

Т.В. Серебровська, О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, Е.О. Асанов, В.О. Іщук,
Є.В. Моїсеєнко, Т.І. Древицька, І.М. Маньковська

Індивідуальні особливості адаптації людини до періодичної гіпоксії: пошук можливих генетичних механізмів

Известно, что функционирование организма человека осуществляется в широких диапазонах индивидуальных реакций. Такая индивидуальная вариабельность популяции обеспечивает пластичность и высокую адаптивность в изменяющихся условиях среды. Одним из методов повышения защитных сил организма считается адаптация к периодической гипоксии. Благодаря периодам реоксигенации, последняя вызывает активацию продукции свободнорадикальных процессов, что в свою очередь активировывает специфические стресс-стимулированные редоксчувствительные сигнальные пути. Одним из основных сигнальных путей такого типа на сегодня считают кислородчувствительный протеиновый комплекс, обладающий транскрипционной активностью – гипоксия–индуцибельный фактор (HIF). Недавно был описан аллельный полиморфизм кислородзависимого домена деградации гена HIF-1 α . Он состоит в замене цитозина на тимин в 1772-м положении (C¹⁷⁷²→T) и, по некоторым данным, может иметь значение в кислородной регуляции белка HIF-1 α . С помощью полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом мы исследовали аллельный полиморфизм гена HIF-1 α в 12-м экзоне у людей, проходивших двухнедельный курс тренировок периодической гипоксией (метод возвратного дыхания с поглощением CO₂, 5-минутные сеансы с такими же периодами отдыха, 3 раза в день). В ответ на курс периодической гипоксии регистрировался широкий спектр индивидуальных реакций. Люди с более высоким исходным вентиляторным ответом на гипоксию характеризовались увеличенным минутным объемом дыхания ($r = 0,61$), повышенной частотой пульса ($r = 0,52$), более высоким потреблением кислорода ($r = 0,56$). Вместе с тем установить возможную роль аллельного полиморфизма C/T гена HIF-1 α в 12-м экзоне в межиндивидуальной вариабельности реакций на периодическую гипоксию не удалось: все 26 обследованных имели одинаковый генотип C/C. Поскольку активность гена HIF-1 α регулируется множественными факторами, последующее изучение полиморфизма и мутаций в других экзонах этого гена может пролить свет на механизмы индивидуальных отличий в реакциях на гипоксию.

ВСТУП

Відомо, що функціонування організму людини відбувається в широких діапазонах індивідуальних реакцій. Така міжіндивідуальна варіабельність популяції опосередковує пластичність і високу адаптивність [2]. Знання індивідуальних особливостей адаптивних відповідей організму людини на зміни зовнішнього та внутрішнього середо-

вища може знизити ризик багатьох захворювань, допомогти в виборі індивідуальних режимів лікування, в професійному відборі тощо.

Одним із методів підвищення захисних сил організму людини вважається адаптація до інтервального гіпоксичного тренування (ІГТ). У відповідь на короткі гіпоксичні подразнення підвищується вентиляція легень, кров'яний тиск, симпатична нервова

активність [3, 8, 14, 15, 21, 34, 39]. Завдяки періодам реоксигенації, ІГТ викликає збільшення продукції вільнорадикальних процесів, що в свою чергу активує специфічні стресстимульовані редоксчутливі сигнальні шляхи, тим самим стимулюючи як ушкоджувальні, так і захисні процеси [29]. Одним із основних сигнальних шляхів такого типу нині вважають HIF (від англ. – *hypoxia-inducible factor*) – киснечутливий протеїновий комплекс, що виявляє транскрипційну активність переважно за умов гіпоксії. Він активується у фізіологічно важливих місцях регуляції кисневих шляхів, забезпечуючи швидкі й адекватні відповіді на гіпоксичний стрес, включає гени, що регулюють процеси ангіогенезу, вазомоторний контроль, енергетичний метаболізм, еритропоез та апоптоз [25, 32]. Поряд з такими, нещодавно відкритими транскрипційними чинниками, чутливими до гіпоксії, як металотранскрипційний фактор (MTF-1), ядерний фактор NF- κ B, c-Fos і c-Jun тощо, HIF вважається провідним транскрипційним регулятором генів ссавців, відповідальних за реакцію на нестачу кисню. Дослідження мишей, гетерозиготних за нокаутним алелем у локусі, що кодує субодиниці HIF-1 α , показало, що ці білки потрібні для численних фізіологічних реакцій на хронічну гіпоксію, включаючи еритроцитоз та оновлення легеневого судинного русла [32].

