибольшая Ngb-иммунореактивность в обоих случаях выявлялась в нейронах латеродорсального сегментального ядра. Далее, после моделирования ишемии, область инфаркта определялась по кариопикнозу, кариолизису и кариорексису, и в области инфаркта и/или полутени Ngb-иммунореактивность не наблюдалась, поэтому авторы предположили, что при ишемии Ngb-положительные нейроны не являются предпочтительно выживающими. В то же время зона инфаркта у Ngb-трансгенных мышей оказалась значительно меньше [15], как это сообщалось и в других исследованиях [11, 12]. Однако авторами так и не были подробно описаны изменения, произошедшие в результате ишемии в областях с более высоким содержанием Ngb, на которые ими были обращено внимание ранее.

Отдельно изучен вопрос зависимости сенсомоторного исхода у Ngb-сверхэкспрессирующих крыс при гипоксии, вызванной травматическим повреждением мозга (ТПМ), которое было смоделировано путем контролируемого кортикального воздействия на область первичной и вторичной моторной коры, а также на первичную соматосенсорную кору. Гипоксия при ТПМ появляется как вторичная реакция на травму, что влечет за собой активацию гипоксия-индуцируемых генов и увеличивает выживаемость клеток [16]. Путем количественной ПЦР в реальном времени обнаружено значительное повышение экспрессии Ngb у крыс дикого типа, но только на 7-й день после ТПМ, причем количество Ngb значительно увеличилось в областях, расположенных возле повреждений. Возрастание содержания Ngb было подтверждено и иммуногистохимически: прежде всего, экспрессия Ngb повышается в течение по-

дострого периода. Также сверхэкспрессия Ngb нивелирует сенсомоторные повреждения после моделирования травматического повреждения мозга – у Ngb-трансгенных крыс наблюдался значительно меньший уровень сенсомоторных нарушений, чем у крыс дикого типа [16].

На сегодняшний день опубликовано лишь две работы по исследованию роли Ngb при гипоксии/ишемии на трансгенных животных с дефицитом Ngb. Их результаты значительно отличаются от того, о чем сообщалось в исследованиях со сверхэкспрессией. Так, Hundahl et al. сообщили, что при гипоксии не наблюдалось различий по выживаемости между группами мышей дикого типа и животных без экспрессии Ngb. Не обнаружено и значительного изменения иммунореактивности ко-экспрессирующихся с Ngb орексина А и Сgb в латеральном гипоталамусе и заднем мозге, даже в группах после 24–48 ч гипоксии. Кроме того, в обеих группах не обнаружена иммунореактивность маркера апоптотических механизмов – расщепленной каспазы-3 [17].

Во втором исследовании с мышами, дефицитными по Ngb, во всех группах с ишемией обнаружен колликативный некроз, у животных дикого типа (контрольная группа и группа с ишемией) выявлена незначительная экспрессия Ngb в некоторых структурах, в области ишемической полутени иммунореактивность Ngb не увеличивалась. Кроме того, Ngb-иммунореактивность не отмечалась в нейронах II и V слоя коры мышей дикого типа с ишемией, в отличие от мышей дикого типа без ишемии, и зона инфаркта у нокаутных по Ngb мышей была значительно меньше [18]. Эти результаты ставят под сомнение нейропротекторную роль Ngb при его нормальных количествах.

Среди небольшого количества исследований, проведенных на нормальных (нетрансгенных) крысах, выделяются работы двух исследовательских групп. Так, Schmidt-Kastner et al. сообщают о значительном увеличении экспрессии Ngb в культурах клеток NH33 и PC12 (нейроэндокринные клетки опухоли мозгового слоя надпочечников крысы) после тяжелой длительной гипоксии (0–1 % O₂ в течение 24 часов) и об отсутствии изменения содержания Ngb у крыс после глобальной транзиторной ишемии, несмотря на повышение экспрессии фактора роста эндотелия сосудов и глюкозного транспортера-1 [19]. Григорьев и др. не обнаружили увеличения экспрессии Ngb в нейронах структур переднего мозга (в зонах возле повреждения или в отдалении) после транзиторной ишемии. Более того, содержание Ngb снижалось в пораженном полушарии за счет дегенерации Ngb-положительных нейронов, тем самым демонстрируя неспособность Ngb препят-

ствовать их гибели при физиологических концентрациях. Таким образом, в обеих работах демонстрируется отсутствие увеличения содержания Ngb *in vivo* при их нормальных количествах [20].

