

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE
"BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY"

Індексований у міжнародних наукометричних базах:

Academy (Google Scholar)
Ukrainian Research&Academy Network
(URAN)
Academic Resource Index Research Bib

Index Copernicus International
Scientific Indexing Services
Включений до Ulrichsweb™ Global Serials
Directory

KLINICHNA TA
EKSPERIMENTAL'NA
PATOLOGIYA

CLINICAL & EXPERIMENTAL
PATHOLOGY

На всі статті, опубліковані в журналі «Клінічна та експериментальна патологія»,
встановлюються цифрові ідентифікатори DOI

Т. XIX, №2 (72), 2020

**Щоквартальний український
науково-медичний журнал.
Заснований у квітні 2002 року**

**Свідоцтво про державну реєстрацію
Серія КВ №6032 від 05.04.2002 р.**

Засновник і видавець: Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Головний редактор

С. С. Ткачук

Відповідальний секретар:

О. С. Хухліна

Секретар

Г. М. Лапа

Наукові редактори випуску:

д. мед. н., проф. Ю.Г. Масікевич
д. мед. н., проф. І.Ю. Полянський
д. мед. н., проф. О.В. Цигикало

Редакційна колегія:

Булик Р.Є.
Власик Л.І
Дейнека С.Є.
Денисенко О.І.
Іващук О.І.
Ілащук Т.О.
Колоскова О.К.
Коновчук В.М.
Масікевич Ю.Г.
Пашковський В.М.
Полянський І.Ю.
Сорокман Т.В.
Федів О.І.
Цигикало О.В.

Адреса редакції: 58002, Чернівці, пл. Театральна, 2, видавничий відділ БДМУ
Тел./факс: (0372) 553754. E-mail: tkachuk.svitlana14@bsmu.edu.ua; lapagalina46@gmail.com

Офіційний web-сайт журналу: <http://cep.bsmu.edu.ua>

Електронні копії опублікованих статей передаються до **Національної бібліотеки
ім. В.І. Вернадського** для вільного доступу в режимі on-line

Реферати статей публікуються в "Українському реферативному журналі", серія "Медицина"

Редакційна рада:

проф. А.В. Абрамов (Запоріжжя, Україна); проф. Е.М. Алієва (Баку, Азербайджан); проф. В.В. Братусь (Київ, Україна); проф. І.М. Катеренюк (Кишинів, Республіка Молдова); проф. Ю.М. Колесник (Запоріжжя, Україна); акад. АН ВШ України, проф. С.С. Костишин (Чернівці, Україна); чл.-кор. АМН України, проф. В.А. Міхньов (Київ, Україна); чл.-кор. НАМН України, проф. М.Г. Проданчук (Київ, Україна); акад. АМН, чл.-кор. НАН України, проф. О.Г. Резніков (Київ, Україна); чл.-кор. НАН України, проф. В.Ф. Сагач (Київ, Україна); чл.-кор. НАН України, проф. Р.С. Стойка (Львів, Україна); акад. НАМН, чл.-кор. НАН України, проф. М.Д. Тронько (Київ, Україна); проф. М.Р. Хара (Тернопіль, Україна); проф. В.В. Чоп'як (Львів, Україна); проф. В.О. Шидловський (Тернопіль, Україна); проф. В.О. Шумаков (Київ, Україна).

**Наказом Міністерства освіти і науки України від 11.07.2019 р., № 975
журнал "Клінічна та експериментальна патологія" включено до переліку
наукових фахових видань України, категорія Б**

*Рекомендовано до друку та поширення через Інтернет рішенням Вченої ради вищого
державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний
університет (протокол № 7 від 04.06.2020 р.)*

Матеріали друкуються українською,
російською та англійською мовами

Рукописи рецензуються. Редколегія залишає
за собою право редагування

Передрук можливий за письмової згоди
редколегії

Комп'ютерний набір і верстка –
В.Г. Майданюка
Наукове редагування – редакції

Редагування англійського тексту –
Г.М. Лапи

Коректор – І.В. Зінченко

Група технічно-інформаційного
забезпечення:
І.Б. Горбатюк
Л.І. Сидорчук
В.Д. Сорохан

ISSN 1727-4338

DOI 10.24061/1727-4338. XIX.2.72.2020

© "Клінічна та експериментальна
патологія" (Клін. та експерим. патол.),
2020

© "Клиническая и экспериментальная
патология" (Клин. и эксперим. патол.),
2020

© **Clinical and experimental pathology**
(Clin. and experim. pathol.), 2020
Founded in 2002
Publishing four issues a year

МЕХАНІЗМИ РЕАГУВАННЯ ОРГАНІЗМУ НА ГІПОКСІЮ ЯК УНІВЕРСАЛЬНИЙ АДАПТОГЕННИЙ ЧИННИК. ПОВІДОМЛЕННЯ 2. ГЕНЕТИЧНО-ОПОСЕРЕДКОВАНІ СИСТЕМНІ ТА ТКАНІННІ МЕХАНІЗМИ АДАПТАЦІЇ ДО ГІПОБАРИЧНОЇ ГІПОКСІЇ

О.В. Ясінська

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м.Чернівці

Ключові слова:
гіпоксія, високогір'я,
генетичні особливості,
адаптація.

Клінічна та експериментальна патологія 2020.
Т.19, №2(72). С.106-114.

DOI:10.24061/1727-4338.
XIX.2.72.2020.15

E-mail:
jasinska.olena@bsmu.
edu.ua

Стаття присвячена питанням дослідження генетично-детермінованих механізмів довготривалої адаптації організму людини та тварин до гіпобаричної гіпоксії, зокрема впливу складного комплексу чинників середовища на формування системних структурно-функціональних компенсаторних механізмів реагування організму на екзогенну гіпоксію.

Мета роботи – проаналізувати дані щодо генетично-детермінованих механізмів довготривалої адаптації організму на гіпобаричну гіпоксію залежно від комплексу чинників середовища в сучасній науковій медичній літературі.

Висновки. Проаналізувавши доступні джерела літератури, можна стверджувати, що формування унікальності геномних композицій у представників природних популяцій територіально розмежованих високогірних регіонів світу відбувалося в умовах поєднання природних чинників середовища, де гіпобарична гіпоксія виступала основним адаптогенним чинником, однак механізми компенсації гіпоксичного впливу формувалися за модулюючого впливу тривалості світлового дня, сезонних змін температури та вологості повітря, які зумовлюють наявність популяційних особливостей адаптаційної реакції та впливають на її перебіг.

Накопичені наукові дані щодо біохімічних, фізіологічних, генетичних та епігенетичних механізмів реагування на гіпобаричну гіпоксію частково пояснюють динаміку системних та клітинних реакцій організму на дефіцит кисню, однак необхідні подальші всебічні дослідження сигнальних шляхів та їх регуляції для розробки адекватних методів підвищення опірності організму людини до гіпоксії різного генезу за фізіологічних умов та при патології, що може позитивно вплинути на якість життя людей.