Нещодавно було описано алельний поліморфізм киснезалежного домену деградації (ODD) гена HIF-1 α . Він полягає в заміні цитозину на тимін в 1772-му положенні (C¹⁷⁷²→T). Фізіологічне значення такої заміни не зовсім ясне. Є дані, що цей поліморфізм може мати значення в кисневій регуляції білка HIF-1 α через гідроксилювання пролінового залишку в позиції 564 (P564) за допомогою HIF-1 α пролілгідроксилази [31].

Алельний поліморфізм гена HIF, за даними багатьох досліджень [19, 22, 27], має велике значення у формуванні спад-

ковості та вважається вагомим фактором ризику захворювань. Експериментальні дослідження показали, що гетерозиготна неповноцінність HIF-1 α (+/-) безпосередньо позначалася на успішності адаптації мишей до гіпоксії [17]. У тварин з частковою нестачею HIF-1 α здатність каротидного тіла відчувати та відповідати на гостру або хронічну гіпоксію загублена [32]. Було описано поліморфізм або мутації в HIF-1 α , що виявляють підвищену активність цього гена у людей в нормоксичних умовах і зустрічаються при різних типах ракових захворювань [16, 27, 37], а також при адаптації до екстремальних умов середовища [10].

Таким чином, HIF-1 α опосередковує головні фізіологічні відповіді на гіпоксію, і виявлення цього гомеостатического механізму допоможе розробити нові методи лікування поширених патологій. Слід зазначити, що частота різних варіантів гена HIF-1 α в українській популяції раніше не досліджувалась, а про значення його алельного поліморфізму в адаптації до інтервальної гіпоксії майже нічого не відомо.

Мета нашої роботи – дослідити, яку роль може відігравати алельний поліморфізм гена HIF-1 α в 12-му екзоні в індивідуальних особливостях реакції зовнішнього дихання та прооксидантно-антиоксидантної системи у людей при адаптації до періодичної гіпоксії.

МЕТОДИКА

Обстежено 26 практично здорових людей середнього віку ($58,5 \pm 0,7$ років), обох статей, що мешкають у м. Києві. При відборі контингенту за допомогою клінічних і інструментальних методів виключалася патологія серцево-судинної, дихальної, нервової та ендокринної систем. Обстеження проводили в клініці Інституту геронтології АМН України. Скарги у таких пацієнтів практично були відсутні. Іноді спостерігали незначну втомлюваність,

ослаблення пам'яті на поточні події, незначні болі в суглобах ніг і поперековому відділі хребта при ходьбі, ослаблення слуху та зору, задишку при значному фізичному навантаженні. При проведенні велоергометрії на висоті субмаксимального навантаження ішемічні зміни ЕКГ та інші ознаки ішемічної хвороби серця не виявлено. Всі протоколи досліджень дотримувалися положень Конвенції з біоетики Ради Європи (1997), були затверджені Комітетами з біомедичної етики Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця та Інституту геронтології АМН України. Кожен з учасників підписав згоду на використання своєї крові для генетичних досліджень.

Клініко-фізіологічні методи дослідження. Обстеження проводили натще. Показники вентиляції легень визначали в положенні сидячи при диханні кімнатним повітрям. Виміри починали через 10 хв після повного розслаблення та звикання до лабораторної обстановки і дихання через загубник.

Для визначення вентиляторної чутливості до гіпоксії проводили пробу на безперервно зростаючу гіпоксію за допомогою апаратного комплексу «Гіпотрон» (Україна), під контролем вмісту кисню у вдихуваному повітрі, дихального об'єму та частоти дихання. Робота апарата основана на методі зворотного дихання, коли вдих та видих здійснюється в закритий контур заданого об'єму. Внаслідок споживання кисню організмом його концентрація у вдихуваному повітрі поступово зменшується за 5–7 хв від 20,9 до індивідуальної межі 7–8 %. При цьому концентрація вуглекислого газу в газовій суміші підтримується у межах норми завдяки поглинанню його натронним вапном. Концентрацію кисню у вдихуваному повітрі визначали високочутливим датчиком (входить у комплект апарата «Гіпотрон»), а концентрацію вуглекислого газу – за допомогою капнографа. Сатурацію крові (SpO_2) визначали пульсоксиметричним методом за допомогою монітора

«ЮМ-300» фірми «ЮТАС» (Україна).

Вентиляторну відповідь на гіпоксичний стимул дихання оцінювали за кривою залежності хвилинного об'єму дихання (\dot{V}_E) від відповідних значень насичення артеріальної крові киснем (SaO_2).

