
ОБЗОРНЫЕ И ПРОБЛЕМНЫЕ
СТАТЬИ

*To convey hypoxia tolerance and prevent hypoxic damage,
it will be important to mimic a natural hypometabolic systems-level state.
Habitually hypoxia-exposed animals ... know exactly how to attain ... hypometabolic state, and our task should be to follow their lead.
[Ramirez et al., 2007].*

ГАМКЕРГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ УСТОЙЧИВОСТИ МОЗГА К ГИПОКСИИ
НИЗШИХ ПОЗВОНОЧНЫХ ЖИВОТНЫХ

© 2023 г. Е. Э. Колесникова*

Институт биологии южных морей им. А.О. Ковалевского РАН, Севастополь, Россия

*E-mail: dr-kolesnikova@mail.ru

Поступила в редакцию 16.01.2023 г.

После доработки 08.02.2023 г.

Принята к публикации 09.02.2023 г.

Гипоксические/ишемические поражения головного мозга представляют серьезную медицинскую проблему. Одним из подходов к разработке терапевтических вмешательств является установление путей выживания нейронов устойчивых к дефициту O_2 позвоночных, которые могут подсказать способы смягчения гипоксической катастрофы для отдельных клеток при кислородном голодании. Метаболическая депрессия считается универсальной стратегией выживания толерантных к гипоксии животных, однако до настоящего времени детали механизма ограничения метаболизма мозга при снижении PO_2 не установлены. При кислородном голодании повышение внеклеточной концентрации тормозных нейромедиаторов может быть одним из значимых звеньев аппарата подавления электрической активности, что позволяет снижать потребление энергии. ГАМК (γ -аминомасляная кислота) служит универсальным тормозным нейромедиатором ЦНС высших и низших позвоночных животных, функционирование которого связывают с подавлением метаболизма и нивелированием последствий энергетического сбоя. В обзоре рассматриваются стратегии вовлечения ГАМК в механизмы обеспечения устойчивости мозга к кислородному голоданию у представителей разных таксономических групп низших позвоночных животных (круглоротых, хрящевых и костистых рыб, земноводных, рептилий), которые отличаются наиболее выраженной способностью выживать при острой и хронической гипоксии/аноксии.

Ключевые слова: ГАМК, мозг, гипоксия, метаболическая депрессия, низшие позвоночные

DOI: 10.31857/S0869813923040064, **EDN:** VJEVAV

ВВЕДЕНИЕ

Термин “гипоксия” (кислородное голодание; крайняя степень проявления гипоксии – аноксия) означает недостаточное снабжение тканей O_2 или нарушение его утилизации при биологическом окислении. Гипоксические состояния голов-

ного мозга наблюдаются при многих неврологических расстройствах (транзиторные ишемические атаки, инсульт, черепно-мозговая травма, кровоизлияние, перинатальная энцефалопатия, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и др.) [1, 2]. Несмотря на многолетние исследования, лечение и профилактика гипоксических/ишемических поражений головного мозга остаются серьезной медицинской проблемой. Как известно, одним из способов установления мишеней для разработки терапевтических вмешательств может служить изучение механизмов повреждения и гибели нейронов [1, 3]. Альтернативным подходом к проведению поисковых исследований является установление стратегии выживания толерантных к гипоксии нейронов [3]. Миллионы лет эволюции породили устойчивых к дефициту O_2 позвоночных [4]. Детализация механизмов переносимости гипоксии успешно выживающих при O_2 -голодании видов может не только обеспечить фундаментальные представления об экофизиологии экстремальных условий обитания, но и определить пути смягчения гипоксической катастрофы для отдельных нейронов в лишенном O_2 мозге [5].

УСТОЙЧИВОСТЬ МОЗГА К O_2 -ГОЛОДАНИЮ

Универсальным правилом энергетического обмена при нормоксии и гипоксии является уравнивание спроса и предложения АТФ [4, 6]. Другое универсальное требование заключается в интеграции метаболизма и функций мембран клеток [6]. Вероятно, основной причиной ограниченной толерантности мозга к гипоксии/аноксии является высокая потребность нейронов в энергии в сочетании с неспособностью снизить ее потребление при ограниченной выработке. При снижении уровня O_2 и последующем прекращении окислительного фосфорилирования мозг вынужден прибегать к менее эффективному анаэробному производству энергии (гликолизу) как к единственному источнику продукции АТФ. Как правило, гликолитические механизмы устойчивых позвоночных поддерживаются запасами гликогена в мозге, которые во много раз превышают аналогичные запасы не переносящих аноксию животных [7, 8]. В свою очередь, при длительной гипоксии/аноксии в неустойчивом к O_2 -голоданию мозге активность ключевых гликолитических ферментов подавляется [9].

У “обычных”, неустойчивых позвоночных уровень АТФ в мозге резко падает в течение нескольких минут O_2 -голодания [4]. Вследствие снижения количества АТФ, работа Na^+/K^+ -АТФ-аз замедляется или останавливается, приводя к массивному оттоку из клетки ионов K^+ . Вскоре количество внеклеточного K^+ достигает достаточно высокой концентрации, обеспечивающей деполяризацию мембран нервных клеток. При деполяризации в нейроны начинают проникать ионы Na^+ и Ca^{2+} ; такое проникновение ионов стимулируется сопутствующим высвобождением возбуждающих нейротрансмиттеров, глутамата и аспартата, которые опосредуют повреждение и гибель нервных клеток [10]. Основным путем проникновения Ca^{2+} в клетки являются активируемые глутаматом NMDA-рецепторы. Результирующий вход Ca^{2+} приводит к активации гидролиза фосфолипидов (включая структурные повреждения пре- и постсинаптических мембран и нарушение рецепторной сигнализации), образованию свободных радикалов [10]. Длящиеся более нескольких минут упомянутые выше события приводят к необратимым последствиям, которые заканчиваются гибелью большинства позвоночных после достаточно короткого периода O_2 -голодания.

Основным отличием устойчивых от чувствительных к гипоксии/аноксии видов является способность их мозга в ответ на снижение уровня O_2 предотвращать истощение АТФ, нивелировать последствия энергетического сбоя, сохранять ионные градиенты [11] и поддерживать гомеостаз [12]. Предполагают, что сама гипоксия создает такую систему, в которой падение уровня O_2 автоматически вызывает повышение уровня тормозных нейротрансмиттеров/медиаторов, снижающих возбуждение и обеспечивающих метаболическую депрессию [13]. Вероятно, в условиях O_2 -голодания подавление энергетического обмена путем изменения внутриклеточных метаболических путей (метаболическая депрессия, “*metabolic arrest*”, гипометаболическое состояние) и электрических свойств мембраны (через ряд перекрывающихся механизмов: “*channel arrest*,” “*spike arrest*,” и “*synaptic arrest*”) представляют собой принципиальную схему защиты мозга [14–16].

По-видимому, метаболическая депрессия является практически универсальной стратегией выживания толерантных животных/видов [15]. Детали механизма ограничения метаболизма устойчивых животных долгое время остаются ускользающими от четкой идентификации. Поскольку именно нейромедиаторы играют центральную роль в синаптической коммуникации, контролируют деятельность мозга и координируют его адаптивные реакции, предполагают, что повышение внеклеточного содержания тормозных аминокислот может быть одним из тех самых неуловимых звеньев аппарата подавления электрической активности и потребления энергии в лишенном O_2 мозге [17]. При экспозиции к гипоксии/аноксии устойчивые виды животных демонстрируют достаточно сходные изменения медиаторного аминокислотного пула в виде повышения уровня ГАМК (γ -аминомасляная кислота) и глицина на фоне снижения уровня возбудительного медиатора глутамата и его предшественника глутамина [18]. Кроме того, у отдельных видов также повышается концентрация ингибирующей синаптическую передачу таурина [18]. Напротив, у видов с низкой переносимостью O_2 -голодания ГАМК является единственной тормозной аминокислотой, количество которой нарастает, в то время как концентрации глутамата и глутамина остаются неизменными или даже увеличиваются [18]. Очевидно, повышенный уровень тормозных аминокислотных медиаторов — ГАМК, глицина и таурина в сочетании со сниженной концентрацией возбуждающей аминокислоты глутамата способствует ограничению электрической активности и потребления энергии как ключевой стратегии выживания в условиях O_2 -голодания мозга. Кроме того, считается, что продукция ГАМК при аноксии защищает нервные клетки от гибели в результате экситотоксического повреждения [19]. Существует высокая вероятность того, что при гипоксии в мозге неустойчивых видов другие тормозные медиаторные механизмы не функционируют, что заставляет обратить более пристальное внимание именно на ГАМКергическую систему.

Очевидно, что опосредуемая ГАМК метаболическая депрессия доступна всем позвоночным [13]. Однако, поскольку большинство позвоночных достаточно быстро умирают при гипоксии/аноксии, по-видимому, они не успевают извлечь выгоду из обеспечиваемой ГАМК гипометаболического состояния и/или относительного падения уровня глутамата [13]. Хотя большая часть современных позвоночных не может компенсировать энергетический сбой путем активации анаэробного гликолиза, вместе с тем многие виды обладают такими метаболическими характеристиками, которые позволяют им справляться с более умеренной гипоксией. Так или иначе, в ситуации O_2 -голодания шансы на выживание отдельного организма существенно возрастают при условии экономии топлива (гликогена) за счет перехода к метаболической депрессии [13].

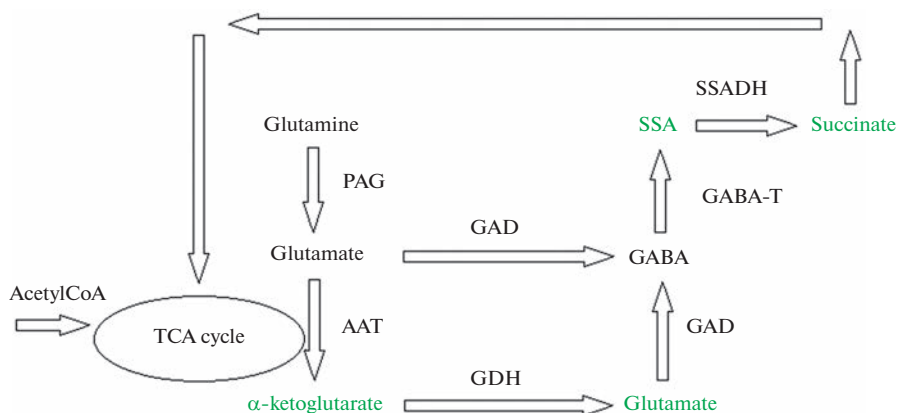


Рис. 1. Пути синтеза ГАМК.

Glutamine – глутамин, glutamate – глутамат, TCA cycle – цикл трикарбоновых кислот, acetylCoA – ацетилкофермент А, α -ketoglutarate – α -кетоглутарат, GABA – ГАМК, SSA – янтарный полуальдегид, succinate – сукцинат, AAT – аспартаминотрансфераза, GABA-T – ГАМК-трансаминаза, GAD – глутаматдекарбоксилаза, GDH – глутаматдегидрогеназа, PAG – фосфатактивируемая глутаминаза, SSADH – дегидрогеназа янтарного полуальдегида. Шунт ГАМК (обозначен зеленым цветом) состоит из трех ферментативных реакций, катализируемых GAD, GABA-T и SSADH.

БИОХИМИЯ И РЕЦЕПТОРЫ ГАМК

ГАМК является одним из наиболее важных медиаторов/трансмисмиттеров ЦНС позвоночных животных, функционирующая в зрелом мозге в качестве тормозного агента за счет изменения проницаемости клеточной мембраны к ионам Cl^- . В развивающемся мозге ГАМК обеспечивает процесс возбуждения и оказывает нейротрофическое действие [20]. Известно, что около 20–40% всех нейронов ЦНС позвоночных являются ГАМКергическими [13].