Ключевые слова:
гипоксия, высокогорье,
генетические особен-
ности, адаптация.

Клиническая и экспериментальная патология Т.19, №2 (72).
С.106-114.

МЕХАНИЗМЫ РЕАГИРОВАНИЯ ОРГАНИЗМА НА ГИПОКСИЮ КАК УНИВЕРСАЛЬНЫЙ АДАПТОГЕННЫЙ ФАКТОР. СООБЩЕНИЕ 2. ГЕНЕТИЧЕСКИ-ОПОСРЕДОВАННЫЕ СИСТЕМНЫЕ И ТКАНЕВЫЕ МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ К ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Е.В. Ясинская

Статья посвящена вопросам исследования генетически детерминированных механизмов долговременной адаптации организма человека и животных к гипобарической гипоксии, в частности влияния сложного комплекса факторов среды на формирование системных структурно-функциональных компенсаторных механизмов реагирования организма на экзогенную гипоксию.

Цель работы - проанализировать данные исследований генетически детерминированных механизмов долговременной адаптации организма к гипобарической гипоксии в зависимости от комплекса факторов среды в современной научной медицинской литературе.

Выводы. Проанализировав доступные источники научной литературы, можно утверждать, что формирование уникальности геномных композиций у представителей природных популяций территориально разделенных высокогорных регионов мира происходило в условиях сочетания природных факторов среды, где гипобарическая гипоксия выступала основным адаптогенным фактором, однако механизмы компенсации гипоксического воздействия формировались в присутствии модулирующего влияния продолжительности светового дня, сезонных изменений температуры и влажности воздуха, которые обуславливают наличие популяционных особенностей адаптационной реакции и влияют на ее ход. Накопленные научные данные о биохимических, физиологических, генетических и эпигенетических механизмах реагирования на гипобарическую гипоксию частично объясняют динамику системных и клеточных реакций организма на дефицит кислорода, однако необходимы дальнейшие всесторонние исследования сигнальных путей и их регуляции для разработки адекватных методов повышения сопротивляемости организма человека к гипоксии различного генеза при

физиологических условиях и при патологии, что может положительно повлиять на качество жизни людей.

MECHANISMS OF THE BODY'S RESPONSE TO HYPOXIA AS A UNIVERSAL ADAPTOGENIC FACTOR. MESSAGE 2. GENETICALLY MEDIATED SYSTEMIC AND TISSUE MECHANISMS OF ADAPTATION TO HYPOBARIC HYPOXIA

O.V. Yasinska

The article is devoted to the study of genetically determined mechanisms of long-term adaptation of humans and animals to hypobaric hypoxia, in particular the influence of a complex set of environmental factors on the formation of systemic structural-functional compensatory mechanisms of the body's response to exogenous hypoxia.

Objective - to analyze the data concerning genetically determined mechanisms of long-term adaptation of the organism to hypobaric hypoxia depending on a set of environmental factors in the modern scientific medical literature.

Conclusions. *Having analyzed the available sources of the scientific literature, it can be argued that the formation of the uniqueness of genomic compositions among representatives of natural populations of geographically separated high-mountain regions of the world occurred under the combination of natural environmental factors, where hypobaric hypoxia acted as the main adaptogenic factor; but the mechanisms of compensation for hypoxic effects were formed in the presence of a modulating effect of duration daylight hours, seasonal changes of temperature and humidity, which determine the presence of population-specific features of the adaptive reaction and affect its course. Accumulated scientific data as to biochemical, physiological, genetic and epigenetic mechanisms of response to hypobaric hypoxia partly explain the dynamics of systemic and cellular responses of the body to oxygen deficiency, but further comprehensive studies of signaling pathways and their regulation are needed to develop the adequate methods for human adequacy. under physiological conditions and in pathology, which can positively affect the life quality of people.*

Key words:
hypoxia, highlands, genetic features, adaptation.

Clinical and experimental pathology.
Vol.19, №2 (72).
P.106-114.

Вступ

Розуміння гіпоксії як стану, що виникає внаслідок недостатнього надходження кисню до тканин, зазнало помітної трансформації по своїй суті. Сьогодні не викликає сумнівів, що в організмі існують як природжені, так і набуті протягом життя регуляторні програми, що дозволяють здійснювати як термінові, так і довгострокові компенсаторні корективи, спрямовані на усунення дефіциту кисню [1]. З усіх видів причин екзогенної гіпоксії, високогірна та експериментальна гіпоксії найбільш вивчені, оскільки контрольоване використання гіпоксичних впливів розглядається як перспективний напрямок для запобігання розвитку багатьох захворювань, в яких бере участь так званий гіпоксичний каскад [2]. Високогірна гіпоксія, спричинена низьким барометричним тиском, кидає виклик здатності людей до виживання та репродукції, чинячи постійний селективний тиск на механізми еволюції адаптивних реакцій [3].

У цій частині нашого дослідження узагальнені механізми реагування на гіпобаричну гіпоксію, зокрема популяційна характеристика компенсаторних реакцій транспортних систем кисню, репродуктивні механізми адаптації у представників населення високогірних регіонів та клітинні механізми реакції на експериментальну гіпобаричну гіпоксію, відповідно до сучасних наукових медичних даних та результатів наших власних досліджень.

Мета дослідження

Проаналізувати дані щодо генетично-

детермінованих механізмів довготривалої адаптації організму на гіпобаричну гіпоксію залежно від комплексу чинників середовища в сучасній науковій медичній літературі.

Основна частина

Нестача O₂ створює значний стрес у клітинах аеробних організмів, однак, разом з тим, гіпоксія – це основний фізіологічний стимул, який виникає у відповідь на ріст тканин під час нормального розвитку [3]. За повної відсутності кисню (аноксія) клітини ссавців не здатні генерувати достатньо енергії для виживання, тому механізм детектування зниження рівня кисню (гіпоксії) до досягнення ним критичної точки є визначальним для виживання організму. Тому в умовах гіпоксичних станів клітини активують ряд адаптивних відповідей, щоб забезпечити відповідність постачання O₂ до метаболічних, біоенергетичних та окиснювально-відновних потреб. Клітини тимчасово знижують споживання енергії, виділяють «фактори виживання» та проангіогенні фактори. Ці події координуються різними клітинними шляхами, включаючи як епігенетичні механізми регуляції експресії генів індукованими гіпоксією факторами (HIFs), так і цілий ряд HIF-незалежних механізмів, зокрема, відповідь на незгорнуті білки (англ. unfolded protein response, UPR) [4], активація роз'єднувальних білків (від англ. uncoupling proteins, UCP) [5], mTOR-сигнальний шлях [6], фосфорилування киснечутливого транскрипційного фактору 1 (від англ. Activating transcriptional factor 1, ATF-1) [7]. HIFs, первинно ідентифіковані як

регулятори виділення еритропоєтину [8], сьогодні визнані ключовими модуляторами транскрипційної відповіді на гіпоксичний стрес, включаючи й ті клітинні механізми, які попередньо вважалися HIF-незалежними. Окрім своєї адаптаційної функції у клітинній стрес-реактивності, HIFs відіграють важливу роль у цілому ряді фізіологічних та патологічних процесів [9].