Активність супероксиддисмутази (СОД) та вміст малонового діальдегіду (МДА) визначали у сироватці крові за загально-визнаними методиками [1, 6, 9].

Усі обстеження виконували безпосередньо до та після 10-денного курсу сеансів ІГТ. До початку курсу ІГТ та після його закінчення проводили забір крові з ліктьової вени (натще в стані спокою).

Метод ІГТ. ІГТ проводили на апаратному комплексі «Гіпотрон» (Україна). Курс тренувань складався зі щоденних сеансів упродовж 10 діб, кожний з яких містив у собі цикли 5-хвилинного дихання гіпоксичною сумішшю та 5-хвилинного дихання атмосферним повітрям (усього три 5-хвилинних цикли). Дозування гіпоксичного навантаження підбирали індивідуально за методикою, що описана нами раніше [8].

Генетичні методи визначення алейного поліморфізму гена HIF-1 α . Венозну кров забирали в стерильних умовах у моновети з етилендіамінтетраоцтовою кислотою («Sarstedt», Німеччина), заморожували та зберігали при -20°C . ДНК виділяли з цільної крові з використанням набору для виділення «DIAtom DNA Prep100» («Isogene», Росія). Набір містив іонізуючий і сольовий буфери, суспензію сорбенту, суміш іонообмінників. Наявність заміни С/Т у гені HIF-1 α визначали методом полімеразної ланцюгової реакції з наступним рестрикційним аналізом за методом Ghilardi та співавт. [20] із нашими модифікаціями. Для цього ампліфікували ділянку ODD домену гена HIF-1 α за допомогою пари специфічних праймерів: прямий – 5'-TTGCTGAAGACA-CAGAAGCAA-3' та зворотний – 5'-TTGACTCAAAGCGACAGATAA-CA-3', синтезованих фірмою „Fermentas” (Литва). Для

ампліфікації брали 30–50 нг ДНК і додавали до суміші, що містила 5 мкл РСР-буфера (“Амплісенс”, Росія), 1,5 ммоль/л сульфату магнію, 200 мкмоль/л суміші чотирьох нуклеотидтрифосфатів, по 30 пмоль/л кожного з праймерів і 1 ОД Таq-полімерази (“Fermentas”, Литва), об’єм доводили до 25 мкл деіонізованою водою. Полімеразну ланцюгову реакцію проводили в термоциклері “Applied Biosystems 2700” (“Perkin Elmer”, США). Кількість циклів ампліфікації – 38, умови реакції – початкова денатурація – 94 °С (5 хв), денатурація – 94 °С (1 хв), відпал праймерів – 58 °С (1 хв) та елонгація – 72 °С (1 хв), останній цикл елонгації – 7 хв. Ампліфікати розділяли в 1,6%-му агаровому гелі в ТВЕ-буфері, який містив бромистий етидій. Візуалізацію ампліфікатів після горизонтального електрофорезу (160 В протягом 40 хв) проводили за допомогою транслюмінатора (“Біоком”, Росія), (рис. 1).

Статистичні методи. При обробці отриманих результатів використовували методи варіаційної статистики за допомогою комп’ютерної програми Statistica 5.0 для Windows. Достовірними вважали зміни при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження показали, що у вихідному стані показники легеневої вентиляції у здорових людей варіюють у широкому діапазоні. Зокрема, це стосується вентиляторної відповіді на гіпоксичний стимул дихання. Аналогічна міжіндивідуальна дисперсія показників спостерігалась і за іншими фізіологічними та біохімічними показниками. Подібна широка віріабельність була описана раніше як для молодих людей, так і осіб похилого віку [4, 26, 35].

Десятидобовий курс ІГТ позитивно вплинув на показники легеневої вентиляції та антиоксидантну систему обстеженої групи здорових людей. Найбільш виражений вплив гіпоксичні тренування здійснювали на вентиляторну чутливість до гіпоксичного стимулу: $\Delta \dot{V}_E / \Delta SaO_2$ вірогідно збільшилося в середньому на 53 %, що свідчить про підвищення чутливості хеморецепторів до гіпоксичного подразнення. Проте були зареєстровані індивідуальні коливання в межах від 167 до 5 % (рис. 2). Проведення кореляційного аналізу між $\Delta \dot{V}_E / \Delta SaO_2$ та іншими фізіологічними показниками вияви-