Синтез ГАМК (рис. 1) включает метаболические пути митохондриального цикла трикарбоновых кислот (ТКА) [21]. Гидролиз глутамината под действием фосфатактивируемой глутамины (PAG) приводит к образованию глутамата (глутаминовой кислоты) в митохондриальном матриксе. Синтез ГАМК осуществляется цитозольным ферментом декарбоксилазой глутаминовой кислоты (GAD) из глутамата путем ее декарбоксилирования. ГАМК образуется либо непосредственно из глутамата либо из глутамата, произведенного из α -кетоглутарата, который синтезируется в цикле ТКА из дезаминированного глутамата с участием глутаматдегидрогеназы (GDH).

ГАМКергическая система мозга включает в себя достаточно обширный аппарат в виде ионотропных ГАМК(A)- и метаболотропных ГАМК(B)-рецепторов, транспортеров, упоминавшихся выше ферментов синтеза – глутаматдекарбоксилаз (gads – цитоплазматическая GAD67 и GAD65, локализованная преимущественно в пресинаптических терминалях), 4-аминобутиратаминотрансферазы (abat) и ассоциированных белков [22]. ГАМК(A)-рецепторы состоят из пентамерного агрегата отдельных субъединиц, образующих центральный ионный канал, который проницаем для хлоридных и, в меньшей степени, бикарбонатных анионов [20]. В физиологических условиях активация постсинаптических ГАМК(A)-рецепторов вызывает гиперполяризацию мембраны и уменьшает величину потенциала действия. ГАМК также действует на ГАМК(B)-рецепторы, локализованные на пре- и постсинаптических

мембранах. Активация пресинаптических ГАМК(В)-рецепторов снижает высвобождение нейротрансмиттера за счет ингибирования потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов N- или P/Q-типа. В свою очередь, активация постсинаптических ГАМК(В)-рецепторов вызывает активацию K^{+} -каналов внутреннего выпрямления (GIRK или Kir3), которые играют важную роль на поздней фазе генерации тормозного постсинаптического потенциала.

ГАМКергическая передача сигналов является одним из основных путей, которые способствуют выживанию нейронов при гипоксии/аноксии за счет подавления клеточной возбудимости [16]. Кроме того, предполагается, что именно фактор гипоксии осуществляет эволюционный отбор и консервацию двух основных медиаторных систем мозга — тормозной ГАМКергической и возбуждающей глутаматергической [13]; частным проявлением баланса двух медиаторных систем служат реципрокные отношения ГАМК и глутамата при гипоксии [18, 23].

ГАМК может служить не только агентом, функции которого сводятся к обеспечению метаболической депрессии [24]. В частности, длительное, многомесячное выживание эмбрионов киллифиш *Austrofundulus limnaeus* в условиях аноксии связывают с накоплением миллимолярных количеств ГАМК [25]. Такое количество медиатора является избыточным, превышающим нейропротекторную концентрацию. Накопление ГАМК (в 1000 раз больше, чем у других устойчивых к аноксии видов) предполагает множественные или совершенно новые, выходящие за рамки нейротрансмиссии функции. Предполагают, что при аноксии и аэробном восстановлении (реоксигенации) ГАМК может выступать одновременно в качестве медиатора и антиоксиданта [19]. Кроме того, ГАМК может использоваться в качестве энергетического субстрата [19] в так называемом шунте ГАМК при превращении ее в янтарный полуальдегид (SSA) ГАМК-трансаминазой (GABA-T) (рис. 1). Далее SSA преобразуется SSA-дегидрогеназой (SSADH) в сукцинат, компонент цикла TCA, и NADH, которые являются донорами электронов митохондриальной цепи с конечным продуктом в виде АТФ.

Кроме нейронов, синтез ГАМК осуществляется клетками глии [26]. В частности, предполагается, что ГАМК может синтезироваться астроцитами GAD-независимым путем, который требует наличия путресцина в качестве исходного субстрата. Кроме ГАМК астроциты синтезируют и высвобождают другие медиаторы (так называемые глиотрансмиттеры) и таким образом способны модулировать возбудимость и синаптическую передачу нервных клеток [26]. Глиальная ГАМК играет особую роль в развивающемся мозге. Астроциты взрослого мозга служат источником тормозного медиатора, взаимодействующего с тоническими ГАМК-рецепторами нейронов и обеспечивающего нейронально-глиальные взаимодействия. Например, в мозжечке глиальные клетки могут высвобождать ГАМК во внеклеточное пространство и тонически активировать высокоаффинные ГАМК(A)-рецепторы нейронов посредством объемной передачи, поддерживая стойкий тормозной тонус в этой области мозга [27, 28]. Предполагают, что высвобождение ГАМК из клеток глии может быть также напрямую связано с рядом патологических состояний мозга [29].

ПОЧЕМУ НИЗШИЕ ПОЗВОНОЧНЫЕ ЛУЧШЕ ПРИСПОСОБЛЕНЫ К ГИПОКСИИ/АНОКСИИ?

По сравнению с высшими позвоночными, низшие позвоночные оказались более устойчивы к варьирующей средовой доступности O_2 , выживая при полной аноксии в течение длительного времени [30]. В процессе эволюции именно низ-

шие позвоночные реализовали основную триаду — способность к метаболической депрессии, толерантность к повышенным концентрациям побочных продуктов метаболизма, способность избегать и/или восстанавливать клеточные повреждения после реоксигенации, что позволяет им переносить аноксию намного лучше, чем птицам и млекопитающим [30]. Такие животные существенно расширили свои возможности для борьбы с острой и хронической гипоксией/аноксией через целый комплекс приспособлений, которые практически отсутствуют у других позвоночных [31]. Причем, следует отметить, что репертуар путей адаптации низших позвоночных к варьирующему уровню O_2 оказался весьма разнообразным [31] и вызывает особый научный интерес, поскольку скорость метаболизма мозга низших позвоночных сопоставима с таковой у млекопитающих при схожей температуре.

ГАМКергические механизмы устойчивости мозга к гипоксии/аноксии

I. Класс Круглоротые (Cyclostomata): подкласс Миксины (Muxini), подкласс Миноги (Petromyzontiformes). Преставители круглоротых, миксины и миноги являются одними из самых древних позвоночных, которые приобрели современный внешний вид около 500 миллионов лет назад [32]. Круглоротые представляют наиболее примитивную группу современных позвоночных, которые лишены челюстей и парных конечностей. Наряду с этим им свойственен ряд весьма своеобразных черт, в известной мере связанных со специализацией, обусловленной полупаразитическим или настоящим паразитическим образом жизни. По внешнему виду и отчасти по биологии круглоротые близки к рыбам, но ряд черт их организации указывает на определенную обособленность и принадлежность к особой ветви позвоночных.

Миксины обитают в соседствующих с донными отложениями обедненных O_2 слоях воды, остаются активными даже при PO_2 ниже 3 кПа [33], способны переживать 36-часовое воздействие полной аноксии при 10°C [34], могут прекращать вентиляцию на несколько часов при зарывании в грунт [35], что заставляет считать их одними из самых устойчивых позвоночных. Минога *Entosphenus tridentatus* способна поддерживать постоянный уровень потребления O_2 (VO_2) при падении его напряжения (PwO_2), скорость VO_2 оставалась неизменной даже при снижении PwO_2 до 10 мм рт. ст. как при 15°C, так и 5°C [36]. Отмечаемый при аноксии уровень потребления O_2 позволяет предположить, что миксины активно используют практически двукратное подавление скорости метаболизма для повышения своей выживаемости [34]. Косвенным указанием на степень приспособления миксин и миног к выживанию в условиях гипоксии/аноксии служат резервы гликогена не только в мозге, но и мышцах [33, 37, 38], которые также могут быть частично задействованы в период преднерестового голодания. В настоящее время в литературе не представлены неоспоримые данные об привлечении ГАМК либо других медиаторных систем к обеспечению устойчивости мозга этих животных в условиях O_2 -голодания, однако можно привести некоторые данные, касающиеся обустройства ГАМКергической системы бесчелюстных.

Мозг миног обнаруживает большое сходство с мозгом Gnathostomata. Такого рода высокая степень консервации архитектуры мозга не очевидна при первом взгляде, поскольку сама морфология мозга миноги сильно отличается от известной морфологии мозга челюстноротых [39]. Показано, что ГАМКергическая система взрослых миног представлена множеством ГАМК-иммунореактивных клеток [40]. Сравнение мозга двух видов — морской *Petromyzon marinus* и речной *Lampetra fluviatilis* миног — демонстрирует общность распределения и локализации ГАМКерги-

ческих нейронов в переднем мозге и стволе головного мозга взрослых животных [41]. Поскольку отряд миног ответвился от общего эволюционного древа позвоночных около 450–500 млн лет назад, отмечаемое сходство в распределении ГАМК в мозге круглоротых и представителей других классов позвоночных, включая млекопитающих, означает, что в процессе эволюции был выработан кардинальный план ГАМКергической архитектуры различных отделов мозга, начиная с самых примитивных позвоночных. Кроме того, мозг миног характеризуется совместной локализацией ГАМК с другими тормозными медиаторами, в частности, серотонином serotonin, в пределах одних и тех же нейронов [42]. Серотонин-ГАМКергические нейроны имеют более широкое представительство в мозге миног по сравнению с мозгом млекопитающих, которое могло появиться у примитивных позвоночных еще до разделения общего эволюционного пути бесчелюстных и челюстноротых. Кроме того, дополнительная совместная локализация ГАМК и дофамина в отдельных дофаминергических ядрах мозга (присутствие ГАМК не менее, чем в 25% ДА-иммунореактивных нейронов) свидетельствует о возможном одновременном высвобождении ГАМК и дофамина [43]. Очевидно, что совпадающее во времени и локусе высвобождение ГАМК с другими тормозными медиаторами может повышать мощность и эффективность механизма, обеспечивающего метаболическую депрессию при аноксии.

Для тканей мозга всех позвоночных — от бесчелюстных до млекопитающих — характерно выраженное связывание радиолиганда [^3H]ГАМК и конкурентного антагониста бикикулина с ГАМК-рецепторами [44]. Вместе с тем ткани мозга миксин связывают в два раза больше [^3H]ГАМК, чем ткани следующего по “эволюционному старшинству” вида — колючей акулы *Squalus acanthias* [44]. Мозг представителей других классов позвоночных связывал примерно одинаковое количество [^3H]ГАМК, которое составляло всего от одной трети до одной четверти регистрируемого у миксин. Хотя количество ГАМК-рецепторов миксин составляют всего 1/10 от общего числа рецепторов на единицу ткани мозга других позвоночных, однако упомянутые рецепторы обладают примерно в 20 раз большим сродством к ГАМК. После обработки тканей мозга тритоном X-100 (позволяет удалять эндогенные модуляторы аффинности рецепторов) у миксин наблюдалось наименьшее количество ассоциировавшейся с рецепторами [^3H]ГАМК (докинг); вместе с тем у представителей других таксонов позвоночных степень связывания [^3H]ГАМК под действием тритона X-100 увеличивалась с повышением таксона. По-видимому, в процессе эволюции бесчелюстных в молекуле рецептора возник чувствительный к тритону X-100 сайт, который способен существенно изменить кинетические свойства ГАМК-рецепторов миксины в сторону повышения их сродства к лиганду.

Таким образом, можно предположить, что обладающий классической ГАМКергической системой мозг устойчивых к аноксии бесчелюстных заручается своеобразной дополнительной поддержкой других тормозных медиаторов на фоне экстремально высокой аффинности ГАМК-рецепторов к лиганду.