Зниження рівня кисню спостерігається при фізіологічних процесах, таких як розвиток, фізичне навантаження, і таких патологічних ситуаціях, як пухлиногенез та ішемія. Дефіцит O_2 також парадоксально пов'язаний із накопиченням вільних радикалів, які зумовлюють пошкодження білків та ДНК у клітині. Так, відомо, що при старінні ішемія посилює продукцію в комплексі III мітохондрій кардіоміоцитів активних форм кисню (АФК) [5], які, у свою чергу, необхідні для гіпоксичної активації HIF [10].

Високогірна гіпоксія (гіпобарична гіпоксія у високогірних регіонах, розташованих вище 2500 м над рівнем моря) є природним експериментом для дослідження еволюції адаптації та фізіологічних процесів, що надає науковцям природну лабораторію для вивчення фізіологічних та генетичних ефектів низького парціального тиску кисню в людських популяціях. Висотна гіпоксія або знижений рівень кисню, спричинений низьким барометричним тиском, кидає виклик здатності людей жити та розмножуватися. Незважаючи на ці виклики, людське населення тисячоліттями живе на високогір'ї та демонструє унікальні механізми пристосування кровоносної, дихальної систем та крові до життя на великій висоті.

Один із підходів до розуміння того, як життя на високогір'ї вплинуло на метаболізм людини, це пошук специфічних геномних наборів, які можуть бути ознакою природного відбору, у тому числі, пов'язаних із функціонуванням HIF-залежних сигнальних механізмів.

Три найдраматичніші приклади довготривалого проживання на високогір'ї – це популяції, що мешкають на Тибетському плато, Андському Альтиплано та Ефіопському нагір'ї. У мешканців цих регіонів розвинулися унікальні фізіологічні та генетичні адаптаційні механізми. Геномні дослідження виявили ряд генів, які лежать в основі високогірних адаптивних фенотипів, багато з яких є центральними компонентами HIF-залежного сигналіngu [11, 12, 13, 14].

Вивчення популяційного поліморфізму HIFs (Hypoxia-inducible factors) та адаптогенних і патогенних HIF-залежних клітинних механізмів для мешканців різних високогірних регіонів може допомогти встановити захисні фенотипові особливості, що можуть бути розцінені як показники опірності організму до пошкоджувального впливу постійної чи епізодично діючої гіпоксії.

HIFs – це група широко представлених транскрипційних факторів, здатних активувати більше сотні генів, включаючи гени ферментів анаеробного метаболізму глюкози, контролю

внутрішньоклітинного рН, ангиогенезу, еритропоезу, мітогенезу тощо, які збільшують здатність клітини до виживання в умовах гіпоксії. Існують три члени сімейства HIF, названі HIF-1, HIF-2 та HIF-3. HIFs зв'язуються з чутливими до гіпоксії елементами, консенсусними послідовностями у зоні промоторних ділянок генів, активізуючи їх транскрипцію, що дозволяє клітині адаптуватися в гіпоксичному середовищі. Гени, регульовані HIF, включають програмери транспорту глюкози, що дозволяє клітинам ефективно імпортувати глюкозу для продовження генерування АТФ, незважаючи на зменшення доступності поживних речовин, і гени, що реорганізують мікросередовище для доставки кисню, наприклад, фактор росту ендотелію судин, який стимулює ангиогенез [10].

Активність HIF-1 індукується у відповідь на постійну гіпоксію, періодичну гіпоксію, стимуляцію фактора росту та сигналізацію Ca^{2+} . HIF-1 опосередковує адаптивні реакції на гіпоксію, включаючи еритропоез, ангиогенез та метаболічне перепрограмування. У кожному випадку HIF-1 регулює експресію декількох генів, що кодуєть ключові компоненти шляху відповіді. HIF-1 також опосередковує дезадаптивну реакцію на хронічну безперервну та періодичну гіпоксію, яка лежить в основі розвитку легеневої та системної гіпертензії відповідно [3].

HIFs існують у формі облігатних гетеродимерів, що складаються з O_2 -лабільної (чутливої до гіпоксії) α -субодиниці та стабільної β -субодиниці. Ссавці мають три ізоформи HIF α , з яких HIF-1 α та HIF-2 α (також відомий як EPAS1) найбільш структурно схожі та найкраще описані. HIF-3 α (або IPAS) існує у вигляді декількох варіантів сплайсингу, деякі з яких інгібують активність HIF1 α та HIF-2 α домінантно-негативно [15]. Експресія HIF-1 α спостерігається у всіх клітинах, тоді як HIF-2 α і HIF-3 α селективно експресуються в певних тканинах, включаючи клітини судинного ендотелію, пневмоцитах типу II, ниркових інтерстиціальних клітинах, паренхіматозних клітинах печінки та клітинах мієлоїдної лінії [16]. HIF-1 α розглядається також як ключовий фактор міжклітинного сигналіngu, в тому числі для підтримки гомеостазу кишечника та регуляції кишкової мікрофлори [17].

За нормоксії α -субодиниця HIF нестабільна. При нормальній концентрації кисню відбувається гідроксилування амінокислотних залишків проліну молекули HIF-1 α в результаті активності O_2 і / або Fe^{2+} - залежного ферменту пролілгідроксилази (PHD), який є молекулярним сенсором кисню, з подальшою протеасомною деградацією субодиниці [18]. Фермент існує в трьох ізоформах, як і власне HIF. Інгібування ферменту при гіпоксії, або низькомолекулярними інгібіторами, дозволяє стабілізувати транскрипційні фактори і включити програму накопичення білків і ферментів, що сприяють виживанню при нестачі кисню [19]. У стані гіпоксії білкова молекула HIF-1 α не гідроксильється, залишається стабільною і накопичується, HIF α -субодиниці гетеродимеризуються зі стабільною HIF-1 β , або

ARNT субодиницею через свої HLH та PAS-домени. Відомо, що збільшення рівня HIF-1 α призводить до підвищення експресії генів, які забезпечують адаптацію клітини до гіпоксії і стимулюють еритропоез (гени еритропоетину), ангиогенез (ген фактора росту ендотелію судин VEGF), ферменти гліколізу (ген альдолази, лактатдегідрогенази, фосфофруктокінази, піруваткінази тощо.) [20, 21]. Крім того, HIF-1 регулює експресію генів, що беруть участь в обміні заліза, регуляції судинного тону, клітинної проліферації, апоптозу, ліпогенезу, формування каротидних клубочків, розвитку В-лімфоцитів тощо. Важливо зазначити, що HIF-сигналізація здатна регулювати власну активацію за допомогою негативного зворотного зв'язку, індуюючи експресію генів PHD, зокрема пролілгідроксилази 3 (PHD3) [22].