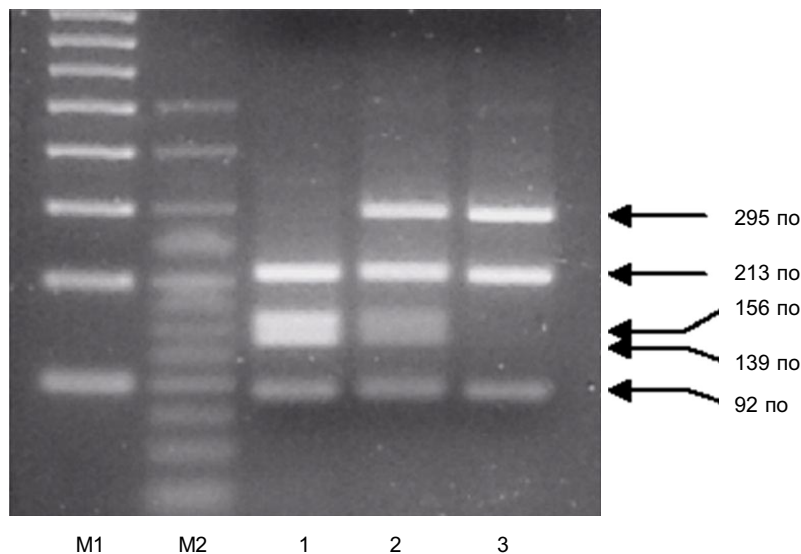


Рис. 1. Електрофоретичний аналіз ампліфікатів фрагмента гена HIF-1 α , обробленого рестриктазою Tsp-45I: 1 – гомозигота за алелем С; 2 – гетерозигота з генотипом С/Т; 3 – гомозигота з генотипом Т/Т. М1, М2 – маркери; по – пара основ

ло, що особи з більш високою вихідною чутливістю до гіпоксії характеризуються більшими вихідними значеннями хвилинного об'єму дихання ($r = 0,61$), підвищеною частотою пульсу ($r = 0,52$) та збільшеним серцевим викидом ($r = 0,48$), підвищеним споживанням кисню ($r = 0,56$).

У літературі вважається добре відомим факт збільшення гіпоксичної чутливості при адаптації до хронічної та періодичної гіпоксії [13, 15, 33, 34]. Було показано, що особи з підвищеною реактивністю дихання швидше адаптуються до помірної гіпоксії, у них спостерігається поліпшення показників економічності транспорту кисню, активація синтезу катехоламінів [7, 34].

Відомо, що періодична гіпоксія, як стимулятор загальної неспецифічної резистентності організму до різних несприятливих умов, викликає зміни інтенсивності вільнорадикальних процесів. У наших дослідженнях середній вміст МДА не змінився (зниження з $2,39 \pm 0,63$ до $2,29$

моль/л $\pm 0,84$ моль/л, $P > 0,1$), проте індивідуальні коливання зареєстровані в межах від $+88$ до -46 %. Активність СОД збільшилася на $13,6$ % (з $8,11 \pm 0,34$ до $9,21$ ум.од. $\pm 0,41$ ум.од., $P < 0,05$) при індивідуальних коливаннях від $+64$ до -56 %. Аналогічні коливання зареєстровані щодо активності каталази, яка в середньому збільшилася на 11 % (див. рис. 2). Більш виражений вплив ІГТ на стан антиоксидантного захисту спостерігався у літніх людей з початково більш низькою вихідною активністю ферментів СОД і каталази ($r = -0,47$ та $-0,39$ відповідно).

Отримані нами результати свідчать про те, що зміни процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та активності ферментів антиоксидантного захисту у людей при періодичній гіпоксії залежать від індивідуальних властивостей реактивності організму. Відомо, що у молодих людей ІГТ суттєво знижує процеси переокиснення [5]. Такий ефект може зумовлюватись як