II. Класс Хрящевые рыбы (Chondrichthyes), надотряд Акулы (Selachii). Самые древние представители акул появились примерно 450–420 млн лет назад. В настоящее время известно более 450 видов акул, которые населяют практически все моря и океаны на глубинах до 2000 м; причем отдельные виды способны жить в пресной воде. Особенностью акул считается отсутствие жаберных крышек, которые у рыб позволяют прогонять воду сквозь жабры. Для обеспечения вентиляции жабр (дыхания) акулы вынуждены находиться в постоянном движении, захватывая и прокачивая через приоткрытую пасть воду, затем удаляя ее через жаберные щели.

Эполетная акула (глазчатая эполетная (эполетовая) акула, глазчатая кошачья акула, *Hemiscyllium ocellatum*) обитает в водах прибрежного мелководья тропических рифов на глубинах до 50 м, передвигаясь преимущественно с использованием грудных плавников, которые позволяют ей буквально “ползать” по дну на малой глубине. В период отлива эполетная акула зачастую оказывается отрезана от океана. При ночных отливах за счет дыхания кораллов и связанных с ними организмов $[O_2]$ может критически снижаться, создавая условия тяжелой severe гипоксии (5% O_2 , что соответствует ~ 0.34 мг O_2 /л) или даже even аноксии при температуре 25–30°C [45–48]. Очевидно, что эполетная акула постоянно находится в режиме естественного гипоксического прекондиционирования (метаболической адаптации). Гипоксическое прекондиционирование акулы предопределяет/обеспечивает снижение скорости ее метаболизма и критических значений PO_2 [46]. На фоне O_2 -голодания акулы способны отключать некоторые функции мозга без признаков его повреждения, включая возможность отсрочки запуска апоптоза [47, 49]. В отличие от млекопитающих, черепах и костистых рыб гипоксия не вызывает увеличения мозгового кровотока эполетной акулы. Напротив, в условиях O_2 -голодания системное артериальное давление акулы снижается приблизительно на 50% на фоне сопутствующих церебральной вазодилатации и брадикардии [50]. Экспозиция эполетной акулы к более жесткой гипоксии (0.39 мг O_2 /л) в течение 3.5 ч не изменяет основные показатели неврологических функций [45]. Реакция восстановления (рефлекс восстановления), позволяющая скорректировать ориентацию тела акулы при утрате нормального положения (равновесие в ответ на гипоксию), временно нарушалась только после 4 ч гипоксии; при реоксигенации рефлекс удавалось восстановить в течение 30 мин. Вместе с тем приблизительно после 40 мин аноксии (полного отсутствия O_2) эполетные акулы полностью переставали реагировать на раздражители и утрачивали восстановительный рефлекс, одновременно успешно сохраняя уровень АТФ в тканях мозга [49]. Отмечается, что для данного вида акул характерна выраженная градуированная реакция на гипоксию, которая предполагает существенное повышение уровня анаэробного метаболизма [45]. Одновременно снижение PO_2 сопровождается 3.5-кратным увеличением уровня аденозина в мозге акулы [49]. Обычно у устойчивых к гипоксии/аноксии видов высокий уровень аденозина выступает триггером отключения энергозатратных клеточных процессов [51], регулирует скорость гликолиза, стимулирует мозговой кровоток и инициирует запуск механизма метаболической депрессии [12, 52, 53]. Было показано, что при нормоксии перфузат с аденозином увеличивает скорость кровотока в мозге акулы, однако при гипоксической артериальной гипотензии антагонист аденозиновых рецепторов аминофиллин не смог оказать заметного влияния на поддержку мозгового кровообращения [50]. По-видимому, в отличие от большинства других позвоночных животных, аденозин не играет заметной роли в механизмах гипоксической церебральной вазодилатации эполетной акулы.

При гипоксии/аноксии общий уровень ГАМК в мозге акулы остается практически неизменным [54, 55]; вместе с тем в региональном распределении ГАМК происходят значительные сдвиги. Было показано, что [ГАМК] заметно повышалась в двигательных ядрах и в отдельных сенсорных ядрах (двигательное ядро X черепно-мозгового нерва, гребень мозжечка, нижнее ядро оливы, нижнее ретикулярное ядро, медиальный продольный пучок), одновременно оставаясь практически на постоянном уровне в обеспечивающих реакцию настороженности сенсорных ядрах [1, 12]. Локализация ГАМК в тканях точно соответствовала сниженной активности

цитохромоксидазы, что связывают с падением интенсивности метаболизма нейронов [12, 48].

Гипоксическое прекондиционирование эполетной акулы не только способствует значительному увеличению [ГАМК], но и плотности распределения ГАМК-рецепторов в отдельных структурах мозга [12], в частности, в мозжечке [54, 55]. По-видимому, такое сочетание увеличения количества и аффинности ГАМК-рецепторов должно снижать вероятность возникновения фиксации потенциала либо гиперполяризации мембраны нейронов, что обеспечивает значительную экономию энергии [12], а также реализует защитную функцию при реоксигенации на фоне меньшего высвобождения ГАМК [55]. Кроме того, оказалось, что акулы являются единственными позвоночными животными, ГАМК(А)-рецепторы которых обладают специфической субъединицей с бензодиазепин-связывающим участком менее 53 кДа [56]. Очевидно, ГАМК(А)-рецепторы пластинчатожаберных структурно отличаются от ГАМК(А)-рецепторов других позвоночных, включая утративших такую субъединицу костистых рыб. Кроме того, плотность распределения ГАМК-рецепторов на мембране нервных клеток мозжечка эполетной акулы примерно в 3 раза выше, чем у акулы – морской собаки (обыкновенная кошачья акула, мелкопятнистая кошачья акула, *Scyliorhinus canicula*) [55], для которой критическая $[O_2]$ составляет приблизительно 4.5 мг/л. Вероятно, именно такая высокая плотность аппарата ГАМК-рецепторов мозжечка эполетной акулы определяет упоминавшуюся выше утрату равновесия тела при аноксии на фоне высвобождения медиатора.

При гипоксии/аноксии изменение баланса между ГАМК- и глутаматергическими системами может служить обеспечению метаболической депрессии в отдельных областях мозга эполетной акулы [1]. В то же время предполагается, что сохраняющийся абсолютный уровень глутамата необходим для восстановления активности нейронов при реоксигенации [1, 12].

Таким образом, можно заключить, что, в то время как все известные на сегодняшний день устойчивые к гипоксии и аноксии виды позвоночных реагируют на низкий уровень O_2 повышением уровня ГАМК в мозге, филогенетически “старая” эполетная акула использует альтернативный, “адресный” тормозный механизм для сохранения энергии в ядрах мозга [55]. Нейропротекторные механизмы акул в виде изменения регионального распределения ГАМК способствует защите от повреждения жизненно важных областей мозга при O_2 -голодании и последующей реоксигенации [12].

III. Класс Костные рыбы (Osteichthyes), инфракласс Костистые рыбы (Teleostei).

Обитатели соленых и пресных водоемов, костные рыбы, произошли от хрящевых рыб и составляют самый многочисленный по видам класс позвоночных животных (почти 30000 видов). Костных рыб разделяют на костно-хрящевых, двоякодышащих, кистеперых и костистых; к последним относится большинство современных рыб. Костистые рыбы составляют эволюционную группу, появившуюся около 435 млн лет назад.

Мозг костистых рыб имеет сходную с мозгом млекопитающих удельную скорость метаболизма [57], а отдельные виды рыб обладают такой же высокой степенью чувствительности к аноксии, которая характерна для высших позвоночных. Так, подобно мозгу млекопитающих, под воздействием аноксии мозг форели (*Oncorhynchus mykiss*) достаточно быстро утрачивает ионный гомеостаз и массово высвобождает обладающий эксцитотоксическим эффектом глутамат [58]. Вместе с тем в отличие от крайне чувствительных к O_2 -голоданию видов Teleostei существуют ряд представителей этого таксона, демонстрирующих рекордную переносимость гипоксии/аноксии (карась *Carassius carassius*, золотая рыбка *Carassius auratus*, горчак

Rhodeus sericeus) [59–62]. Один из уникальных приспособительных механизмов таких устойчивых видов позволяет им при недостатке O_2 избавляться от продуктов анаэробного гликолиза, что связано с экзотической способностью мышечной ткани превращать конечный продукт анаэробного распада глюкозы лактат в этанол [59–61]. В условиях аноксии все ткани рыб, включая мозг, производят лактат, который транспортируется с кровью к мышцам. Из мышц образовавшийся из лактата этанол высвобождается обратно в кровь, транспортируется к жабрам, которые экскретируют его из организма рыб. В условиях аноксии общее содержание этанола в крови устойчивых видов не поднимается выше стабильного уровня ~ 10 мМ, что позволяет избежать подавления активности нервных клеток [63]. Такое устройство метаболизма обеспечивает выживание при длительной аноксии без накопления лактата и последующего ацидоза.

Костистые рыбы имеют хорошо развитую ГАМКергическую систему мозга. Экспрессия ГАМК одновременно с катехоламинами и серотонином отмечается уже в первичных популяциях клеток нейромеров мозга эмбрионов [64]. В ЦНС эмбрионов *Danio rerio* ГАМК присутствует в ядрах конечного мозга, вентральной части промежуточного и среднем мозге [65]. По мере развития эмбриона количество ГАМК-иммунореактивных нейронов постепенно нарастает [66], что указывает на определенную роль ГАМК в качестве нейротрофического фактора, предполагает ее участие в синаптогенезе и дифференцировке нейронов на ранних стадиях развития рыб [67, 68]. В головном мозге взрослых особей *D. rerio* ГАМК-иммунореактивные клетки (GABA-IR) присутствуют в обонятельной луковице, конечном мозге, тектуме и гипоталамусе [65]. Спектр распределения мРНК субъединиц ГАМК(A)-рецепторов по отдельным компартментам придает сходство мозгу *D. rerio* с мозгом млекопитающих [22]. Кроме того, у *D. rerio* были идентифицированы три изоформы глутаматдекарбоксилаз (GAD), две из которых — *gad1a* и *gad1b* — напоминают GAD67 ГАМКергических нейронов млекопитающих, третья — *gad2* — гомологична GAD65, локализованной в нервных терминалях высших позвоночных [22]. В мозге *Carassius auratus* ГАМК распределяется по компартментам мозга сходным образом и наиболее плотно скапливается по его средней линии [69]. Широкое представительство ГАМКергических нейронов в разных ядрах мозга Teleostei указывает на значимость ГАМК как одного из основных трансммиттеров и предполагает подобие организации медиаторных систем костистых рыб и высших позвоночных животных.

Аноксия способна одновременно воздействовать на разные медиаторные системы (включая ГАМКергическую систему) мозга рыб, отличающихся метаболической стратегией выживания [10]. Золотая рыбка объединяет преобразование лактата в этанол с метаболической депрессией (гипометаболизм), тилапия *Oreochromis mossambicus* сочетает анаэробный гликолиз с гипометаболизмом, а карп *Cyprinus carpio* использует интенсивный анаэробный гликолиз для производства энергии. Для золотой рыбки был определен 8-часовой период экспозиции. Длительность нахождения в условиях аноксии для тилапии и карпа была выбрана до момента утраты равновесия и проявления реакции избегания (2 ч для тилапии, 30 мин — для карпа). Примечательно, что паттерн содержания аминокислот в мозге рыб наиболее существенно изменялся именно у толерантных к аноксии золотых рыбок [10]: уровень глутамата, глутамина снижался, а концентрация глицина, аланина, ГАМК (на 48.8%), серина повышалась. Тилапия характеризовалась промежуточным типом реакции, при которой достоверно возрастало содержание глицина, аланина, ГАМК (на 27%), серина [10]. В мозге неустойчивого к аноксии карпа изменения концентрации аминокислот были минимальны за исключением понижения уров-

ня глутамина glutamine. Очевидно, независимо от избираемой метаболической стратегии выживания устойчивость мозга к гипоксии/аноксии поддерживается в первую очередь ГАМКергической системой.