Дослідження епігенетичних змін, пов'язаних з індексом маси тіла (ІМТ), виявило, що підвищення ІМТ у дорослих європейського походження пов'язане з високим рівнем метилювання певних ділянок гена HIF-3 α в клітинах крові та жировій тканині, що призводить до зниження експресії генів, які беруть участь у регулюванні реакції тканин на гіпоксію. Однак відомо, що інгібування експресії генів HIF-3 α призводить до підвищення фізичної витривалості, а інтерференція РНК HIF-3 α та інгібування HIF-пролілгідроксилази захищають кардіоміоцити від пошкодження під час аноксії-реоксигенації через сигнальний шлях HIF [23, 24].

HIF відіграють ключову роль у метаболізмі заліза, регулюючи експресію білків, пов'язаних із засвоєнням, транспортуванням та використанням заліза, таких як двовалентний метало-транспортер 1 (DMT1), феропортин 1 (FPN1), дуоденальний цитохром b (Dcytb) та рецептор трансферину (TfR). Гепцидин та регулюючі білки заліза (IRPs), центральні медіатори системного та внутрішньоклітинного гомеостазу заліза також регулюються HIF [25].

Таким чином, науковцями активно вивчаються генетичні і епігенетичні механізми реалізації гіпоксичного сигналіну як з точки зору фізіологічних механізмів адаптації до дії гіпоксії, як чинника середовища, так і щодо реалізації клітинної реакції на гіпоксію, як пошкоджувального фактора за різних патологічних станів, пов'язаних із порушенням надходження кисню до тканин. Однак природні особливості опірності організму до постійно діючої впродовж усього життя мешканця високогір'я гіпобаричної гіпоксії, які формувалися тисячоліттями, як еволюційний механізм виживання та збереження репродукційного потенціалу давніх високогірних популяцій Землі, дають можливість дослідити унікальні геномні композиції та виявити специфічні для кожного регіону еволюційні стратегії адаптації до гіпоксії.

Тривалі дослідження, проведені в андійських, тибетських та ефіопських високогірних популяціях, демонструють різні, але виразні відмінності транспорту O₂ у постійних мешканців високогір'я від таких у акліматизованих новоприбулих осіб, що дає непрямі докази генетичної адаптації до високогір'я.

Клінічна та експериментальна патологія. 2020. Т.19, №2 (72)

Короткочасна (акліматизаційна) та довгострокова (генетична) реакції на висоту мають часовий градієнт, тобто, спільним є вплив на вміст O₂ у тканинах, однак останні покращують також доставку O₂ та метаболізм у довготривалій перспективі. Відмінності в реагуванні киснетранспортних характеристик мешканців високогір'я в Андах, Тибеті та Ефіопії доводять існування генетичних механізмів адаптації, які зумовлюють кращий розподіл кровотоку до життєво важливих органів та ефективність використання O₂ [26].

Деякі з геномних сигналів, про які повідомлялося щодо тибетців, андійців та ефіопців однакові, а інші видаються унікальними для кожної популяції. Ці геномні відмінності, підтверджені паралельними тривалими фізіологічними дослідженнями, свідчать про те, що різні континентальні популяції, які мешкають на високогір'ї протягом сотень поколінь, виявляють чітку загальну композицію адаптаційних характеристик. Найбільш характерними генетичними «підписами» селекції є геномні сегменти, що містять гени HIF-залежних сигнальних шляхів [13, 26, 27, 28].

Як описано в попередньому повідомленні, члени кількатисячолітніх генерацій мешканців високогір'я мають цілу низку особливостей у системах доставки та засвоєння кисню, які проявляються на пре- та постнатальних етапах, а також певних репродуктивних стратегій, які дозволяють народжувати життєздатне потомство [29].

Адаптаційні виклики виникають на високогір'ї неодноразово протягом усього життя. Близько половини виникають протягом перинатального періоду або від початку гестації до першого тижня післяпологового життя, а решта виникає в підлітковому або дорослому віці. Дослідження однонуклеотидного поліморфізму і секвенування цілого геному показують, що множинні генні ділянки нещодавно піддавалися позитивному відбору в андійців. До них належать гени, що беруть участь у регуляції судинного контролю, метаболічного гомеостазу й еритропоезу. Ідентифіковано тільки один ген, EGLN1, який піддавався природному відбору як у андійців, так і в тибетців. У андійців виявлено кілька інших генів, які свідчать про позитивну селекцію, у тому числі гени, задіяні у вазорегуляції (PRKAA1, NOS2), ангиогенезі (VEGFB, ELTD1), контролі мозкового кровотоку (CBS) і механізмах антиоксидантного захисту (FAM213A). Іншим генам, таким як SENP1, який кодує протеазу, відповідальну за деградацію HIF-1 α , також відводиться роль у підвищенні схильності до хронічної гірської хвороби (ХГХ). Поширеність ХГХ різниться у населення ізольованих високогірних місцевостей. Наприклад, повідомлялося, що ХГХ трапляється у ~ 10% чоловіків Анд, Колорадо та популяції Хань старше 30 років і жінок після менопаузи, тоді як у тибетців трапляється значно рідше, а щодо ефіопців на сьогодні таких повідомлень не було [28].

Генетично зумовленими та унікальними для кожної високогірної популяції є також і особливості вмісту гемоглобіну, при цьому в деяких із них, зокрема

у тибетців, вміст гемоглобіну коливається в межах, характерних для низин, навіть за умов проживання на висотах понад 3500 м над рівнем моря. [13]. Описані контрастні фенотипи, які презентують вищу концентрацію гемоглобіну та насиченість гемоглобіну киснем горян Анд, порівняно з тибетцями на тій же висоті, тоді як ефіопські мешканці високогір'я не відрізняються від рівнинних мешканців за цими двома ознаками. Автори припускають, що еволюційні процеси по-різному діяли на популяції колонізації, викликаючи різні моделі адаптації, оскільки було доведено, що концентрація гемоглобіну генетично-детермінована у резидентів Анд та Тибету, а генетична детермінованість підвищеного насичення гемоглобіну киснем не виявлена в андійців, але доведена для тибетців, де виявлено автосомно-домінантний тип успадкування даної характеристики [27].

Виявлено також, що рівень гемоглобіну залежить від висоти проживання популяції над рівнем моря, тобто інтенсивності гіпобаричної гіпоксії. Так, рівень гемоглобіну у чоловіків популяції Амхара (3202 м над рівнем моря) був суттєво вищим (16,4 г/дл), порівняно з 14,8 г/дл у Аарі (1407 м) та 12,4 г/дл у Хамер (1097 м) [13].