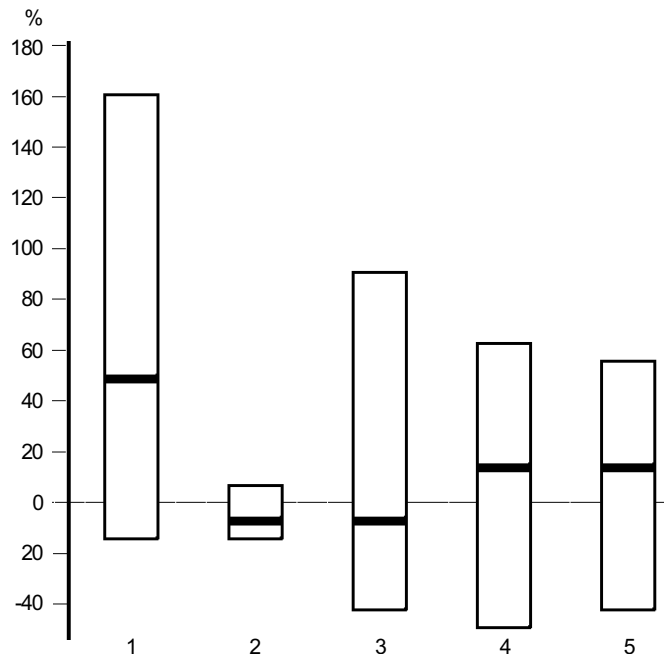


Рис. 2. Зміни показників вентиляторної відповіді на гіпоксію та вільнорадикальних процесів у групі обстежених осіб при адаптації до інтервального гіпоксичного тренування (у відсотках від вихідного значення та граничні показники): 1 – чутливість до гіпоксичного стимулу дихання ($\Delta \dot{V}_E / \Delta SaO_2$); 2 – максимально досягнутий рівень гіпоксії при зворотному диханні (SaO_{2min}); 3 – вміст малонового діальдегіду у сироватці крові; 4 – активність супероксиддисмутази; 5 – активність каталази

зниженням продукції вільних радикалів, так і збільшенням ефективності антиоксидантного захисту. На відміну від молодих у людей похилого віку концентрація продуктів ПОЛ, як правило, або не змінюється, або збільшується. Цей факт примушує з обережністю відноситися до проведення курсу ІГТ людям похилого віку, приділяючи особливу увагу індивідуальному дозуванню ступеня гіпоксичного навантаження.

Стосовно активності антиоксидантних ферментів, слід відмітити, що адаптація до ІГТ відбувається більше внаслідок активності СОД. Зміни цього показника більш виражені в молодому віці, з віком захисна система стає інертнішою, і процеси адаптації проходять повільніше [11]. Як показали попередні дослідження, застосування ІГТ більш ефективно у осіб зі зниженою стійкістю до гіпоксії фізичного навантаження [8].

Встановити можливу роль алельного поліморфізму С/Т гена HIF-1 α в 12-му екзоні у міжіндивідуальній варіації при адаптивних реакціях на ІГТ не вдалося: з 26 обстежених пацієнтів усі мали однаковий генотип С/С (рис. 1).

У минулі роки питання про причини індивідуальних відмінностей адаптації до гіпоксії жваво обговорювалося в науковій літературі. Про переваги генетичних факторів над факторами середовища свідчили обстеження близнюків та аналіз сімейної спадковості [12, 38]. Нині дослідники почали активно шукати, порушення в яких саме генах можуть викликати зміни адаптивних можливостей організму. Нещодавно ідентифіковано поліморфізм у гені HIF-1 α . Було показано, що порушення в комплексі TSC1/TSC2 через втрату локусу TSC1 або TSC2 призводить до змін акумуляції HIF-1 α [22]. Авторами зазначено, що з 28 пацієнтів, хворих на карциному порожнини рота, у п'ятох спостерігалася гетеродуплікація у генах: TSC1 (екзон 17) і TSC2 (екзони 36, 40 і 41). Зроблено висновок, що дисрегуляція комплексу TSC1/TSC2

через мутацію компліментів HIF-1 α може бути біомаркером для передбачування цього захворювання. Проте залишається нез'ясованим, які маркери треба брати до уваги у інших 17 пацієнтів, хворих на ту саму хворобу.

В іншому дослідженні *in vitro* [19] було показано поліморфізм алелей С¹⁷⁷²→Т (P582S) та G1790A (A588T) людського гена HIF-1 α , котрі мали вищу трансактиваційну спроможність на відміну від носіїв нормального генотипу за цим геном. Проте роль цього поліморфізму *in vivo* досі невідома, хоча автори припускають більший ризик ракових захворювань системи виділення у пацієнтів, гетерозиготних по С/Т-заміні. Тісний зв'язок між поліморфізмом P582S і підвищеним рівнем експресії HIF-1 α було описано в клітинах легеневої карциноми, який, проте, не був пов'язаний із подальшим синтезом протеїнів VEGF та GLUT-1 [24].