O₂-голодание на протяжении 5 ч крайне устойчивого караса *Carassius carassius* приводили к удвоению количества высвобождаемой ГАМК в конечном мозге [70]. При более длительной аноксии (в течение примерно двух недель) [ГАМК] продолжала нарастать и увеличивалась приблизительно в 5 раз [71, 72]. Было установлено, что изменение [ГАМК] подвержено значительной индивидуальной вариабельности, что может указывать на участие этого медиатора в механизмах очень тонкой настройки подавления электрической активности ЦНС при аноксии [70]. Кроме того, потенциальные возможности объемов высвобождения ГАМК значительно превышали таковые для глутамата. Деполаризация тканей мозга путем перфузии раствором Рингера с высокой [K⁺] сопровождалась увеличением внеклеточного уровня ГАМК в 14 раз, в то время как количество глутамата в заданных условиях едва удваивалось [70]. Соотношение количества глутамата и ГАМК свидетельствует о способности мозга караса избегать высвобождения глутамата в “эксцитотоксическом количестве”. Ингибирование гликолиза в конечном мозге караса при введении йодоацетата (IAA) заставило не только стремительно снизить уровень, но и обеспечило быстрое массивное высвобождение ГАМК (10-кратное увеличение через 30 мин) относительно глутамата (в 3 раза через 2 ч) [70]. Полученные результаты свидетельствуют о сопряжении развивающегося при гипоксии/аноксии дефицита энергии со значительным выбросом ГАМК, что обеспечивает достаточно сильное угнетение электрической активности нейронов и позволяет восстановить уровень АТФ.

При дефиците O₂ динамика высвобождения и количество высвобождаемых медиаторов существенно различаются у видов рыб с разной степенью устойчивости к гипоксии/аноксии. В мозге неустойчивой форели *Oncorhynchus mykiss* выход глутамата предшествовал высвобождению ГАМК, начинаясь через 45–60 мин аноксии, в то время как уровень ГАМК не повышался до 90–105 мин экспозиции [58]. У караса аноксия запускала обратную динамику событий в виде существенного увеличения внеклеточной ГАМК в течение первых 30 мин аноксии, в то время как глутамат еще не достигает статистически значимого повышения вплоть до 90-й мин O₂-голодания [70]. По-видимому, толерантные виды рыб способны отсрочить и ограничить выход глутамата до того момента, когда будет реализован накопительный нейропротекторный эффект быстрого и массивного высвобождения ГАМК.

IV. Класс Земноводные (Amphibia): отряд бесхвостых земноводных (Anura), семейство Лягушковые (Ranidae). Амфибии появились более 370 млн лет назад и считаются переходной эволюционной стадией между рыбами и рептилиями. Подобно пресноводным черепахам и карасям, зимующие лягушки сталкиваются с тяжелой гипоксией/аноксией при зимовке в покрытых льдом прудах и озерах [73]. Полагают [74–76], что отдельные виды лягушек (*Rana temporaria*, *Rana pipiens*) обладают промежуточной степенью чувствительности к аноксии между чувствительностью млекопитающих и толерантностью к аноксии черепах и караса. Североамериканская леопардовая лягушка *Rana pipiens* время от времени “ныряет” в лишенные O₂ слои воды от хищников и выдерживает аноксию в течение нескольких дней при 3–5°C [74]. Европейская обыкновенная лягушка *Rana temporaria* демонстрирует аналогичную степень устойчивости к O₂-голоданию [75]. Мозг *R. temporaria* и *R. pipiens* способен пережить 4–5 ч в отсутствие O₂ при комнатной температуре [74, 77] и вы-

держат не менее 30 ч аноксии при 5°C [76]. При гипоксии/аноксии рефлексы земноводных постепенно утрачиваются, спустя некоторое время развивается состояние полного паралича [75].

В условиях аноксии (100% N₂) при комнатной температуре содержание АТФ в мозге лягушек снижается достаточно медленно в течение примерно 3 ч [73, 77]. При низком содержании O₂ (PO₂ воды 30–60 мм рт. ст.) лягушки могут поддерживать определенный уровень АТФ до 16 недель [74, 77]. Развивающееся при аноксии падение [АТФ] до 35% от нормоксического уровня нарушает ионный гомеостаз, когда концентрация внеклеточного K⁺ ([K⁺]_o) начинает постепенно нарастать [77]. В дальнейшем медленное увеличение [K⁺]_o приводит к еще большему его повышению с последующим высвобождением глутамата и ГАМК. Таким образом, “медленная смерть мозга лягушки” при аноксии (*slow death of the anoxic frog brain*) наделена всеми признаками острой энергетической недостаточности, которая характерна для млекопитающих, но разворачивается в более длительном временном масштабе [73, 77].

Коллапс уровня АТФ в мозге лягушек похож на более быструю реакцию млекопитающих [78], однако существенно отличается от процессов адаптированных к аноксии животных, которые поддерживают [АТФ] в мозге на протяжении многих часов [9]. Примерно на 100-й мин O₂-голодания в мозге лягушек начинает нарастать концентрация аденозина (позднее высвобождение аденозина), что, вероятно, является результатом распада внутриклеточных запасов АТФ и рассматривается как патологическое событие, связанное с энергетическим сбоем [74]. В свою очередь, после истощения запасов АТФ повышение внеклеточного уровня глутамата и ГАМК не происходит еще в течение 1–2 ч [74]. Такого рода реакция совершенно не похожа на процессы, наблюдаемые у других позвоночных независимо от степени их устойчивости. Следует напомнить, что характерный для неустойчивых видов энергетический сбой приводит к достаточно быстрому неконтролируемому и нейротоксическому высвобождению возбуждающих аминокислот.

Способность мозга лягушки переносить утрату АТФ является весьма интригующим фактом, поскольку защита энергетического статуса считается достаточно важным моментом выживания нейронов. Очевидно, энергетический сбой мозга сам по себе не является фатальным событием для этих земноводных. Особенности функционирования мозга амфибий показывают, что потеря АТФ и гибель нейронов могут быть не настолько тесно взаимосвязаны между собой, как это принято считать [74].

ГАМКергическая система мозга амфибий характеризуется достаточно хорошим развитием и близким подобием черт, присущих млекопитающим [79]. В мозге лягушек аноксия сопровождается увеличением содержания целого ряда аминокислот – серина, глицина, аланина и ГАМК, что демонстрируют толерантные виды. Следует признать, что содержание глутамата, таурина и глутамата не возрастает в той же мере, что у истинных факультативных анаэробов [80]. Было показано, что [ГАМК] возрастала на 45% после первого часа и еще более существенно повышалась до $302 \pm 78\%$ по истечении 4-го ч аноксии, достигая самого высокого показателя среди других медиаторов [80]. Очевидно, что в мозге амфибий концентрации внеклеточных ГАМК и глутамата начинают увеличиваться достаточно поздно [74]. Примечательно, что у лягушек повышение [ГАМК] было очень мало/незначительно по сравнению с 90-кратным увеличением количества медиатора в мозге устойчивых видов черепах после 6 ч аноксии [17]. При сопоставлении концентраций медиатора в разных таксонах ценность ГАМК в качестве тормозного нейротрансмиттера для

мозга лягушки может быть тем случаем, который описывается выражением “слишком мало, слишком поздно” (a case of ‘too little, too late’). Как и у млекопитающих при аноксии, наибольший прирост внеклеточной [ГАМК] земноводных отмечается после деполяризации клеточных мембран [74], что является скорее патологической реакцией. Вместе с тем высвобождение большого объема тормозных соединений одновременно с экситотоксическими агентами может представлять собой специфичный защитный механизм, противодействующий эффекту избытка возбуждающих аминокислот [81]. Такие защитные механизмы срабатывают на раннем этапе O_2 -голодания и функционируют более интенсивно у устойчивых к гипоксии/аноксии организмов [80]. Очевидно, что на фоне заметного прироста внеклеточных концентраций аспартата, таурина и ГАМК относительный уровень глутамата снижается. Поддержание сравнительно низкого уровня внеклеточного глутамата при аноксии/ишемии составляет наиболее существенное различие между мозгом лягушки и мозгом млекопитающих [80]. Кроме того, в течение нескольких часов “медленной смерти” мозга лягушки при аноксии было найдено 12-кратное увеличение внеклеточного уровня дофамина, что также отличало *R. pipiens* от устойчивых к аноксии позвоночных [80]. По-видимому, ГАМК может функционировать как “добросовестный”/*bona fide* ко-трансмисмиттер в моноаминергических (в частности, дофаминергических) нейронах [82].

Помимо снижения скорости метаболизма на фоне медленной утраты пула АТФ и диссипации ионного градиента [30], одним из механизмов, объясняющих способность лягушек переносить энергетическую недостаточность мозга, может быть задержка высвобождения возбуждающих аминокислот, что предполагает иную последовательность событий во время и после самого энергетического сбоя [74]. Возможно, что в аноксическом мозге лягушки деполяризация мембран нервных клеток либо задерживается на срок до 2 ч после истощения АТФ, либо высвобождение возбуждающих аминокислот происходит значительно позже деполяризации [74].

V. Класс Пресмыкающиеся (Reptilia), отряд Черепахи (Testudines). Черепахи — один из четырех современных отрядов пресмыкающихся, которые существуют на протяжении 250 миллионов лет. Отряд включает около 328 современных видов, предпочитающих тропический и умеренный климат. Характерной особенностью строения черепах является костно-роговой или костно-кожистый панцирь. Большинство видов черепах ведет полуводный образ жизни; в холодное и засушливое время года черепахи могут впадать в спячку. Среди черепах встречаются сухопутные, пресноводные и морские виды животных.

Отдельные представители этого отряда обладают исключительной устойчивостью к аноксии не только среди рептилий, но также среди других позвоночных [30]. Зарываясь в илистое дно покрытых льдом озер и прудов в период зимнего покоя, североамериканская пресноводная расписная черепаха *Chrysemys picta* способна выдержать 4–5 мес. аноксии при температуре 1–3°C; при более высоких температурах она выдерживает аноксию в 100–1000 раз дольше млекопитающих [83–85]. Каймановая или кусающаяся черепаха *Chelydra serpentina* выдерживают 100 дней погружения в лишенной O_2 воде [86]. Вместе с тем другие виды черепах, в частности, злой трионикс *Apalone ferox* не отличаются особой выносливостью [87]. По-видимому, основные механизмы толерантности к аноксии черепах представляют собой набор уникальных приспособлений внутри самой таксономической группы.

Падение продукции макроэргов в мозге черепах при аноксии сопровождается уменьшением потребления АТФ, что позволяет поддерживать его уровень и избежать деполяризации мембраны клеток [17]. Безусловно, способность мозга этих

рептилий снижать потребление энергии играет ключевую роль в их способности переносить O_2 -голодание длительное время. Исходно у эктотермных рептилий интенсивность энергетического метаболизма всего на 10–20% меньше таковой у млекопитающих такого же размера при одинаковой температуре тела [88]. Аноксия вызывает дополнительное резкое падение энергетического обмена черепах приблизительно на 90% [89, 90]. Показано, что в состоянии зимней спячки (гибернации) скорость метаболизма черепах понижается более чем в 10000 раз по сравнению с покоящимися млекопитающими аналогичного размера [90]. По-видимому, низкая скорость обменных процессов критически важна для черепах, поскольку позволяет им замедлить истощение энергетических резервов и отсрочить накопление большого количества кислых конечных продуктов жизнедеятельности. После нескольких месяцев O_2 -голодания в крови и тканях гибернирующих черепах зачастую наблюдаются высокие содержание лактата, до 200 мМ [91, 92]. Образующийся в процессе анаэробного гликолиза лактат одновременно с повышением его концентрации в плазме легко проникает в ткани панциря и костей животных, где происходит/осуществляется буферизация лактатной нагрузки с помощью карбоната кальция [91]. Из-за значительной относительной массы панциря и костей скелета (более 35% массы тела черепах) в минерализованных костных структурах скапливалось до 40–45% всего произведенного в организме лактата [91, 92].