Три гени були ідентифіковані як причетні до адаптації до високогір'я в тибетських популяціях: EPAS1, EGLN1 та PPARA [11]. EGLN1 також був описаний як кандидат-мішень селекції в андійській популяції. Цікаво, що усі ці три гени-кандидати беруть участь у каскаді шляхів HIF-1, який активується у відповідь на гіпоксичні умови навколишнього середовища та регулює гомеостаз кисню в людини та інших ссавців.

Scheinfeldt та ін. (2012) визначили кілька додаткових генів-кандидатів для участі у висотній адаптації в Амхара, два з яких також відіграють роль у шляху HIF-1. Цей аналіз дав декілька кандидатів для участі у висотній фізіології, включаючи CBARA1, VAV3, ARNT2 та THRБ, три з яких раніше не були залучені до широкомасштабних геномних досліджень [13]. CBARA1 є потенційним кандидатом на участь у сигнальному шляху, яким HIF-1 регулює мітохондріальний метаболізм, та відіграє вирішальну роль у відповіді на гіпоксичні умови. VAV3 регулює активність гуанозинтрифосфатази *in vitro* та бере участь в ангиогенезі *in vivo*. Крім того, гіпоксія викликає ангиогенез у дорослому віці, і цей процес значною мірою ініціюється HIF-1. ARNT2 і THRБ містять варіації, пов'язані з рівнем гемоглобіну, беруть участь у каскаді шляху HIF-1. THRБ експресується в клітинах печінки, де показано, що він утворює гетеродимер з ретиноїд-рецептором (RXR), необхідним для експресії HIF. Такий механізм дозволяє на пренатальному етапі регулювати еритропоез, сприяючи виживанню потомства. HIF-1 α та ARNT2 (він же HIF-1 β) утворюють гетеродимер, який наявний у більшості клітин, і відіграє загальну роль у відповіді на гіпоксію. Крім того, EPAS1 (він же HIF-2 α , який має високозахиснені функціональні домени з HIF-1 α) та ARNT2 утворюють гетеродимер, який експресується у легенях плода, забезпечуючи

формування умов для постнатального гіпоксичного регулювання альвеоло-артеріального співвідношення [13]. Серед усіх досліджених комбінацій генів-кандидатів на селекцію, експресія яких регулюється HIF-залежними механізмами, виявлені лише окремі, притаманні усім трьом популяціям (EGLN1, EDNRA, NOS1), тоді як інші можуть бути спільними лише для двох із досліджених популяцій, а більшість є унікальними для кожного високогірного регіону [30].

Така мінливість доводить, що гіпобарична гіпоксія, хоч і є постійним адаптогенним чинником на високогір'ї, однак діє на тлі інших важливих умов середовища та популяційних особливостей, що впливають на перебіг адаптаційних змін. Так, усі три найбільш досліджені високогірні регіони різняться за географічним положенням, висотою над рівнем моря, кліматичними умовами, тривалістю та стабільністю фотоперіоду, а популяції відрізняються за терміном заселення регіону та постійністю проживання на високогірній території.

Численними клініко-експериментальними та польовими дослідженнями доведено, що системні, органні та клітинні механізми реагування на гіпобаричну гіпоксію суттєво залежать як від її інтенсивності, так і супроводжуючих обстановочних та середовищних чинників, загальних кліматичних умов, вихідного стану організму в цілому та стресостійкості, зокрема [1, 31]. Важливу роль у формуванні індивідуальної стратегії системних реакцій організму на гіпоксію відіграють параметри гіпоксичного впливу, наявність слідових ефектів від попередньої адаптації до цього чинника, діапазон функціональних резервів фізіологічних систем, генетична чутливість та стійкість до гіпоксії.

Оскільки гіпоксія, як чинник зовнішнього середовища, спричиняє як неспецифічний стресовий вплив, так і виступає в ролі специфічного адаптогена, особливе місце в реагуванні на гіпоксію відводиться гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковій осі, як показано в наших дослідженнях [32, 33]. Зокрема, виявлено суттєве зростання рівня кортикостероїдів у експериментах з поєднаною дією гіпобаричної гіпоксії та зміненої тривалості фотоперіоду. У шурів, яким проводили сеанси гіпобаричної гіпоксії на тлі природного освітлення, вміст глюкокортикоїдів у крові був на 27,1% вищим, а при поєднанні гіпоксії та постійного освітлення – на 46,9% вищим, ніж вміст гормонів у крові інтактних тварин. В останньому випадку відносна маса надниркових залоз виявилась на 8,6% нижчою, ніж за природного освітлення, та на 10,5% нижчою, ніж за ізольованого застосування постійного освітлення. Такі зміни можуть свідчити про тенденцію до виснаження функціональних ресурсів надниркових залоз за поєднаного застосування гіпоксії та постійного освітлення, як потужних стресогенних чинників.

Протилежні зміни фоторежиму викликали подібну за напрямком і значенням зміну функціональної активності пучкової зони надниркових залоз: у самців, які утримувалися за постійної темряви, вміст глюкокортикоїдів був у 1,89 раза вищим, ніж їх вміст у крові інтактних тварин. На тлі

постійної темряви гіпоксія призвела до зростання глюкокортикоїдопродукуючої функції надниркових залоз. Вміст глюкокортикоїдів у крові статевозрілих самців-щурів, за поєднаної дії гіпоксії та постійної темряви, був у 2,4 раза вищим, ніж вміст гормонів у крові інтактних тварин. Це найвищий показник вмісту глюкокортикоїдів у крові статевозрілих самців серед усіх дослідних серій. Відсутність суттєвих відмінностей відносно маси надниркових залоз за цих умов від такої у контрольних тварин може свідчити про великі функціональні резерви залози [33].

Надлишок глюкокортикоїдів може призводити до порушення регулювання HIF-залежних сигнальних механізмів та посилення апоптозу за рахунок зниження сигнальної функції mTOR [34]. Доведена взаємна залежність активності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі та реалізації HIF-залежних сигнальних механізмів. За стимульованої HIF-сигналізації чутливість глюкокортикоїдних рецепторів та рівень ендogenous кортизолу пригнічуються. Крім того, незважаючи на низьку активність HIF при нормоксії, накопичення HIF-1 α знижує як активність, так і вміст гормонів. Показано, що як глюкокортикоїдні, так і мінералокортикоїдні рецептори відіграють ключову роль у посиленні HIF-залежного сигналіну, а глюкокортикоїди сприяють передачі сигналів HIF декількома різними шляхами [35].

Подальше вивчення генетично-детермінованих системних та тканинних механізмів адаптації до гіпоксії відкриває перспективи розробки методів підвищення адаптаційного потенціалу організму людини за умов гіпоксичних станів.