Інші результати були одержані Ling зі співавт. [27], які описали внесок С¹⁷⁷²→Т поліморфізму HIF-1 α в клініко-патологічні особливості перебігу раку стравоходу у 95 пацієнтів. Авторами не виявлено значних відхилень у частоті генотипу С/Т, а генотипу Т/Т зовсім не було. Проте Chau та співавт. [18] виявили у 196 хворих істотні відмінності від здорової популяції в розподілі HIF-1 α генотипів для С¹⁷⁷²→Т: частота С/С становила 82,1 % у хворих і 91,3 % у здорових, С/Т – 14,8 і 7,1 % відповідно, Т/Т – 3,1 % у хворих порівняно з 1,5 % у здорових. На підставі цих результатів автори зробили висновок, що даний тип поліморфізму може характеризувати схильність людини до ракових захворювань і прогресу метастазування.

Resar та співавт. [30] вивчали поліморфізм С/Т у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, оскільки HIF-1 може відігравати неабияку роль у розвитку колатералей коронарної артерії в серці людини. Авторами було показано, що частота алелів Т була

значно вище у пацієнтів без колатералей у порівнянні з людьми, у котрих спостерігався їх розвиток (0,188 порівняно з 0,037, $P < 0,001$).

Mortimer та співавт. [28] не знайшли зв'язок між генетичним поліморфізмом HIF-1 α та розвитком набряку легень при адаптації до гірських умов. Роком раніше Suzuki та співавт. [36] також не виявили різниці в 13-му інтроні HIF-1 у аборигенів високогір'я в порівнянні з жителями рівнини. Проте в обох працях автори не заперечують, що генетичні варіації можуть допомогти в розкритті механізму інтеріндивідуальних варіацій адаптації до гіпоксії.

Наші дослідження показали, що C¹⁷⁷²→T-поліморфізм HIF-1 α в 12-му екзоні не може пояснити широкий спектр індивідуальних варіацій в адаптації людини до періодичної гіпоксії. Можливо, причиною відсутності поліморфізму гена, який ми вивчали, є те, що обстежені особи були здоровими, а, за наведеними літературними даними, поліморфізм гена є предиктором розвитку патології. Крім того, необхідне залучення до обстеження більш великого контингенту людей. Нині вивчення ролі поліморфізму генів в фізіологічних проявах тільки починається. Ми є свідками та учасниками швидкого накопичення інформативних даних у цій дуже складній проблемі. Оскільки активність гена HIF-1 α регулюється множинними факторами, наступне вивчення поліморфізму та мутацій в інших екзонах цього гена може пролити світло на механізми індивідуальних відмінностей в реакціях на гіпоксію.

**T.V. Serebrovska, O.V. Korkushko, V.B. Shatilo,
E.O. Asanov, V.A. Ischuk, E.V. Moiseenko,
T.I. Drevytska, I.M. Mankovska**

INDIVIDUAL FEATURES OF HUMAN ADAPTATION TO INTERMITTENT HYPOXIA: POSSIBLE ROLE OF HIF GENE POLYMORPHISMS

The majority of the adaptation processes to hypoxia is based on transcriptional regulation by hypoxia-inducible factors – HIFs. Recently the allele polymorphism of oxygen-dependent deg-

radation domain of HIF-1 α has been described. It consists in the replacement of cytosine for thymine in 1772 location (C¹⁷⁷²→T). The physiological significance of such replacement is obscure. In the investigation of 26 healthy elderly subjects (58.5 ± 0.7 yr) we tried to verify whether HIF-1 α polymorphism in exon 12 may identify individual features of adaptation to intermittent hypoxia training (IHT) (isocapnic hypoxic rebreathing technique, 5-min sessions with 5 min rest intervals, 3 times daily during 10 days). The distribution of HIF-1 α genotypes for C¹⁷⁷²→T were studied by using the polymerase chain reaction and restriction analysis. We detected that all subjects from the group had C/C genotype. Meanwhile, the broad spectrum of adaptive reactions to IHT was observed, from the best adaptation up to disadaptation. IHT enhanced HVRs in the range of 167% - 5%, blood malon dialdehyde content varied from a decrease by 46% up to an increase by 88%, the changes of superoxide dismutase activity varied from +64% to -56% etc. These results suggest that the C¹⁷⁷²→T polymorphism in HIF-1 α does not contribute to individual peculiarities of adaptation to IHT. Because the activity of HIF-1 α is regulated by multiple steps including the transcriptional level, the effect of the polymorphism in another exons on the adaptive reactions remains to be elucidated.