Нейропротекторное действие, опосредованное повышением экспрессии Ngb

Отдельные исследования посвящены нейропротекторному действию гемина за счет увеличения экспрессии Ngb. Опираясь на данные о том, что гемин повышает продукцию клетками Hb и Mb, Zhu et al. предположили, что такой же эффект он будет оказывать на Ngb. В питательную среду клеток гиппокампа HN33 добавляли гемин в течение трех дней без замены культуральной среды на новую, что привело, согласно результатам ПЦР в реальном времени и Нозерн-блоттинга, к увеличению количества мРНК Ngb в 4 раза [21].

Опираясь на данные Zhu et al., в 2014 г. Song et al. и Xie et al. описали нейропротекторный эффект гемина за счет индуцирования экспрессии Ngb и их более эффективный нейропротекторный сочетанный эффект. Крыс подразделяли на следующие группы: контрольная, ишемия, ишемия + экзогенный Ngb, ишемия + гемин, ишемия + экзогенный Ngb + гемин. После фокальной церебральной ишемии уровень экспрессии Ngb оценивали различными методами, в том числе иммуногистохимически. Количество выявленных Ngb-положительных клеток было гораздо больше в коре мозга животных группы «ишемия + экзогенный Ngb + гемин», чем отдельных групп. У этих же крыс обнаружено наиболее выраженное уменьшение области ишемического повреждения мозга. Методом TUNEL-окрашивания выявлено снижение количества TUNEL-положительных (апоптотических) клеток в группе «Ngb + гемин» в сравнении с другими группами, а с помощью иммуногистохимического метода обнаружено наиболее значительное увеличение экспрессии регулятора апоптоза Bcl-2, обладающего антиапоптотическим эффектом [22, 23].

Чтобы лучше понять связь между Ngb, гемом и белком Bcl-2, был проведен Вестерн-блоттинг. У крыс с ишемией содержание Bcl-2 было таким же, как в контроле, но меньше, чем в группах «ишемия + экзогенный Ngb» и «ишемия + гемин», при этом в свою очередь у животных двух последних групп количество Bcl-2 было значимо меньше, чем в группе «ишемия + экзогенный Ngb + гемин». Таким образом, в сравнении с группами крыс, которым был введен Ngb или гемин по отдельности, совместное их действие давало лучший нейропротекторный эффект, существенно уменьшая количество апоптотических нейронов

и размер инфаркта [23]. Авторы отмечают также положительную корреляцию между областями экспрессии Ngb и их толерантностью к гипоксии [22], однако конкретные структуры не называются.

В 2018 г. Wen et al. сообщили об усилении нейропротекторной функции Ngb при гипоксическом прекодиционировании. Исследование проводилось на нейронах поля CA1 гиппокампа. У группы крыс с гипоксическим прекодиционированием иммунореактивность Ngb резко возросла после глобальной церебральной ишемии, в отличие от крыс без прекодиционирования, для которых иммунореактивность плавно уменьшалась в течение первых 26 ч после реперфузии, а к 50 ч возвращалась на исходный уровень [24].

Пути индукции экспрессии Ngb и механизмы его нейропротекторного действия

На сегодняшний день предполагается, что как минимум два сигнальных пути участвуют в индукции экспрессии Ngb. Связь с гипоксия-индуцируемыми сигнальными путями подтверждается тем, что к увеличению экспрессии Ngb приводит добавление агентов, усиливающих экспрессию гипоксических генов – хлорида кобальта и дефероксамина, в то время как стауроспорин и нитропруссид натрия (донор NO) такого эффекта не демонстрируют [10]. Индукция экспрессии Ngb через второй сигнальный путь, опосредованный растворимой гуанилатциклазой – протеинкиназой G (sGC-PKG), продемонстрирована при действии гемина: нейропротекторный эффект был нивелирован за счет ингибиторов гуанилатциклазы и протеинкиназы G (KT5823 и KY83583 соответственно). Различия в регуляции экспрессии Ngb при гипоксии и введении гемина показано блокированием гипоксия-индуцируемого увеличения количества Ngb под действием ингибитора митоген-активируемой протеинкиназы / внеклеточной сигнал-регулируемой киназы PD98059 [21].