Висновки

1. Проаналізувавши доступні джерела літератури, можна стверджувати, що формування унікальності геномних композицій у представників природних популяцій територіально розмежованих високогірних регіонів світу відбувалося в умовах поєднання природних чинників середовища, де гіпобарична гіпоксія виступала основним адаптогенним чинником, однак механізми компенсації гіпоксичного впливу формувалися за модулюючого впливу тривалості світлового дня, сезонних змін температури та вологості повітря, які зумовлюють наявність популяційних особливостей адаптаційної реакції та впливають на її перебіг.

2. Накопичені наукові дані щодо біохімічних, фізіологічних, генетичних та епігенетичних механізмів реагування на гіпобаричну гіпоксію частково пояснюють динаміку системних та клітинних реакцій організму на дефіцит кисню, однак необхідні подальші всебічні дослідження сигнальних шляхів та їх регуляції для розробки адекватних методів підвищення опірності організму людини до гіпоксії різного генезу за фізіологічних умов та при патології, що може позитивно вплинути на якість життя людей.

Список літератури

1. Шевченко ЮЛ, редактор. Гіпоксія. Адаптація, патогенез, клініка. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб; 2000. 383 с.
2. Moore LG. Measuring high-altitude adaptation. *J Appl Physiol* (1985). 2017;123(5):1371-85. doi: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00321.2017>
3. Semenza GL. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Physiology* (Bethesda). 2009;24(2):97-106. doi: 10.1152/physiol.00045.2008
4. Ron D, Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(7):519-29. doi: 10.1038/nrm2199
5. Гошовська ЮВ. Участь мітохондріальних роз'єднувальних білків в механізмах захисту міокарда від окисного стресу. *Фізіологічний журнал*. 2015;61(1):91-101. doi: <https://doi.org/10.15407/fz61.01.091>
6. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell*. 2012;149(2):274-93. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.017
7. Lu Z, Sack MN. ATF-1 is a hypoxia-responsive transcriptional activator of skeletal muscle mitochondrial uncoupling protein 3. *J Biol Chem*. 2008;283(34):23410-8. doi: 10.1074/jbc.M801236200
8. Лановенко ІІ, Гащук ГП, Захаренко ОС, Березюк ОМ. Зміни і взаємодія еритропоєтину і кисневотранспортної функції крові при гіпоксії різного генезу. *Доповіді Національної академії наук України*. 2018;5:91-9. doi: <https://doi.org/10.15407/dopovidi2018.05.091>
9. Majmundar AJ, Wong WJ, Simon MC. Hypoxia-inducible factors and the response to hypoxic stress. *Mol Cell*. 2010;40(2):294-309. doi: 10.1016/j.molcel.2010.09.022
10. Klimova T, Chandel NS. Mitochondrial complex III regulates hypoxic activation of HIF. *Cell Death Differ*. 2008;15(4):660-6. doi: 10.1038/sj.cdd.4402307
11. Bigham AW, Julian CG, Wilson MJ, Vargas E, Browne VA, Shriver MD, et al. Maternal PRKAA1 and EDNRA genotypes are associated with birth weight, and PRKAA1 with uterine artery diameter and metabolic homeostasis at high altitude. *Physiol Genomics*. 2014;46(18):687-97. doi: 10.1152/physiolgenomics.00063.2014
12. Ge RL, Simonson TS, Cooksey RC, Tanna U, Qin G, Huff CD, et al. Metabolic insight into mechanisms of high-altitude adaptation in Tibetans. *Mol Genet Metab*. 2012;106(2):244-7. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.03.003
13. Scheinfeldt LB, Soi S, Thompson S, Ranciaro A, Woldemeskel D, Beggs W, et al. Genetic adaptation to high altitude in the Ethiopian highlands. *Genome Biol* [Internet]. 2012[cited 2020 Jul 14];13(1):R1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3334582/pdf/gb-2012-13-1-r1.pdf> doi: 10.1186/gb-2012-13-1-r1
14. Tripathy V, Gupta R. Birth weight among Tibetans at different altitudes in India: Are Tibetans better protected from IUGR? *Am J Hum Biol*. 2005;17(4):442-50. doi: 10.1002/ajhb.20400
15. Kaelin WG Jr, Ratcliffe PJ. Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway. *Mol Cell*. 2008;30(4):393-402. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2008.04.009>
16. Bertout JA, Patel SA, Simon MC. The impact of O₂ availability on human cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(12):967-75 doi: 10.1038/nrc2540
17. Kumar T, Pandey R, Chauhan NS. Hypoxia Inducible Factor-1 α : The Curator of Gut Homeostasis. *Front Cell Infect Microbiol*