Нейропротекторный механизм мозга черепах включает раннее высвобождение аденозина [93, 94], а также более позднее, длительное высвобождение ГАМК [17, 52]. Массированное увеличение [ГАМК] отмечается примерно в момент времени снижения первичного пика аденозина [52]. При аноксии содержание ГАМК в мозге черепах увеличивается в 80 раз, а электрическая активность мозга подавляется на 75–95% [17, 53, 95, 96]. У *P. scripta* через 240 мин O_2 -голодания [ГАМК] превышала нормоксический уровень 90-кратно, в то же время существенного изменения уровня глутамата не отмечалось [17] на фоне продолжающейся работы транспортеров глутамата (ЕААТ, семейство переносчиков возбуждающих аминокислот) [97]. По-видимому, пресинаптическое высвобождение глутамата ингибируется посредством активации ГАМК-рецепторов [98]. Интенсивное повышение [ГАМК] при аноксии также возможно за счет анаэробного превращения глутамата в ГАМК, тогда как распад ГАМК зависит от наличия O_2 . Нарастание [ГАМК] сопряжено с увеличением количества ГАМК(А)-рецепторов в течение как минимум 24 ч, что повышает эффективность действия тормозного медиатора [99].

Глубокая метаболическая депрессия мозга черепах сопровождается состоянием, визуально подобным коме [100]. Вместе с тем черепахи не входят в состояние глубокой комы, поскольку сохраняют замедленную реакцию настороженности, а при зимней спячке поддерживают некоторые двигательные функции. В основе практически коматозного состояния (*a comatose like state*) мозга черепах также может лежать ряд процессов в виде раннего высвобождения аденозина, активации K_{ATP} -каналов, прогрессирующего высвобождения ГАМК, резкого снижения электрической активности и ограничения ионных токов [73]. При аноксии выброс большого количества ГАМК действует подобно эндогенной анестезии, которая подавляет метаболизм и защищает мозг практически так же, как анестетики срабатывают в мозге млекопитающих [101]. Отсутствие заметного высвобождения глутамата во время аноксии разительно отличает мозг черепахи от мозга млекопитающих. Один из предполагаемых механизмов, обеспечивающих массированное высвобождение ГАМК, может быть связан с активацией АТФ-зависимых K^+ -каналов клеточной мембраны [102]. В отсутствие O_2 в мозге черепахи осуществляется переход от мито-

хондриальной (окислительной) к цитозольной (гликолитической) продукции АТФ. Очевидно, аноксия может сопровождаться локальным увеличением концентрации АТФ вблизи клеточной мембраны и таким образом способствовать локальной деполяризации мембраны, содержащей АТФ-зависимые K^+ -каналы. Повышенное количество эндогенной ГАМК при аноксии замедляет необходимую для достижения пикового значения потенциала действия деполяризацию мембраны (spike arrest) путем активации ГАМК(A)- и ГАМК(B)-рецепторов [102]. Также аноксия помимо ГАМК стимулирует выход повышенного количества других тормозных, снижающих синаптическую передачу нейротрансмиттеров, — глицина и таурина [17]. Увеличение внеклеточного пула ингибирующих аминокислот может быть одним из механизмов, лежащих в основе снижения спонтанной электрической активности и потребления энергии в лишенном O_2 мозге черепахи [17]. По-видимому, высокая устойчивость мозга черепах на фоне многократного повышения [ГАМК] связана с тесным сопряжением процессов гibernации, тормозящих практически все физиологические функции, и процессов, обеспечивающих выживание при O_2 -голодании.

ВЫСОКАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ К ГИПОКСИИ/АНОКСИИ ВЫСШИХ ПОЗВОНОЧНЫХ И ЧЕЛОВЕКА

Считается, что высшие позвоночные (птицы, млекопитающие, включая человека) обладают весьма ограниченной способностью переносить гипоксию/аноксию [30]. Вместе с тем во избежание предвзятого представления об этих группах позвоночных и человеке, следует признать, что среди них встречаются свои исключения. Ныряющие, роющие и впадающие в спячку животные являются безусловными мастерами адаптации к гипоксии [31]. К сожалению, данные о функционировании ГАМКергической системы таких позвоночных отсутствуют. Вместе с тем к настоящему времени сложилось представление о том, что устойчивые к O_2 -голоданию высшие позвоночные особо выделяются тщательно скоординированной на уровне систем органов реконfigurацией, включающей частичное отключение функций отдельных органов при снижении PO_2 [31]. Такая системная реконfigurация достигается за счет столь же сложной перенастройки на клеточном и молекулярном уровнях, которые зависят от множества факторов, включая окружающую среду, степень гипоксического стресса, а также условия развития, поведения и экологии определенных видов.

В данном обзоре приводится весьма краткий перечень наиболее адаптированных представителей высших позвоночных.

Птицы-ныряльщики (пингвины, утки) переживают длительные периоды гипоксии (гипоксемии)/асфиксии по сравнению с наземными видами [103, 104]. Императорские пингвины *Aptenodytes forsteri* ныряют на глубину 500 метров на ~15 мин [105]. Утки способны переносить погружение в течение более 10 мин [104, 106]. Было показано, что мозг представителя утиных (Anatidae) обыкновенной гаги *Somateria mollissima* обладает повышенной анаэробной емкостью, поскольку в его ткани содержится всего один изофермент лактатдегидрогеназы LDH5, который у млекопитающих обнаруживается только в скелетных мышцах [107].

Напряжение O_2 в крови морских млекопитающих (китов, тюленей) при погружениях падает ниже 20 мм рт. ст. [2]. Тюлень-хохлач *Cystophora cristata* может погружаться на глубину более 1000 м и оставаться под водой более 52 мин [108]. Функции мозга ныряющего обыкновенного тюленя *Phoca vitulina* (паттерн ЭЭГ), по-видимому, практически не изменяются при снижении напряжения O_2 артери-

альной крови (PaO_2) до 10–18 мм рт. ст. [109], что существенно ниже критического значения PaO_2 для мозга ныряющих млекопитающих (25–40 мм рт. ст.) [110]. При погружении тюленя-хохлача энергетический баланс его мозга удерживается, в частности, за счет снижения интенсивности синаптической передачи [2]. Кроме того, было установлено, что в нейронах тюленя *C. cristata* (по сравнению с мышью) большинство связанных с химической синаптической (глутамат- и ГАМК-ергической) передачей генов экспрессируются в гораздо меньшем объеме (на 78 и 80% соответственно). Кроме того, нейроны тюленя *C. cristata* обладают способностью ограничивать высвобождение и увеличивать обратный захват глутамата, который может оказать эксцитотоксический эффект при гипоксии [2].

Длительные периоды острой гипоксии переживают также живущие на большой высоте (лама *Lama glama*, як *Bos grunniens*) либо впадающие в зимнюю спячку млекопитающие (американский длиннохвостый суслик *Spermophilus parryi*) [15, 31, 111]. Сатурация гемоглобина (SaO_2) ламы остается свыше 92% при напряжении O_2 артериальной крови (PaO_2) около 50 мм рт. ст. [112]. Устойчивость мозга норного грызуна голого землекопа *Heterocephalus glaber*, живущего свыше 30 лет, сравнивают с хорошо известной толерантностью мозга новорожденных млекопитающих [3, 113]. Показано, что при O_2 -голодании нейроны голого землекопа сохраняют способность к синаптической передаче гораздо дольше, чем нейроны мыши, и легко восстанавливаются после 30 мин периодов полной аноксии [5]. Предполагают, что устойчивость голого землекопа может быть результатом сохранения целого ряда ювенильных характеристик мозга взрослого грызуна (гипотеза неотении) [5, 15, 113]. В частности, определенные параллели между мозгом этих уникальных грызунов и новорожденных млекопитающих могут просматриваться в наличии неонатальной разновидности субъединиц глутаматных NMDA-рецепторов [113].

Развивающиеся эмбрионы млекопитающих прекрасно адаптированы к гипоксии: напряжение O_2 в утробе материнского организма соответствует PO_2 на высоте 8000 м над уровнем моря [3, 114]. Новорожденные крысы могут выживать в состоящей на 100% из азота атмосфере (аноксия) в 45 раз дольше, чем взрослые особи [115]. При гипоксии новорожденные крысы снижают опосредуемое эффектом глутамата поступление Ca^{2+} внутрь нервных клеток [116, 117], что делает их мозг похожим на мозг черепах или голых землекопов [113, 118]. Также устойчивость мозга новорожденных млекопитающих объясняют сравнительно недифференцированным состоянием этого органа, приближающим его функционирование к представителям более примитивных таксонов, в частности, к рептилиям [53].

Населяющие высокогорье (на высотах более 4000 м, в некоторых случаях более 5000 м) народности плато Тибета (тибетцы), Андского нагорья Альтиплано (популяция индейцев кечуа) и плато Семиен Эфиопского нагорья в течение многих поколений адаптировались к условиям с низким парциальным давлением O_2 в атмосфере (~ на 40% ниже, чем на уровне моря), что в первую очередь связывают с наличием определяющего высокую концентрацию гемоглобина (hemoglobin) гена *EPAS1*, а также набора других чувствительных к гипоксии и регулирующих адаптацию к высокогорью генов (являются неотъемлемой частью регуляции программы транскрипции HIF) [119–121]. По-видимому, эпигенетические процессы представляют путь к быстрому приобретению наследуемых, адаптивных функций и могут дать избирательное преимущество в быстро меняющейся среде. Такие исследования жителей высокогорья могут позволить глубже понять механизмы, лежащие в основе адаптивного потенциала человека и истории эволюции человека [121].