Относительно нейропротекторного действия Ngb в литературе описано несколько возможных механизмов. Burmester et al. отмечали способность Ngb, подобно Mb, обратимо связывать кислород и облегчать его доставку к митохондриям с периферии клетки, т.е. облегчать внутриклеточную диффузию O₂. Однако имеется ряд факторов, ставящих такой механизм работы Ngb под сомнение. Во-первых, подобный механизм действия Mb возможен благодаря его относительно высокой концентрации в мышечной ткани [25], а концентрация Ngb в мозге очень мала. Исключение – сетчатка, где концентрация Ngb высока (примерно в 100 раз больше, чем в мозге, что сопоставимо с содержанием Mb в мышцах), а распределение Ngb коррелирует с субклеточной

локализацией митохондрий и потребностями отдельных структур в кислороде [26, 27]. Во-вторых, не обнаружено изменения потребления клетками мозга кислорода при изменении экспрессии Ngb. Несмотря на ранние сообщения о связи потребления нейронами кислорода с количеством в них Ngb [1], позже были получены иные результаты: используя электрод Кларка, Sun et al. не обнаружили различий в потреблении O₂ клетками с нормальной и повышенной экспрессией Ngb. Скорее всего, ограничением в данном случае является высокое сродство Ngb к кислороду, и при физиологических условиях он не может быть высвобожден [28].

Серьезный интерес представляют взаимодействия между Ngb и NO. Сообщалось, что Ngb, подобно Mb, может ингибировать молекулы NO, участвующие в гипоксическом/ишемическом повреждении нейронов [29]. Однако данное утверждение можно поставить под сомнение: ранее сообщалось, что сверхэкспрессия Ngb не защищала нейроны от действия донора NO нитропруссид натрия [10]. Большой вклад в понимание связи между Ngb и NO при патологии внесли Tiso et al. Оказалось, что Ngb может защищать митохондрии от активных форм кислорода не путем прямого взаимодействия с ними, а через ингибирование клеточного дыхания, связывая NO с цитохром с-оксидазой (IV комплекс электрон-транспортной цепи), при этом NO генерируется непосредственно Ngb за счет нитрит-редуктазной активности. Также Ngb регулирует внутриклеточную NO-сигнализацию при гипоксии за счет перехода из шестикординатного состояния гема в пятикоординатное, что позволяет Ngb быстрее (в 2000 раз) восстанавливать нитрит до NO [30].

Другим механизмом нейропротекторного действия Ngb является его способность подавлять окислительный стресс. На модели со сверхэкспрессией Ngb Wang et al., изучая изменения уровня малонового диальдегида как маркера окислительного стресса при преходящей очаговой фокальной ишемии в полушариях мозга, обнаружили, что у Ngb-сверхэкспрессирующих мышей содержание малонового диальдегида после 8- и 22-часовой ишемии значительно меньше, чем у мышей дикого типа.

Нейропротекторный эффект Ngb при глобальной церебральной ишемии и гипоксическом прекодиционировании достигается за счет предотвращения работы Na⁺/K⁺-АТФаз. В различные сроки после реперфузии у крыс с гипоксическим прекодиционированием активность Na⁺/K⁺-АТФаз в нейронах поля гиппокампа CA1 была сохранена, у животных контрольной группы – снижена. Одновременно уменьшалась продукция

активных форм кислорода и снижался уровень глутатионилирования транспортной субъединицы бета-1 Na^+/K^+ -АТФазы [24].