- Actions [Internet]. 2020[cited 2020 Jul 15];10:227. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7242652/pdf/fcimb-10-00227.pdf> doi: 10.3389/fcimb.2020.00227
18. Myllyharju J, Koivunen P Hypoxia-inducible factor prolyl 4-hydroxylases: common and specific roles. *Biol Chem.* 2013;394(4):435–48. doi: <https://doi.org/10.1515/hsz-2012-0328>
 19. Smirnova NA, Hushpulia DM, Speer RE, Gaisina IN, Ratan RR, Gazaryan IG. Catalytic mechanism and substrate specificity of hif prolyl hydroxylases. *Biochemistry (Moscow)*. 2012;77(10):1108–19. doi: [10.1134/S0006297912100033](https://doi.org/10.1134/S0006297912100033)
 20. Новиков ВЕ, Левченкова ОС. Гипоксией индуцированный фактор (HIF-1 α) как мишень фармакологического воздействия. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2013;11(2):8–16.
 21. Новиков ВЕ, Левченкова ОС, Климкина ЕИ, Кулагин КН. Потенцирование антигипоксантами эффекта гипоксического preconditionирования. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2019;17(1):37–44. doi: <https://doi.org/10.7816/RCF17137-44>
 22. Новиков ВЕ, Левченкова ОС, Пожилова ЕВ. Preconditionирование как способ метаболической адаптации организма к состояниям гипоксии и ишемии. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2018;17(1):69–79.
 23. Drevytska T, Gavenskukas B, Drozdovska S, Nosar V, Dosenko V, Mankovska I. HIF-3 α mRNA expression changes in different tissues and their role in adaptation to intermittent hypoxia and physical exercise. *Pathophysiology.* 2012;19(3):205–14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2012.06.002>
 24. Drevytska T, Gonchar E, Okhai I, Lynnyk O, Mankovska I, Kliensky D, et al. The protective effect of Hif3 α RNA interference and HIF-prolyl hydroxylase inhibition on cardiomyocytes under anoxia-reoxygenation. *Life Sciences.* 2018;202:131–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.04.021>
 25. Renassiaa C, Peyssonnaud C. New insights into the links between hypoxia and iron homeostasis. *Curr Opin Hematol.* 2019;26(3):125–30. doi: [10.1097/MOH.0000000000000494](https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000494)
 26. Simonson TS. Altitude Adaptation: A Glimpse Through Various Lenses. *High Alt Med Biol.* 2015;16(2):125–37. doi: [10.1089/ham.2015.0033](https://doi.org/10.1089/ham.2015.0033)
 27. Beall CM, Song K, Elston RC, Goldstein MC. Higher offspring survival among Tibetan women with high oxygen saturation genotypes residing at 4,000 m. *PNAS.* 2004;101(39):14300–4. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0405949101>
 28. Julian CG, Moore L. Human Genetic Adaptation to High Altitude: Evidence from the Andes. *Genes (Basel)* [Internet]. 2019[cited 2020 Jul 12];10(2):150. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6410003/pdf/genes-10-00150.pdf> doi: [10.3390/genes10020150](https://doi.org/10.3390/genes10020150)
 29. Ясінська ОВ. Механізми реагування організму на гіпоксію як універсальний адаптогенний чинник. *Повідомлення 1. Популяційні особливості реагування на гіпобаричну гіпоксію у мешканців високогірних регіонів. Клінічна та експериментальна патологія.* 2019;18(4):127–31. doi: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVIII.4.70.2019.21>
 30. Bigham AW. Genetics of Human Origin and Evolution: High-Altitude Adaptations. *Curr Opin Genet Dev.* 2016;41:8–13. doi: [10.1016/j.gde.2016.06.018](https://doi.org/10.1016/j.gde.2016.06.018)
 31. Yasinska OV. Sex related peculiarities of the adrenal tissue response on the hypobaric hypoxia at the altered duration of photoperiod in immature rats. *Клінічна та експериментальна патологія.* 2016;15(1):168–71. doi: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XV.1.55.2016.37>
 32. Ходоровський ГІ, Дмитренко РР, Ясінська ОВ, Довгопола ТС. Роль і місце тканин ясен у гормональній системі організму. *Фізіологічний журнал.* 2018;64(5):93–9. doi: <https://doi.org/10.15407/fz64.05.093>
 33. Ясінська ОВ. Особливості фотоперіодичних змін прооксидантних процесів, антиоксидантної системи та надниркових залоз за умов екзогенної гіпоксії [автореферат]. *Вінниця; 2006.* 21 с.
 34. Liao Y, Su R, Zhang P, Yuan B, Li L. Cortisol inhibits mTOR signaling in avascular necrosis of the femoral head. *J Orthop Surg Res* [Internet]. 2017[cited 2020 Jul 12];12:154. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5648506/pdf/13018_2017_Article_656.pdf doi: [10.1186/s13018-017-0656-2](https://doi.org/10.1186/s13018-017-0656-2)
 35. Marchi D, Santhakumar K, Markham E, Li N, Storbeck K-H, Krone N, et al. Bidirectional crosstalk between Hypoxia-Inducible Factor and glucocorticoid signalling in zebrafish larvae. *PLoS Genet* [Internet]. 2020[cited 2020 Jul 14];16(5):e1008757. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7237044/pdf/pgen.1008757.pdf> doi: [10.1371/journal.pgen.1008757](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008757)

References

1. Shevchenko YuL, redaktor. *Gipoksiya. Adaptatsiya, patogenez, klinika* [Hypoxia. Adaptation, pathogenesis, clinic]. Sankt-Peterburg: ELBI-SPb; 2000. 383 p. (in Russian)
2. Moore LG. Measuring high-altitude adaptation. *J Appl Physiol* (1985). 2017;123(5):1371–85. doi: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00321.2017>
3. Semenza GL. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Physiology (Bethesda)*. 2009;24(2):97–106. doi: [10.1152/physiol.00045.2008](https://doi.org/10.1152/physiol.00045.2008)
4. Ron D, Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8(7):519–29. doi: [10.1038/nrm2199](https://doi.org/10.1038/nrm2199)
5. Hoshovs'ka IuV. Uchast' mitokhondrial'nykh roz'iednival'nykh bilkiv v mekhanizmakh zakhystu miokarda vid oksysoho stresu [The role of uncoupling proteins in mechanisms of protection from oxidative stress]. *Fiziologichnyi Zhurnal.* 2015;61(1):91–101. doi: <https://doi.org/10.15407/fz61.01.091> (in Ukrainian)
6. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell.* 2012;149(2):274–93. doi: [10.1016/j.cell.2012.03.017](https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.017)
7. Lu Z, Sack MN. ATF-1 is a hypoxia-responsive transcriptional activator of skeletal muscle mitochondrial uncoupling protein 3. *J Biol Chem.* 2008;283(34):23410–8. doi: [10.1074/jbc.M801236200](https://doi.org/10.1074/jbc.M801236200)
8. Lanovenko II, Gaschuk AP, Zakcharenko AS, Berezyuk OM. Zminy i vzaiemodiiia erytropoetynu i kysnevotransportnoi funktsii krovi pry hipoksii riznoho genezu [Changes and interaction of erythropoietin and oxygen blood transport function in hypoxia of different geneses]. *Dopovidi Natsional'noi akademii nauk Ukrainy.* 2018;5:91–9. doi: <https://doi.org/10.15407/dopovidi2018.05.091> (in Ukrainian)
9. Majmundar AJ, Wong WJ, Simon MC. Hypoxia-inducible factors and the response to hypoxic stress. *Mol Cell.* 2010;40(2):294–309. doi: [10.1016/j.molcel.2010.09.022](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.09.022)
10. Klimova T, Chandel NS. Mitochondrial complex III regulates hypoxic activation of HIF. *Cell Death Differ.* 2008;15(4):660–6. doi: [10.1038/sj.cdd.4402307](https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4402307)
11. Bigham AW, Julian CG, Wilson MJ, Vargas E, Browne VA, Shriver MD, et al. Maternal PRKAA1 and EDNRA genotypes are associated with birth weight, and PRKAA1 with uterine artery diameter and metabolic homeostasis at high altitude. *Клінічна та експериментальна патологія.* 2020. Т.19, №2 (72)