Таблица 1. Особенности функционирования ГАМКергического механизма мозга низших позвоночных при гипоксии/аноксии

Таксон	Устойчивость к гипоксии/аноксии	Особенности функционирования ГАМКергического механизма при гипоксии/аноксии	Ссылки
<i>Надкласс Бесчелюстные</i>	Высокая (вплоть до аноксии)	Прямые данные отсутствуют; количество ГАМК-рецепторов в мозге составляют 1/10 от общего числа рецепторов на единицу ткани других позвоночных; повышенная аффинность ГАМК-рецепторов (в 20 раз); одновременное высвобождение ГАМК с другими тормозными медиаторами	[43, 44]
<i>Класс Хрящевые рыбы</i>	Высокая (вплоть до аноксии); поддерживается режимом естественного гипоксического преадаптации	ГАМК(A)-рецепторы структурно отличаются; концентрация ГАМК выборочно повышается в двигательных ядрах и отдельных сенсорных ядрах ("ад-ресный" тормозный механизм), общий уровень ГАМК остается практически неизменным	[1, 12, 54, 55]
<i>Инфракласс Костистые рыбы</i>	Высокая (вплоть до аноксии)	Значительный выброс ГАМК до наступления заметных изменений уровня глутамата; накопительный протекторный эффект ГАМК	[70]
<i>Класс Земноводные (лягушки)</i>	Переходная степень устойчивости в способности переносить гипоксию/аноксию между млекопитающими и устойчивыми видами черепах и костистых рыб	Эффект "медленной смерти мозга": после истощения запасов АТФ повышение внеклеточного уровня глутамата и ГАМК отсрочено на 1–2 ч; поддержание относительно низкого уровня внеклеточного глутамата как наиболее существенное отличие	[9, 73, 74, 77, 80]
<i>Класс Рептилии (черепахи)</i>	Высокая (вплоть до аноксии)	[ГАМК] повышается в 80 раз без существенного изменения уровня глутамата; подобное комбинированное состояние, однако сохраняются отдельные двигательные реакции; существенное увеличение внеклеточного пула ингибирующих аминокислот	[17, 100]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Механизмы устойчивости мозга низших позвоночных при гипоксии/аноксии предполагают значительное снижение метаболизма, наличие запасов и эффективное использование субстратов, толерантность к конечным продуктам анаэробного метаболизма, предотвращение повреждений свободными радикалами в процессе реоксигенации [30]. В то же время очевидно, что при O_2 -голодании метаболическая депрессия устойчивых представителей разных таксонов достигается различными путями. Обеспечивающее гипометаболическое состояние высвобождение и конечный эффект ГАМК на разных ступенях эволюции осуществляется по достаточно гибкой схеме (табл. 1), которая предполагает различные концентрации высвобождаемой ГАМК, тесное взаимодействие с другими тормозными медиаторными системами, адресное или генерализованное воздействие на структуры мозга, уникальные временные рамки высвобождения тормозных и возбуждательных аминокислот и достигаемое соотношение с основным эксцитотоксическим агентом мозга — глутаматом. Кроме того, наблюдаемая при гипоксии/аноксии активация ГАМКергической системы сопровождается широким спектром неврологических проявлений, которые предполагают как сохранение основных реакций организма, так и вхождение в практически коматозное состояние. Очевидно, что ГАМКергическая система мозга нуждается в дальнейшем исследовании. Задача будущих поисков в данной области состоит в том, чтобы более детально изучить механизмы и условия вхождения мозга и отдельных нейронных сетей в гипометаболическое состояние. Не вызывает сомнения тот факт, что постоянно подвергающиеся действию гипоксии животные точно “знают”, как достичь необходимой для выживания глубины метаболической депрессии; “задача исследователей должна заключаться в том, чтобы следовать их примеру” [31], извлекая некое рациональное зерно в поиске путей сохранения целостности мозга при дефиците O_2 .

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием животных или участием людей в качестве объектов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках госзадания ФГБУН ФИЦ ИнБЮМ “Функциональные, метаболические и токсикологические аспекты существования гидробионтов и их популяций в биотопах с различным физико-химическим режимом” (номер гос. регистрации 121041400077-1).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mulvey JM, Renshaw GM (2009) GABA is not elevated during neuroprotective neuronal depression in the hypoxic epaulette shark (*Hemiscyllium ocellatum*). *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 152: 273–277. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2008.10.017>
2. Gefñer C, Krüger A, Folkow LP, Fehrle W, Mikkelsen B, Burmester T (2022) Transcriptomes Suggest That Pinniped and Cetacean Brains Have a High Capacity for Aerobic Metabolism While Reducing Energy-Intensive Processes Such as Synaptic Transmission. *Front Mol Neurosci* 15. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.877349>

3. Bickler PE (2004) Clinical perspectives: neuroprotection lessons from hypoxia-tolerant organisms. *J Exp Biol* 207: 3243–3249.
<https://doi.org/10.1242/jeb.00977>
4. Nilsson GE (2001) Surviving anoxia with the brain turned on. *Physiology* 16: 217–221.
<https://doi.org/10.1152/physiologyonline.2001.16.5.217>
5. Larson J, Park TJ (2009) Extreme hypoxia tolerance of naked mole-rat brain. *Neuroreport* 20:1634–1637.
<https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32833370cf>
6. Hochachka PW, Lutz PL (2001) Mechanism, origin, and evolution of anoxia tolerance in animals. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 130: 435–459.
[https://doi.org/10.1016/s1096-4959\(01\)00408-0](https://doi.org/10.1016/s1096-4959(01)00408-0)
7. McDougal DB, Holowach J, Howe MC, Jones EM, Thomas CA (1968) The effects of anoxia upon energy sources and selected metabolic intermediates in the brain of fish, frog and turtle. *J Neurochem* 15: 577–588.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1968.tb08956.x>
8. Schmidt H, Wegener G (1988) Glycogen phosphorylase in fish brain (*Carassius carassius*) during hypoxia. *Biochem Soc Trans* 16 (4): 621–622.
<https://doi.org/10.1042/bst0160621>
9. Lutz P, Nilsson G (1997) Contrasting strategies for anoxic brain survival—glycolysis up or down. *J Exp Biol* 200: 411–419.
<https://doi.org/10.1242/jeb.200.2.411>
10. van Ginneken V, Nieveen M, Van Eersel R, Van den Thillart G, Addink A (1996) Neurotransmitter levels and energy status in brain of fish species with and without the survival strategy of metabolic depression. *Comp Biochem Physiol A: Physiol* 114: 189–196.
[https://doi.org/10.1016/0300-9629\(95\)02127-2](https://doi.org/10.1016/0300-9629(95)02127-2)
11. Lutz PL, Nilsson GE, Peréz-Pinzón MA (1996) Anoxia tolerant animals from a neurobiological perspective. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 113: 3–13.
[https://doi.org/10.1016/0305-0491\(95\)02046-2](https://doi.org/10.1016/0305-0491(95)02046-2)
12. Nilsson GE, Renshaw GM (2004) Hypoxic survival strategies in two fishes: extreme anoxia tolerance in the North European crucian carp and natural hypoxic preconditioning in a coral-reef shark. *J Exp Biol* 207: 3131–3139.
<https://doi.org/10.1242/jeb.00979>
13. Nilsson GE, Lutz PL (1993) Role of GABA in hypoxia tolerance, metabolic depression and hibernation—possible links to neurotransmitter evolution. *Comp Biochem Physiol C Comp Pharmacol* 105: 329–336.
[https://doi.org/10.1016/0742-8413\(93\)90069-w](https://doi.org/10.1016/0742-8413(93)90069-w)
14. Folkow LP, Ramirez JM, Ludvigsen S, Ramirez N, Blix AS (2008) Remarkable neuronal hypoxia tolerance in the deep-diving adult hooded seal (*Cystophora cristata*). *Neurosci Lett* 46: 147–150.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.09.040>
15. Larson J, Drew KL, Folkow LP, Milton SL, Park TJ (2014) No oxygen? No problem! Intrinsic brain tolerance to hypoxia in vertebrates. *J Exp Biol* 217: 1024–1039.
<https://doi.org/10.1242/jeb.085381>
16. Hossein-Javaheri N, Buck LT (2021) GABA receptor inhibition and severe hypoxia induce a paroxysmal depolarization shift in goldfish neurons. *J Neurophysiol* 125: 321–330.
<https://doi.org/10.1152/jn.00149.2020>
17. Nilsson GE, Lutz PL (1991) Release of inhibitory neurotransmitters in response to anoxia in turtle brain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 261: R32–R37.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.1991.261.1.R32>
18. Nilsson GE, Lutz PL, Jackson TL (1991) Neurotransmitters and anoxic survival of the brain: a comparison of anoxia-tolerant and anoxia-intolerant vertebrates. *Physiol Zool* 64: 638–652.
<https://doi.org/10.1086/physzool.64.3.30158198>
19. Zajic DE, Podrabsky JE (2020) GABA metabolism is crucial for long-term survival of anoxia in annual killifish embryos. *J Exp Zool* 223:jeb229716.
<https://doi.org/10.1242/jeb.229716>
20. Ben-Ari Y (2002) Excitatory actions of GABA during development: the nature of the nurture. *Nat Rev Neurosci* 3: 728–739.
<https://doi.org/10.1038/nrn920>
21. Schousboe A, Bak LK, Waagepetersen HS (2013) Astrocytic control of biosynthesis and turnover of the neurotransmitters glutamate and GABA. *Front Endocrinol* 4: 102.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00102>
22. Cocco A, Rönnerberg AC, Jin Z, André GI, Vossen LE, Bhandage AK, Thörnqvist PO, Birnir B, Winberg S (2017) Characterization of the γ -aminobutyric acid signaling system in the zebrafish (*Danio rerio* Hamilton) central nervous system by reverse transcription-quantitative poly-

- merase chain reaction. *Neuroscience* 343: 300–321.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.07.018>
23. Nilsson GE, Lutz PL (2004) Anoxia tolerant brains. *J Cereb Blood Flow Metab* 24: 475–486.
<https://doi.org/10.1097/00004647-200405000-00001>
 24. Nilsson GE (1992) Evidence for a role of GABA in metabolic depression during anoxia in crucian carp (*Carassius carassius*). *J Exp Biol* 164: 243–259.
<https://doi.org/10.1242/jeb.164.1.243>
 25. Podrabsky JE, Lopez JP, Fan TW, Higashi R, Somero GN (2007) Extreme anoxia tolerance in embryos of the annual killifish *Austrofundulus limnaeus*: insights from a metabolomics analysis. *J Exp Biol* 210: 2253–2266.
<https://doi.org/10.1242/jeb.005116>
 26. Yoon BE, Lee CJ (2014) GABA as a rising gliotransmitter. *Front Neural Circuits* 8: 141.
<https://doi.org/10.3389/fncir.2014.00141>
 27. Rossi DJ, Hamann M, Attwell D (2003) Multiple modes of GABAergic inhibition of rat cerebellar granule cells. *J Physiol* 548: 97–110.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2003.00097.x>
 28. Lee S, Yoon BE, Berglund K, Oh SJ, Park H, Shin HS, Augustine GJ, Lee CJ (2010) Channel-mediated tonic GABA release from glia. *Science* 330: 790–796.
<https://doi.org/10.1126/science.1184334>
 29. Wójtowicz AM, Dvorzhak A, Semtner M, Grantyn R (2013) Reduced tonic inhibition in striatal output neurons from Huntington mice due to loss of astrocytic GABA release through GAT-3. *Front Neural Circuits* 7: 88.
<https://doi.org/10.3389/fncir.2013.00188>
 30. Bickler PE, Buck LT (2007) Hypoxia tolerance in reptiles, amphibians, and fishes: life with variable oxygen availability. *Annu Rev Physiol* 69: 145–170.
<https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.69.031905.162529>
 31. Ramirez J-M, Folkow LP, Blix AS (2007) Hypoxia tolerance in mammals and birds: from the wilderness to the clinic. *Annu Rev Physiol* 69: 113–143.
<https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.69.031905.163111>
 32. Miyashita T, Coates MI, Farrar R, Larson P, Manning PL, Wogelius RA, Currie PJ (2019) Hagfish from the Cretaceous Tethys Sea and a reconciliation of the morphological–molecular conflict in early vertebrate phylogeny. *Proc Natl Acad Sci USA* 116: 2146–2151.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1814794116>
 33. Cox GK, Sandblom E, Richards JG, Farrell AP (2011) Anoxic survival of the Pacific hagfish (*Eptatretus stoutii*). *J Comp Physiol* 181: 361–371.
<https://doi.org/10.1007/s00360-010-0532-4>
 34. Cox GK, Sandblom E, Farrell AP (2010) Cardiac responses to anoxia in the Pacific hagfish, *Eptatretus stoutii*. *J Exp Biol* 213: 3692–3698.
<https://doi.org/10.1242/jeb.046425>
 35. Malte H, Lomholt JP (1998) Ventilation and gas exchange. The biology of hagfishes. Dordrecht: Springer Netherlands. 223–234.
 36. Johansen K, Lenfant C, Hanson D (1973) Gas exchange in the lamprey, *Entosphenus tridentatus*. *Comp Biochem Physiol A Physiol* 44: 107–119.
[https://doi.org/10.1016/0300-9629\(73\)90374-5](https://doi.org/10.1016/0300-9629(73)90374-5)
 37. Rovainen CM (1970) Glucose production by lamprey meninges. *Science* 167: 889–890.
<https://doi.org/10.1126/science.167.3919.889>
 38. Rovainen CM, Lowry OH, Passonneau JV (1969) level of metabolites and production of glucose in the lamprey brain. *J Neurochem* 16: 1451–1458.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1969.tb09897.x>
 39. Osório J, Rétaux S (2008) The lamprey in evolutionary studies. *Dev Genes Evol* 218: 221–235.
<https://doi.org/10.1007/s00427-008-0208-1>
 40. Pombal MA, Alvarez-Otero R, Pérez-Fernández J, Solveira C, Megías M (2011) Development and organization of the lamprey telencephalon with special reference to the GABAergic system. *Front Neuroanat* 5: 20.
<https://doi.org/10.3389/fnana.2011.00020>
 41. Robertson B, Auclair F, Ménard A, Grillner S, Dubuc R (2007) GABA distribution in lamprey is phylogenetically conserved. *J Comp Neurol* 503: 47–63.
<https://doi.org/10.1002/cne.21348>
 42. Barreiro-Iglesias A, Cornide-Petronio ME, Anadón R., Rodicio MC (2009a) Serotonin and GABA are colocalized in restricted groups of neurons in the larval sea lamprey brain: insights into the early evolution of neurotransmitter colocalization in vertebrates. *J Anat* 215: 435–443.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2009.01119.x>
 43. Barreiro-Iglesias A, Villar-Cerviño V, Anadón R, Rodicio MC (2009b) Dopamine and γ -aminobutyric acid are colocalized in restricted groups of neurons in the sea lamprey brain: insights