*O.O. Bogomolets Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;
Institute of Gerontology, AMS of Ukraine, Kyiv*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Барабой В.А., Орел В.Э., Карнаух И.М. Перекисное окисление и радиация. – К.: Наук. думка, 1991. – 256 с.
2. Березовский В.А., Бойко К.А., Клименко К.С. и др. Гипоксия и индивидуальные особенности реактивности. – К.: Наук. думка, 1978. – 216 с.
3. Березовский В.А., Левашов М.И. Введение в оротерапию. – К.: Изд-во Академии проблем гипоксии РФ, 2000. – 76 с.
4. Березовский В.А., Серебровская Т.В. Вентиляторный ответ на гиперкапнический стимул как показатель реактивности системы дыхания человека // Физиол. журн. – 1987. – 33, №3. – С. 12–18.
5. Беликова М.В., Колесникова Е.Э., Сафронова О.С., Серебровская Т.В. Старение и болезнь Паринсона: показатели оксидативного стресса // Клін. та експерим. патологія. – 2004. – 3, №2, ч.1. – С. 259–261.
6. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.П., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // Вопр.мед.химии. – 1987. – 33, № 1. – С. 118–122.
7. Колесникова Е.Э., Серебровская Т.В. Возрастные особенности реакции системы дыхания на гипоксию и гиперкапнию и обмен катехоламинов при адаптации к периодической гипоксии // Архив клин. и експерим. медицины. – 2001. – 10, №2. – С. 165–166.

8. Коркушко О.В., Асанов Э.О., Шатило В.Б., Маковская Л.И. Эффективность интервальных нормобарических гипоксических тренировок у пожилых людей // Проблемы старения и долголетия. – 2004. – №2. – С. 155–161.
9. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.И. Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // Вопр. мед. химии. – 1990. – 2. – С. 88–91.
10. Маньковська І.М., Моїсеєнко Є.В., Демченко М.П. та ін. Особливості перебудов функціональної системи дихання людини після тривалого перебування в умовах Антарктики // Фізіол. журн. – 2005. – 51, №3. – С. 25–31.
11. Сereбровська Т.В., Сафронова О.С., Гордій С.К. Вільнорадикальні процеси в умовах різного кисневого постачання організму // Там само. – 1999. – 45, № 6. – С. 92–104.
12. Сereбровская Т.В., Липский П.Ю. Уровни наследственной обусловленности функциональных показателей кардиореспираторной системы человека // Там же. – 1982. – 28, № 3. – С. 267–273.
13. Aaron E.A. Powell F.L. Effect of chronic hypoxia on hypobaric ventilatory responses in awake rats // J. Appl. Physiol. – 1993. – 74. – С. 1635–1640.
14. Ainslie P.N., Poulin M.J. American Thoracic Society. Ventilatory, cerebrovascular, and cardiovascular interactions in acute hypoxia: regulation by carbon dioxide // Ibid. – 2004. – 97. – С. 149–159.
15. Bernardi L., Passino C., Serebrovskaya Z. et al. Respiratory and cardiovascular adaptations to progressive hypoxia. Effect of interval hypoxic training // Eur Heart J. – 2001. – 22. – С. 879–886.
16. Bos R., Zhong H., Hanrahan C.F. et al. Levels of hypoxia-inducible factor-1 alpha during breast carcinogenesis // J. Natl. Cancer Inst. – 2001. – 93. – С. 309–314.
17. Brusselmans K., Compennolle V., Tjwa M. et al. Heterozygous deficiency of hypoxia-inducible factor-2alpha protects mice against pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction during prolonged hypoxia // J. Clin. Invest. – 2003. – 111(10). – С. 1519–1527.
18. Chau C.H., Permenter M.G., Steinberg S.M. et al. Polymorphism in the hypoxia-inducible factor 1alpha gene may confer susceptibility to androgen-independent prostate cancer // Cancer Biol Ther. – 2005. – 4(11). – С. 1222–1225.
19. Fransen K., Fenech M., Fredrikson M. et al. Association between ulcerative growth and hypoxia inducible factor-1alpha polymorphisms in colorectal cancer patients // Mol. Carcinog. – 2006. – 45, № 11. – С. 833–840.
20. Ghilardi G., Biondi M.L., Caputo M. et al. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-3 promoter enhances breast cancer susceptibility // Clin. Cancer Res. – 2002. – 8(12). – С. 3820–3823.