Относительно недавно Xiong et al. сообщили о новом механизме действия Ngb при патологии: оказалось, что Ngb накапливается в конусе роста нейронов, пострадавших от ишемии, и способствует регенерации аксонов во время реперфузии через активацию сигнального пути p38-МАРК (связывается с p38 и активирует его, что и приводит к регенерации) [31].

Заключение

Несмотря на большое количество проведенных исследований, данные о нейропротекторной роли Ngb противоречивы: сообщается как об увеличении экспрессии Ngb при церебральной ишемии, о выраженном нейропротекторном действии у трансгенных Ngb-сверхэкспрессирующих животных, так и об отсутствии изменения экспрессии Ngb и нейропротекторного эффекта. Наиболее вероятно, что столь разные результаты определяются недостаточностью эндогенного количества Ngb для выполнения им нейропротекторной функции, но при увеличении содержания белка его нейропротекторная функция достаточно выражена. Стимулировать эндогенный синтез Ngb можно, например, с помощью дефероксамина, коричной и вальпроевой кислот [32] или гемина [21]. Важно отметить, что прямое введение Ngb не является практическим решением, поскольку он не проникает через мембраны. Таким образом, отсутствие консенсуса по роли Ngb при церебральной гипоксии/ишемии определяет актуальность дальнейших исследований его распределения в норме и при патологии и корреляции степени повреждения нейронов структур мозга при гипоксии/ишемии с количеством в них Ngb.

Список литературы/References

1. Burmester T., Weich B., Reinhardt S., Hankeln T. A vertebrate globin expressed in the brain. *Nature*. 2000; 407 (6803): 520–523. doi:10.1038/35035093
2. Blank M., Burmester T. Widespread occurrence of N-terminal acylation in animal globins and possible origin of respiratory globins from a membrane-bound ancestor. *Mol. Biol. Evol.* 2012; 29 (11): 3553–3561. doi: 10.1093/molbev/mss164
3. Storz J.F., Opazo J.C., Hoffman F.G. Gene duplication, genome duplication, and the functional diversification of vertebrate globins. *Mol. Phylogenet. Evol.* 2013; 66 (2): 469–478. doi: 10.1016/j.ympev.2012.07.013
4. Узлова Е.В., Зиматкин С.М. Нейроглобин: строение, функции, локализация в мозге в норме и при патологии. *Новости мед.-биол. наук*. 2019; 19 (1): 91–96.
5. Uzlova E.V., Zimatkin S.M. Neuroglobin: structure, function, localization in the brain in normal and pathological conditions. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk = News of Biomedical Sciences*. 2019; 19 (1): 91–96. [In Russian].
6. Burmester T., Hankeln T. What is the function of neuroglobin? *J. Exp. Biol.* 2009; 212 (10): 1423–1428. doi: 10.1242/jeb.000729
7. Wystub S., Ebner B., Fuchs C., Weich B., Burmester T., Hankeln T. Interspecies comparison of neuroglobin, cytoglobin and myoglobin: sequence evolution and candidate regulatory elements. *Cytogenet. Genome Res.* 2004; 105 (1): 65–78. doi: 10.1159/000078011
8. Зиматкин С.М., Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Роль нейроглобина при церебральной ишемии/гипоксии и другой нейропатологии. *Ж. Гродненск. гос. мед. ун-та*. 2018; 16 (6): 643–647. doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-6-643-647
9. Zimatkin S.M., Bon' E.I., Maksimovich N.E. Role of neuroglobin in cerebral ischemia/hypoxia and other neuropathology. *Zhurnal Grodnenskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta = Journal of the Grodno State Medical University*. 2018; 16 (6): 643–647. [In Russian]. doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-6-643-647
10. Yu Z., Liu N., Liu J., Yang K., Wang X. Neuroglobin, a novel target for endogenous neuroprotection against stroke and neurodegenerative disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2012; 13 (6): 6995–7014. doi:10.3390/ijms13066995
11. Luyckx E., van Acker Z.P., Ponsaerts P., Dewilde S. Neuroglobin expression models as a tool to study its function. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019; 2019: 5728129. doi: 10.1155/2019/5728129
12. Sun Y., Jin K., Mao X.O., Zhu Y., Greenberg D.A. Neuroglobin is up-regulated by and protects neurons from hypoxic-ischemic injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2001; 98 (26): 15306–15311. doi: 10.1073/pnas.251466698
13. Sun Y., Jin K., Peel A., Mao X.O., Xie L., Greenberg D.A. Neuroglobin protects the brain from experimental stroke in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003; 100 (6): 3497–3500. doi: 10.1073/pnas.0637726100
14. Khan A.A., Wang Y., Sun Y., Mao X.O., Xie L., Miles E., Graboski J., Chen S., Ellerby L.M., Jin K., Greenberg D.A. Neuroglobin-overexpressing transgenic mice are resistant to cerebral and myocardial ischemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006; 103 (47): 17944–17948. doi: 10.1073/pnas.0607497103
15. Wang X., Liu J., Zhu H., Tejima E., Tsuji K., Murata Y., Atochin D.N., Huang P.L., Zhang C., Lo E.H. Effects of neuroglobin overexpression on acute brain injury and long-term outcomes after focal cerebral ischemia. *Stroke*. 2008; 39 (6): 1869–1874. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.506022
16. Li R.C., Guo S.Z., Lee S.K., Gozal D. Neuroglobin protects neurons against oxidative stress in global ischemia. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 2010; 30 (11): 1874–1882. doi: 10.1038/jcbfm.2010.90