- into the early evolution of neurotransmitter colocalization in vertebrates. *J Anat* 215: 601–610.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2009.01159.x>
44. Mann E, Enna SJ (1980) Phylogenetic distribution of bicuculline-sensitive γ -amino-butyric acid (GABA) receptor binding. *Brain Res* 184: 367–373.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(80\)90805-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(80)90805-7)
 45. Wise G, Mulvey JM, Renshaw GM (1998) Hypoxia tolerance in the epaulette shark (*Hemiscyllium ocellatum*). *J Exp Zool* 281: 1–5.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-010X\(19980501\)281:1<1::AID-JEZ1>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-010X(19980501)281:1<1::AID-JEZ1>3.0.CO;2-S)
 46. Routley MH, Nilsson GE, Renshaw GM (2002) Exposure to hypoxia primes the respiratory and metabolic responses of the epaulette shark to progressive hypoxia. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 131: 313–321.
[https://doi.org/10.1016/s1095-6433\(01\)00484-6](https://doi.org/10.1016/s1095-6433(01)00484-6)
 47. Renshaw GM, Kerrisk CB, Nilsson GE (2002) The role of adenosine in the anoxic survival of the epaulette shark, *Hemiscyllium ocellatum*. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 131: 133–141.
[https://doi.org/10.1016/s1096-4959\(01\)00484-5](https://doi.org/10.1016/s1096-4959(01)00484-5)
 48. Mulvey JM, Renshaw GMC (2000) Neuronal oxidative hypometabolism in the brainstem of the epaulette shark (*Hemiscyllium ocellatum*) in response to hypoxic pre-conditioning. *Neurosci Lett* 290: 1–4.
[https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(00\)01321-5](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(00)01321-5)
 49. Renshaw GM, Dyson SE (1999) Increased nitric oxide synthase in the vasculature of the epaulette shark brain following hypoxia. *Neuroreport* 10: 1707–1712.
<https://doi.org/10.1097/00001756-199906030-00015>
 50. Söderström V, Renshaw GM, Nilsson GE (1999) Brain blood flow and blood pressure during hypoxia in the epaulette shark *Hemiscyllium ocellatum*, a hypoxia-tolerant elasmobranch. *J Exp Biol* 202: 829–835.
<https://doi.org/10.1242/jeb.202.7.829>
 51. Newby AC (1984) Adenosine and the concept of ‘retaliatory metabolites’. *Trends Biochem Sci* 9: 42–44.
[https://doi.org/10.1016/0968-0004\(84\)90176-2](https://doi.org/10.1016/0968-0004(84)90176-2)
 52. Nilsson GE, Lutz PL (1992) Adenosine release in the anoxic turtle brain: a possible mechanism for anoxic survival. *J Exp Biol* 162: 345–351.
<https://doi.org/10.1242/jeb.162.1.345>
 53. Pérez-Pinzón MA, Nilsson GE, Lutz PL (1993) Relationship between ion gradients and neurotransmitter release in the newborn rat striatum during anoxia. *Brain Res* 602: 228–233.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(93\)90687-i](https://doi.org/10.1016/0006-8993(93)90687-i)
 54. Smeets W, Nieuwenhuys R, Roberts BL (1983) The Central Nervous System of Cartilaginous Fishes. Structure and functional correlations. Berlin-Heidelberg-New York: Springer.
<https://doi.org/10.1007/978-3-642-68923-9>
 55. Renshaw GM, Wise G, Dodd PR (2010) Ecophysiology of neuronal metabolism in transiently oxygen-depleted environments: evidence that GABA is accumulated pre-synaptically in the cerebellum. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 155: 486–492.
<https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2009.10.039>
 56. Hebebrand J, Friedl W, Breidenbach B, Propping P (1987) Phylogenetic comparison of the photoaffinity-labeled benzodiazepine receptor subunits. *J Neurochem* 48: 1103–1108.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1987.tb05633.x>
 57. Nilsson GE (1996) Brain and body oxygen requirements of *Gnathonemus petersii*, a fish with an exceptionally large brain. *J Exp Biol* 199: 603–607.
<https://doi.org/10.1242/jeb.199.3.603>
 58. Hylland P, Nilsson GE, Johansson D (1995) Anoxic brain failure in an ectothermic vertebrate: release of amino acids and K^+ in rainbow trout thalamus. *Am J Physiol* 269: R1077–R1084.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.1995.269.5.R1077>
 59. Shoubridge EA, Hochachka PW (1980) Ethanol: novel end product of vertebrate anaerobic metabolism. *Science* 209: 308–309.
<https://doi.org/10.1126/science.7384807>
 60. Nilsson GE (1988) A comparative study of aldehyde dehydrogenase and alcohol dehydrogenase activities in crucian carp and three other vertebrates: apparent adaptations to ethanol production. *J Comp Physiol* 158: 479–485.
<https://doi.org/10.1007/BF00691145>
 61. Vornanen, M, Stecyk JA, Nilsson GE (2009) The anoxia-tolerant crucian carp (*Carassius carassius* L.). *Fish Physiol* 27: 397–441.
[https://doi.org/10.1016/S1546-5098\(08\)00009-5](https://doi.org/10.1016/S1546-5098(08)00009-5)

62. Morosawa T (2011) Hypoxia tolerance of three native and three alien species of bitterling inhabiting Lake Kasumigaura, Japan. *Environ Biol Fishes* 91: 145–153.
<https://doi.org/10.1007/s10641-011-9767-5>
63. van Waarde A, Van den Thillart G, Verhagen M (1993) Ethanol formation and pH regulation in fish. *Surviving Hypoxia: Mechanisms of Control and Adaptation*. [11] CRC Press. 157–170.
64. Holmqvist BI, Forsell J, Helvik JV (1996) Patterns of embryonic development of the brain and sensory organs studied in three marine teleost species. *Soc Neurosci Abst* 22: 991
65. Kim YJ, Nam RH, Yoo YM, Lee CJ (2004) Identification and functional evidence of GABAergic neurons in parts of the brain of adult zebrafish (*Danio rerio*). *Neurosci Lett* 355: 29–32.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2003.10.024>
66. Doldan MJ, Prego B, Holmqvist BI, de Miguel E (1999) Distribution of GABA-immunolabeling in the early zebrafish (*Danio rerio*) brain. *Eur J Morphol* 37: 126–129.
<https://doi.org/10.1076/ejom.37.2.126.4748>
67. Lauder JM (1993) Neurotransmitters as growth regulatory signals: role of receptors and second messengers. *Trends Neurosci* 16: 233–240.
[https://doi.org/10.1016/0166-2236\(93\)90162-f](https://doi.org/10.1016/0166-2236(93)90162-f)
68. Meier E, Hertz L, Shousboe A (1991) Neurotransmitters as developmental signals. *Neurochem Int* 19: 1–15.
[https://doi.org/10.1016/0197-0186\(91\)90113-R](https://doi.org/10.1016/0197-0186(91)90113-R)
69. Martinoli MG, Dubourg P, Geffard M, Calas A, Kah O (1990) Distribution of GABA-immunoreactive neurons in the forebrain of the goldfish, *Carassius auratus*. *Cell Tissue Res* 260: 77–84. <https://doi.org/10.1007/BF00297492>
70. Hylland P, Nilsson GE (1999) Extracellular levels of amino acid neurotransmitters during anoxia and forced energy deficiency in crucian carp brain. *Brain Res* 823: 49–58.
[https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(99\)01096-3](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)01096-3)
71. Nilsson GE (1990) Long-term anoxia in crucian carp: changes in the levels of amino acid and monoamine neurotransmitters in the brain, catecholamines in chromaffin tissue, and liver glycogen. *J Exp Biol* 150: 295–320.
<https://doi.org/10.1242/jeb.150.1.295>
72. Buck LT, Pamenter ME (2018) The hypoxia-tolerant vertebrate brain: arresting synaptic activity. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 224: 61–70.
<https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2017.11.015>
73. Lutz PL, Nilsson GE (2004) Vertebrate brains at the pilot light. *Resp Physiol Neurobiol* 141: 285–296.
<https://doi.org/10.1016/j.resp.2004.03.013>
74. Lutz PL, Reinert R (1997) Survival of energy failure in the anoxic frog brain: delayed release of glutamate. *J Exp Biol* 200: 2913–2917.
<https://doi.org/10.1242/jeb.200.22.2913>
75. Wegener G, Krause U (1993). Environmental and exercise anaerobiosis in frogs. In *Surviving Hypoxia: Mechanisms of Control and Adaptation*. Boca Raton, FL: CRC Press. 217–236.
76. Hermes-Lima M, Storey KB (1996) Relationship between anoxia exposure and antioxidant status in the frog *Rana pipiens*. *Am J Physiol* 271: R918–R925.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.1996.271.4.R918>
77. Knickerbocker DL, Lutz PL (2001) Slow ATP loss and the defense of ion homeostasis in the anoxic frog brain. *J Exp Biol* 204: 3547–3551.
<https://doi.org/10.1242/jeb.204.20.3547>
78. Siesjö BK (1978) Brain energy metabolism and catecholaminergic activity in hypoxia, hypercapnia and ischemia. *J Neural Transm Suppl* 14: 17–22.
79. Franzoni MF, Morino P (1989) The distribution of GABA-like-immunoreactive neurons in the brain of the newt, *Triturus cristatus carnifex*, and the green frog, *Rana esculenta*. *Cell Tissue Res* 255: 155–166.
<https://doi.org/10.1007/BF00229077>
80. Milton SL, Manuel L, Lutz PL (2003) Slow death in the leopard frog *Rana pipiens*: neurotransmitters and anoxia tolerance. *J Exp Biol* 206: 4021–4028.
<https://doi.org/10.1242/jeb.00647>
81. Saransaari P, Oja SS (1998) Release of endogenous glutamate, aspartate, GABA, and taurine from hippocampal slices from adult and developing mice under cell-damaging conditions. *Neurochem Res* 23: 563–570.
<https://doi.org/10.1023/a:1022494921018>
82. Tritsch NX, Ding JB, Sabatini BL (2012) Dopaminergic neurons inhibit striatal output through non-canonical release of GABA. *Nature* 490: 262–266.
<https://doi.org/10.1038/nature11466>