21. Foster G.E., McKenzie D.C., Milsom W.K., Sheel A.W. Effects of two protocols of intermittent hypoxia on human ventilatory, cardiovascular and cerebral responses to hypoxia // J. Physiol. – 2005. – 567, Pt 2. – С. 689–699.
22. Hebert C., Norris K., Parashar P. et al. Hypoxia-inducible factor-1alpha polymorphisms and TSC1/2 mutations are complementary in head and neck cancers // Mol. Cancer. – 2006. – 16, №5. – С. 3.
23. Katayama K., Shima N., Sato Y. et al. Effect of intermittent hypoxia on cardiovascular adaptations and response to progressive hypoxia in humans // High. Alt. Med. Biol. – 2001. – 2. – С. 501–508.
24. Koukourakis M.I., Papazoglou D., Giatromanolaki A. et al. C2028T polymorphism in exon 12 and dinucleotide repeat polymorphism in intron 13 of the HIF-1alpha gene define HIF-1alpha protein expression in non-small cell lung cancer // Lung. Cancer. – 2006. – 53, № 3. – С. 257–262.
25. Lando D., Gorman J.J., Whitelaw M.L., Peet D.J. Oxygen-dependent regulation of hypoxia-inducible factors by prolyl and asparaginyl hydroxylation // Eur. J. Biochem. – 2003. – 270, № 5. – С. 781–790.
26. Levine B.D. Intermittent hypoxic training: fact and fancy // High Alt. Med. Biol. – 2002. – 3, № 2. – С. 177–193.
27. Ling T.S., Shi R.H., Zhang G.X. et al. Common single nucleotide polymorphism of hypoxia-inducible factor-1alpha and its impact on the clinicopathological features of esophageal squamous cell carcinoma // Chin. J. Dig. Dis. – 2005. – 6, № 4. – С. 155–158.
28. Mortimer H., Patel S., Peacock A.J. The genetic basis of high-altitude pulmonary oedema // Pharmacol. Ther. – 2004. – 101, № 2. – С. 183–192.
29. Rapino C., Bianchi G., Di Giulio C. et al. HIF-1alpha cytoplasmic accumulation is associated with cell death in old rat cerebral cortex exposed to intermittent hypoxia // Aging. Cell. – 2005. – 4, № 4. – С. 177–185.
30. Resar J.R., Roguin A., Voner J. et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha polymorphism and coronary collaterals in patients with ischemic heart disease // Chest. – 2005. – 128, № 2. – С. 787–791.
31. Ollerenshaw M., Page T., Hammonds J., Demaine A. Polymorphisms in the hypoxia inducible factor-1alpha gene (HIF-1α) are associated with the renal cell carcinoma phenotype // Cancer Genet Cytogenet. – 2004. – 153, № 2. – С. 122–126.
32. Semenza G.L. O₂-regulated gene expression: transcriptional control of cardiorespiratory physiology by HIF-1 // J. Appl. Physiol. – 2004. – 96, № 3. – С. 1173–1177.
33. Serebrovskaya T.V., Ivashkevich A.A. Effects of one year exposure to altitudes on ventilatory responses to hypoxia and hypercapnia, metabolism and physical working capacity // J. Appl. Physiol. – 1992. – 73, № 5. – С. 1749–1755.
34. Serebrovskaya T.V., Karaban I.N., Kolesnikova E.E. et al. Human hypoxic ventilatory response with blood dopamine content under intermittent hypoxic training // Can. J. Physiol. and Pharmacol. – 1999. – 77, № 12. – С. 967–973.
35. Serebrovskaya T.V., Karaban I.N., Kolesnikova E.E. et

- al. Geriatric men at altitudes: hypoxic ventilatory sensitivity and blood dopamine changes// *Respiration*. – 2000. – **67**, № 3. – С. 253–260.
36. Suzuki K., Kizaki T., Hitomi Y. et al. Genetic variation in hypoxia-inducible factor 1alpha and its possible association with high altitude adaptation in Sherpas// *Med. Hypotheses*. –2003. – **61**, № 3. – С. 385–389.
37. Tanimoto K., Yoshiga K., Eguchi H. et al. Hypoxia-inducible factor-1alpha polymorphisms associated with enhanced transactivation capacity, implying clinical significance// *Carcinogenesis*. –2003. – **24**. – С. 1779–1783.
38. Weil J.V. Variation in human ventilatory control /genetic influence on the hypoxic ventilatory response// *Resp. Physiol. and Neurobiol.* – 2003. – **135**. – С. 239–246.
39. Xie A., Skatrud J.B., Puleo D.S., Morgan B.J. Exposure to hypoxia produces long-lasting sympathetic activation in humans // *J. Appl. Physiol.* – 2001. – **91**. – С. 1555–1562.

*Ін-т фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, Київ;
Ін-т геронтології АМН України, Київ*

*Матеріал надійшов до
редакції 03.01.2007*