15. Raida Z., Hundahl C.A., Nyengaard J.R., Hay-Schmidt A. Neuroglobin over expressing mice: expression pattern and effect on brain ischemic infarct size. *PLoS One*. 2013; 8 (10): e76565. doi: 10.1371/journal.pone.0076565
16. Taylor J.M., Kelley B., Gregory E.J., Berman N.E. Neuroglobin overexpression improves sensorimotor outcomes in a mouse model of traumatic brain injury. *Neurosci. Lett*. 2014; 577: 125–129. doi: 10.1016/j.neulet.2014.03.012
17. Hundahl C.A., Luuk H., Ilmjärvi S., Falktoft B., Raida Z., Vikesaa J., Friis-Hansen L., Hay-Schmidt A. Neuroglobin-deficiency exacerbates Hif1A and c-FOS response, but does not affect neuronal survival during severe hypoxia *in vivo*. *PLoS One*. 2011; 6 (12): e28160. doi: 10.1371/journal.pone.0028160
18. Raida Z., Hundahl C.A., Kelsen J., Nyengaard J.R., Hay-Schmidt A. Reduced infarct size in neuroglobin-null mice after experimental stroke *in vivo*. *Exp. Transl. Stroke Med*. 2012; 4 (1): 15. doi: 10.1186/2040-7378-4-15
19. Schmidt-Kastner R., Haberkamp M., Schmitz C., Hankeln T., Burmester T. Neuroglobin mRNA expression after transient global brain ischemia and prolonged hypoxia in cell culture. *Brain Res*. 2006; 1103 (1): 173–180. doi: 10.1016/j.brainres.2006.05.047
20. Гилерович Е.Г., Григорьев И.П., Кирик О.В., Алексеева О.С., Сухорукова Е.Г., Коржевский Д.Э. Распределение нейроглобина в структурах переднего мозга крыс после транзиторной ишемии. *Морфология*. 2014; 146 (4): 75–77.
- Gilerovich E.G., Grigor'ev I.P., Kirik O.V., Alekseeva O.S., Sukhorukova E.G., Korzhevskij D.J. Distribution of neuroglobin in the structures of the forebrain of rats after transient ischemia. *Morfologiya = Morphology*. 2014; 146 (4): 75–77. [In Russian].
21. Zhu Y., Sun Y., Jin K., Greenberg D.A. Hemin induces neuroglobin expression in neural cells. *Blood*. 2002; 100 (7): 2494–2498. doi: 10.1182/blood-2002-01-0280
22. Song X., Xu R., Xie F., Zhu H., Zhu J., Wang X. Hemin offers neuroprotection through inducing exogenous neuroglobin in focal cerebral hypoxic-ischemia in rats. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2014; 7 (5): 2163–2171.
23. Xie F., Xu R., Song X., Zhu H., Wang X., Zhu J. Joint protective effect of exogenous neuroglobin and hemin in rat focal ischemic brain tissues. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2014; 7 (8): 2009–2016.
24. Wen H., Liu L., Zhan L., Liang D., Li L., Liu D., Sun W., Xu E. Neuroglobin mediates neuroprotection of hypoxic postconditioning against transient global cerebral ischemia in rats through preserving the activity of Na⁺/K⁺ ATPases. *Cell Death. Dis*. 2018; 9 (6): 635. doi: 10.1038/s41419-018-0656-0