83. *Jackson DC* (2002) Hibernating without oxygen: physiological adaptations of the painted turtle. *J Physiol* 543: 731–737.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.024729>
84. *Jackson DC, Ultsch GR* (2010) Physiology of hibernation under the ice by turtles and frogs. *J Exp Zool A Ecol Genet Physiol* 313: 311–327.
<https://doi.org/10.1002/jez.603>
85. *Hogg DW, Hawrysh PJ, Buck LT* (2014) Environmental remodelling of GABAergic and glutamatergic neurotransmission: Rise of the anoxia-tolerant turtle brain. *J Therm Biol* 44: 85–92.
<https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2014.01.003>
86. *Reese SA, Jackson DC, Ultsch GR* (2002) The physiology of overwintering in a turtle that occupies multiple habitats, the common snapping turtle (*Chelydra serpentina*). *Physiol Biochem Zool* 75: 432–438.
<https://doi.org/10.1086/342802>
87. *Crocker CE, Ultsch GR, Jackson DC* (1999) The physiology of diving in a north-temperate and three tropical turtle species. *J Comp Physiol B* 169: 249–255.
<https://doi.org/10.1007/s003600050218>
88. *Bennett AF, Ruben JA* (1979) Endothermy and activity in vertebrates. *Science* 206: 649–654.
<https://doi.org/10.1126/science.493968>
89. *Jackson DC* (1968) Metabolic depression and oxygen depletion in the diving turtle. *J Appl Physiol* 24: 503–509.
<https://doi.org/10.1152/jappl.1968.24.4.503>
90. *Buck LT, Land SC, Hochachka PW* (1993) Anoxia-tolerant hepatocytes: model system for study of reversible metabolic suppression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 265: R49–R56.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.1993.265.1.R49>
91. *Jackson DC* (2000) How a turtle's shell helps it survive prolonged anoxic acidosis. *News Physiol Sci* 15: 181–185.
<https://doi.org/10.1152/physiologyonline.2000.15.4.181>
92. *Jackson DC, Ramsey AL, Paulson JM, Crocker CE, Ultsch GR* (2000) Lactic acid buffering by bone and shell in anoxic softshell and painted turtles. *Physiol Biochem Zool* 73: 290–297.
<https://doi.org/10.1086/316754>
93. *Buck LT, Bickler PE* (1995) Role of adenosine in NMDA receptor modulation in the cerebral cortex of an anoxia-tolerant turtle (*Chrysemys picta bellii*). *J Exp Biol* 198: 1621–1628.
<https://doi.org/10.1242/jeb.198.7.1621>
94. *Pék M, Lutz PL* (1997) Role for adenosine in channel arrest in the anoxic turtle brain. *J Exp Biol* 200: 1913–1917.
<https://doi.org/10.1242/jeb.200.13.1913>
95. *Chih CP, Rosenthal M, Sick TJ* (1989) Ion leakage is reduced during anoxia in turtle brain: a potential survival strategy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 257: R1562–R1564.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.1989.257.6.R1562>
96. *Feng ZC, Rosenthal M, Sick TJ* (1988) Suppression of evoked potentials with continued ion transport during anoxia in turtle brain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 255: R478–R484.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.1988.255.3.R478>
97. *Milton SL, Thompson JW, Lutz PL* (2002) Mechanisms for maintaining extracellular glutamate levels in the anoxic turtle striatum. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 282: R1317–R1323.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00484.2001>
98. *Pamenter ME, Hogg DW, Ormond J, Shin DS, Woodin, MA, Buck LT* (2011) Endogenous GABA-AA and GABAB receptor-mediated electrical suppression is critical to neuronal anoxia tolerance. *Proc Natl Acad Sci USA* 108: 1274–11279.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1102429108>
99. *Lutz PL, Leone-Kabler SA* (1995) Upregulation of GABAA receptor during anoxia in the turtle brain. *Am J Physiol* 37: R1332–R1335.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.1995.268.5.R1332>
100. *Madsen JG, Wang T, Beedholm K, Madsen PT* (2013) Detecting spring after a long winter: coma or slow vigilance in cold, hypoxic turtles? *Biol Lett* 9: 20130602.
<https://doi.org/10.1098/rsbl.2013.0602>
101. *Lutz PL, Nilsson GE, Prentice H* (2003) *The Brain Without Oxygen*, 3rd ed. Dordrecht: Kluwer Acad Publ.
102. *Buck LT, Hogg DWR, Rodgers-Garlick C, Pamenter ME* (2012) Oxygen sensitive synaptic neurotransmission in anoxia-tolerant turtle cerebrocortex. *Adv Exp Med Biol* 758: 71–79.
https://doi.org/10.1007/978-94-007-4584-1_10

103. *Blix AS, Berg T* (1974) Arterial hypoxia and the diving responses of ducks. *Acta Physiol Scand* 92: 566–568.
<https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1974.tb05779.x>
104. *Hudson DM, Jones DR* (1986) The Influence of Body Mass on the Endurance to Restrained Submergence in the Pekin Duck. *J Exp Biol* 120: 351–367.
<https://doi.org/10.1242/jeb.120.1.351>
105. *Kooyman GL, Kooyman TG* (1995) Diving behavior of emperor penguins nurturing chicks at Coulman Island, Antarctica. *The Condor* 97: 536–549.
<https://doi.org/10.2307/1369039>
106. *Caputa M, Folkow L, Blix AS* (1998) Rapid brain cooling in diving ducks. *Am J Physiol* 275: R363–R371.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.1998.275.2.R363>
107. *Blix AS, From SH* (1971) Lactate dehydrogenase in diving animals—a comparative study with special reference to the eider (*Somateria mollissima*). *Comp Biochem Physiol B Biochem* 40: 579–584.
[https://doi.org/10.1016/0305-0491\(71\)90132-5](https://doi.org/10.1016/0305-0491(71)90132-5)
108. *Folkow LP, Blix AS* (1999) Diving behaviour of hooded seals (*Cystophora cristata*) in the Greenland and Norwegian Seas. *Polar Biology* 22: 61–74.
109. *Kerem D, Elsnor R* (1973) Cerebral tolerance to asphyxial hypoxia in the harbour seal. *Resp Physiol* 19: 188–200.
[https://doi.org/10.1016/0034-5687\(73\)90077-7](https://doi.org/10.1016/0034-5687(73)90077-7)
110. *Erecinska E, Silver IA* (2001) Tissue oxygen tension and brain sensitivity to hypoxia. *Resp Physiol* 128: 263–276.
[https://doi.org/10.1016/s0034-5687\(01\)00306-1](https://doi.org/10.1016/s0034-5687(01)00306-1)
111. *Оюн НЮ, Коноров ЕА, Артюшин ИВ, Столповский ЮА* (2018) Исследование генетических основ адаптации яка *Bos grunniens* Саяно-Алтайского региона к условиям высокогорья. *Генетика* 54: 70–73. [*Oyun NYu, Konorov EA, Artyushin IV, Stolpovsky Yu A* (2018) Study of the Genetic Bases of the Yak (*Bos grunniens*) Adaptation to the Highlands in Sayan-Altai Region. *Genetics* 54: 70–73. (In Russ)].
<https://doi.org/10.1134/S0016675818130167>
112. *Banchero N, Grover RF, Will JA* (1971) Oxygen transport in the llama (*Lama glama*). *Respir Physiol* 13: 102–115.
[https://doi.org/10.1016/0034-5687\(71\)90067-3](https://doi.org/10.1016/0034-5687(71)90067-3)
113. *Peterson BL, Larson J, Buffenstein R, Park TJ, Fall CP* (2012) Blunted neuronal calcium response to hypoxia in naked mole-rat hippocampus. *PLoS One* 7: e31568.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031568>
114. *Singer D* (1999) Neonatal tolerance to hypoxia: a comparative-physiological approach. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 123: 221–234.
[https://doi.org/10.1016/s1095-6433\(99\)00057-4](https://doi.org/10.1016/s1095-6433(99)00057-4)
115. *Duffy TE, Kohle SJ, Vannucci RC* (1975) Carbohydrate and energy metabolism in perinatal rat brain: relation to survival in anoxia. *J Neurochem* 24: 271–276.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1975.tb11875.x>
116. *Friedman JE, Haddad GG* (1993) Major differences in Ca^{2+} i response to anoxia between neonatal and adult rat CA1 neurons: role of Ca^{2+} o and Na^{+} o. *J Neurosci* 13: 63–72.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.13-01-00063.1993>
117. *Bickler PE, Hansen BM* (1998) Hypoxia-tolerant neonatal CA1 neurons: relationship of survival to evoked glutamate release and glutamate receptor-mediated calcium changes in hippocampal slices. *Brain Res Dev Brain Res* 106: 57–69.
[https://doi.org/10.1016/s0165-3806\(97\)00189-2](https://doi.org/10.1016/s0165-3806(97)00189-2)
118. *Bickler PE, Gallego SM* (1993) Inhibition of brain calcium channels by plasma proteins from anoxic turtles. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 265: R277–R281.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.1993.265.2.R277>
119. *Huerta-Sánchez E, Jin X, Bianba Z, Peter BM, Vinckenbosch N, Liang Y, Nielsen R* (2014) Altitude adaptation in Tibetans caused by introgression of Denisovan-like DNA. *Nature* 512: 194–197.
<https://doi.org/10.1038/nature13408>
120. *Ge RL, Simonson TS, Gordeuk V, Prchal JT, McClain DA* (2015) Metabolic aspects of high-altitude adaptation in Tibetans. *Exp Physiol* 100: 1247–1255.
<https://doi.org/10.1113/EP085292>
121. *Julian CG* (2017) Epigenomics and human adaptation to high altitude. *J Appl Physiol* 123: 1362–1370.
<https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00351.2017>

GABAergic Mechanisms of the Brain Tolerance to Hypoxia in Lower Vertebrates**Е. Е. Kolesnikova****Kovalevsky Institute of Biology of the Southern Seas of RAS, Sevastopol, Russia***e-mail: dr-kolesnikova@mail.ru*

Hypoxic/ischemic brain injuries a major medical challenge. One of the approaches to the development of therapeutic interventions is to establish the pathways of survival for neurons in tolerant to O₂ deficiency vertebrates, which could suggest the ways to mitigate hypoxic catastrophe for separate cells under oxygen starvation. Metabolic depression is considered to be a universal strategy for the survival of hypoxia tolerant animals; however, the details of the mechanism of brain metabolism limitation with a decrease in PO₂ have not hitherto been established. Under oxygen starvation, an increase in the extracellular concentration of inhibitory neurotransmitters can be one of the significant links in the apparatus for suppression of electrical activity, which makes it possible to reduce energy demand. GABA (γ -aminobutyric acid) serves as a universal inhibitory neurotransmitter in the CNS of higher and lower vertebrates, the functioning of which is associated with the metabolism suppression and leveling the consequences of an energy failure. GABA is found in various taxonomic groups of vertebrates. This review considers strategies for GABA involvement in the mechanisms of ensuring a brain tolerance to oxygen starvation in representatives of various taxonomic groups of lower vertebrates (cyclostomes, cartilaginous and bony fish, amphibians, reptiles), which are distinguished by a most pronounced ability to survive under acute and chronic hypoxia/anoxia.

Keywords: GABA, brain, hypoxia, metabolic depression, lower vertebrates