- Physiol Genomics. 2014;46(18):687-97. doi: 10.1152/physiolgenomics.00063.2014
12. Ge RL, Simonson TS, Cooksey RC, Tanna U, Qin G, Huff CD, et al. Metabolic insight into mechanisms of high-altitude adaptation in Tibetans. *Mol Genet Metab*. 2012;106(2):244-7. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.03.003
 13. Scheinfeldt LB, Soi S, Thompson S, Ranciaro A, Woldemeskel D, Beggs W, et al. Genetic adaptation to high altitude in the Ethiopian highlands. *Genome Biol* [Internet]. 2012[cited 2020 Jul 14];13(1):R1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3334582/pdf/gb-2012-13-1-r1.pdf> doi: 10.1186/gb-2012-13-1-r1
 14. Tripathy V, Gupta R. Birth weight among Tibetans at different altitudes in India: Are Tibetans better protected from IUGR? *Am J Hum Biol*. 2005;17(4):442-50. doi: 10.1002/ajhb.20400
 15. Kaelin WG Jr, Ratcliffe PJ. Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway. *Mol Cell*. 2008;30(4):393-402. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2008.04.009>
 16. Bertout JA, Patel SA, Simon MC. The impact of O₂ availability on human cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(12):967-75 doi: 10.1038/nrc2540
 17. Kumar T, Pandey R, Chauhan NS. Hypoxia Inducible Factor-1 α : The Curator of Gut Homeostasis. *Front Cell Infect Microbiol Actions* [Internet]. 2020[cited 2020 Jul 15];10:227. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7242652/pdf/fcimb-10-00227.pdf> doi: 10.3389/fcimb.2020.00227
 18. Myllyharju J, Koivunen P Hypoxia-inducible factor prolyl 4-hydroxylases: common and specific roles. *Biol Chem*. 2013;394(4):435-48. doi: <https://doi.org/10.1515/hsz-2012-0328>
 19. Smirnova NA, Hushpalian DM, Speer RE, Gaisina IN, Ratan RR, Gazaryan IG. Catalytic mechanism and substrate specificity of hif prolyl hydroxylases. *Biochemistry (Moscow)*. 2012;77(10):1108-19. doi: 10.1134/S0006297912100033
 20. Novikov VYe, Levchenkova OS. Gipoksiy indutsirovanny faktor (HIF-1 α) kak mishen' farmakologicheskogo vozdeystviya [Hypoxia-inducible factor as a pharmacological target]. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2013;11(2):8-16. (in Russian)
 21. Novikov VE, Levchenkova OS, Klimkina EI, Kulagin KN. Potentsirovanie antigipoksantami efekta gipoksicheskogo prekonditsionirovaniya [Potentiation of the hypoxic preconditioning effect by antihypoxants]. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(1):37-44. doi: <https://doi.org/10.7816/RCF17137-44> (in Russian)
 22. Novikov VE, Levchenkova OS, Pozhilova EV. Prekonditsionirovanie kak sposob metabolicheskoy adaptatsii organizma k sostoyaniyam gipoksii i ishemii [Preconditioning as a method of metabolic adaptation to hypoxia and ischemia]. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. 2018;17(1):69-79. (in Russian)
 23. Drevytska T, Gavenauskas B, Drozdovska S, Nosar V, Dosenko V, Mankovska I. HIF-3 α mRNA expression changes in different tissues and their role in adaptation to intermittent hypoxia and physical exercise. *Pathophysiology*. 2012;19(3):205-14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2012.06.002>
 24. Drevytska T, Gonchar E, Okhai I, Lynnyk O, Mankovska I, Klionsky D, et al. The protective effect of Hif3 α RNA interference and HIF-prolyl hydroxylase inhibition on cardiomyocytes under anoxia-reoxygenation. *Life Sciences*. 2018;202:131-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.04.021>
 25. Renassiaa C, Peyssonnaux C. New insights into the links between hypoxia and iron homeostasis. *Curr Opin Hematol*. 2019;26(3):125-30. doi: 10.1097/MOH.0000000000000494
 26. Simonson TS. Altitude Adaptation: A Glimpse Through Various Lenses. *High Alt Med Biol*. 2015;16(2):125-37. doi: 10.1089/ham.2015.0033
 27. Beall CM, Song K, Elston RC, Goldstein MC. Higher offspring survival among Tibetan women with high oxygen saturation genotypes residing at 4,000 m. *PNAS*. 2004;101(39):14300-4. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0405949101>
 28. Julian CG, Moore L. Human Genetic Adaptation to High Altitude: Evidence from the Andes. *Genes (Basel)* [Internet]. 2019[cited 2020 Jul 12];10(2):150. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6410003/pdf/genes-10-00150.pdf> doi: 10.3390/genes10020150
 29. Yasinska OV. Mekhanizmy reahuvannia orhanizmu na hipoksiiu yak universal'nyi adaptovennyi chynnyk. Povidomlennia I. Populiatsiini osoblyvosti reahuvannia na hipobarychnu hipoksiiu u meshkantsiv vysokohirnykh rehioniv [The mechanisms of the body response to hypoxia as universal adaptogenic factor. message 1. population peculiarities of responding to hypobaric hypoxia in habitants of highland regions]. *Clinical & experimental pathology*. 2019;18(4):127-31. doi: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVIII.4.70.2019.21> (in Ukrainian)
 30. Bigham AW. Genetics of Human Origin and Evolution: High-Altitude Adaptations. *Curr Opin Genet Dev*. 2016;41:8-13. doi: 10.1016/j.gde.2016.06.018
 31. Yasinska OV. Sex related peculiarities of the adrenal tissue response on the hypobaric hypoxia at the altered duration of photoperiod in immature rats. *Clinical & experimental pathology*. 2016;15(1):168-71. doi: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XV.1.55.2016.37>
 32. Khodorovskiy GI, Dmitrenko RR, Yasinska OV, Dovgopola TS. Rol' i mistse tkanyu yasen u hormonal'nii systemi orhanizmu [The role of gingival tissues in the body's hormonal system]. *Fiziologichnyi Zhurnal*. 2018;64(5):93-9. doi: <https://doi.org/10.15407/fz64.05.093> (in Ukrainian)
 33. Yasins'ka OV. Osoblyvosti fotoperiodychnykh zmin prooksydantnykh protsesiv, antyoksydantnoi systemy ta nadnyrkovykh zaloz za umov ekzohennoi hipoksii [Features of photoperiodic changes of prooxidant processes, antioxidant system and adrenal glands under conditions of exogenous hypoxia] [avtoreferat]. *Vinnytsia*; 2006. 21 p. (in Ukrainian)
 34. Liao Y, Su R, Zhang P, Yuan B, Li L. Cortisol inhibits mTOR signaling in avascular necrosis of the femoral head. *J Orthop Surg Res* [Internet]. 2017[cited 2020 Jul 12];12:154. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5648506/pdf/13018_2017_Article_656.pdf doi: 10.1186/s13018-017-0656-2
 35. Marchi D, Santhakumar K, Markham E, Li N, Storbeck K-H, Krone N, et al. Bidirectional crosstalk between Hypoxia-Inducible Factor and glucocorticoid signalling in zebrafish larvae. *PLoS Genet* [Internet]. 2020[cited 2020 Jul 14];16(5):e1008757. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7237044/pdf/pgen.1008757.pdf> doi: 10.1371/journal.pgen.1008757

Відомості про авторів:

Ясінська О.В. - доцент кафедри фізіології ім. Я.Д. Кіршенблата ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Ясинская Е.В. - доцент кафедры физиологии им. Я.Д. Киршенבלата ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы, Украина.

Information about authors:

Yasinska O.V. - PhD, associate professor, Department of physiology named by Ya.D. Kirshenblat of Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi.

Стаття надійшла до редакції 6.05.2020

Рецензент – проф. Заморський І.І.

© О.В. Ясінська, 2020