25. Conley K.E., Ordway G.A., Richardson R.S. Deciphering the mysteries of myoglobin in striated muscle. *Acta Physiol. Scand*. 2000; 168 (4): 623–634. doi: 10.1046/j.1365-201x.2000.00714.x
26. Schmidt M., Giessel A., Laufs T., Hankeln T., Wolfrum U., Burmester T. How does the eye breathe? Evidence for neuroglobin-mediated oxygen supply in the mammalian retina. *J. Biol. Chem*. 2003; 278 (3): 1932–1935. doi: 10.1074/jbc.M209909200
27. Hundahl C., Fago A., Dewilde S., Moens L., Hankeln T., Burmester T., Weber R.E. Oxygen binding properties of non-mammalian nerve globins. *FEBS J*. 2006; 273 (6): 1323–1329. doi: 10.1111/j.1742-4658.2006.05158.x
28. Trent J.T. 3rd, Watts R.A., Hargrove M.S. Human neuroglobin, a hexacoordinate hemoglobin that reversibly binds oxygen. *J. Biol. Chem*. 2001; 276 (32): 30106–30110. doi: 10.1074/jbc.C100300200
29. Brunori M., Giuffrè A., Nienhaus K., Nienhaus G.U., Scandurra F.M., Vallone B. Neuroglobin, nitric oxide, and oxygen: functional pathways and conformational changes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005; 102 (24): 8483–8488. doi: 10.1073/pnas.0408766102
30. Tiso M., Tejero J., Basu S., Azarov I., Wang X., Simplaceanu V., Frizzell S., Jayaraman T., Geary L., Shapiro C., Ho C., Shiva S., Kim-Shapiro D.B., Gladwin M.T. Human neuroglobin functions as a redox-regulated nitrite reductase. *J. Biol. Chem*. 2011; 286 (20): 18277–18289. doi: 10.1074/jbc.M110.159541
31. Xiong X.X., Pan F., Chen R.Q., Hu D.X., Qiu X.Y., Li C.Y., Xie X.Q., Tian B., Chen X.Q. Neuroglobin boosts axon regeneration during ischemic reperfusion via p38 binding and activation depending on oxygen signal. *Cell Death Dis*. 2018; 9 (2): 163. doi: 10.1038/s41419-017-0260-8
32. Jin K., Mao X.O., Xie L., John V., Greenberg D.A. Pharmacological induction of neuroglobin expression. *Pharmacology*. 2011; 87 (1-2): 81–84. doi: 10.1159/000322998

Сведения об авторах:

Елизавета Валентиновна Узлова, ORCID: 0000-0001-5916-4390, e-mail: uzlovaliza@gmail.com

Сергей Михайлович Зиматкин, д.б.н, профессор, ORCID: 0000-0001-5728-2588, e-mail: smzimatkin@mail.ru

Information about the authors:

Elizaveta V. Uzlova, ORCID: 0000-0001-5916-4390, e-mail: uzlovliza@gmail.com

Sergey M. Zimatkin, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0001-5728-2588, e-mail: smzimatkin@mail.ru

Поступила в редакцию 06.11.2020

После доработки 18.12.2020

Принята к публикации 19.02.2021

Received 06.11.2020

Revision received 18.12.2020

Accepted 19.02.2021