

HIF1 α как молекулярный маркер феномена прекондиционирования ранней висцеральной гипоксемии

Д.В. Черкашин, А.В. Любимов

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Совершенствование и развитие технологий лабораторного и инструментального обследования пациентов в последнее время существенно облегчили диагностику ишемических повреждений миокарда. Однако в ближайшей перспективе не предвидится снижение рейтинга сердечно-сосудистых заболеваний. Это связано с увеличением продолжительности жизни населения, общим старением популяции, а также совершенствованием диагностических возможностей и оказания медицинской помощи. Внедрение рентгенконтрастных визуализационных методов обследования, таких как ангиография, количественных и качественных лабораторных тестов, разработка диагностических критериев по результатам ультразвуковых и электрофизиологических методов обследования существенно сократили время верификации диагноза ишемического заболевания, упростили принятие решения о тактике лечения. К сожалению, все эти методики носят вторичный характер и применяются, когда повреждение органов в большинстве своем носит уже необратимый характер. Полное восстановление органов возможно только в случае удачной эвакуации пациента в стационар и наличия в нем специалистов соответствующего уровня, рентген-хирургического оборудования с подходящими расходными материалами или фармакологическими агентами, способными в кратчайшие сроки восстановить проходимость магистральных сосудов и нормальный кровоток. На современном этапе развития фундаментальной медицинской науки появляется большое количество исследований, посвященных феномену прекондиционирования. Целью данной статьи является раскрытие возможностей использования молекулярных маркеров феномена прекондиционирования в рамках раннего выявления гипоксических состояний, оценки их диагностического применения в клинике и профилактике гипоксия-ассоциированных заболеваний.

Ключевые слова: гипоксия, прекондиционирование, диагностика, прецизионная медицина, профилактика.

Для цитирования: Черкашин Д.В., Любимов А.В. HIF1 α как молекулярный маркер феномена прекондиционирования ранней висцеральной гипоксемии. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (4): 121–126. DOI: 10.26442/00403660.2020.04.000473

The molecular marker of the preconditioning phenomenon HIF1 α is a new pathway for early detection of visceral hypoxic conditions

D.V. Cherkashin, A.V. Lyubimov

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Improvement and development of technologies for laboratory and instrumental examination of patients in recent years have greatly facilitated the diagnosis of ischemic myocardial damage. However, a decrease in the rating of cardiovascular diseases is not expected in the short term. This is due to an increase in the life expectancy of the population, general aging of the population and improving diagnostic capabilities and the provision of medical care. The time for verification of the diagnosis of ischemic disease, simplified the decision on treatment tactics were significantly reduced by introduction of X-ray contrast visualization examination methods such as angiography, quantitative and qualitative laboratory tests, development of diagnostic criteria based on the results of ultrasound and electrophysiological examination methods. Unfortunately, all these techniques are secondary in nature and are applied, when organ damage is for the most part already irreversible. Full restoration of organs is possible only if the patient is successfully evacuated to the hospital and there are specialists of the appropriate level of experience, X-ray surgical equipment with suitable supplies or pharmacological agents, useful for quickly restoration the patency of the great vessels and normal blood flow. A large number of studies appear on the phenomenon of preconditioning at the present stage of development of fundamental medical science. The purpose of this article is to reveal the possibilities of using molecular markers of the phenomenon of preconditioning in the framework of the early detection of hypoxic conditions, the assessment of their diagnostic use in the clinic and the prevention of hypoxia-associated diseases.

Keywords: hypoxia, conditioning, diagnostics, precision medicine, prevention.

For citation: Cherkashin D.V., Lyubimov A.V. The molecular marker of the preconditioning phenomenon HIF1 α is a new pathway for early detection of visceral hypoxic conditions. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (4): 121–126. DOI: 10.26442/00403660.2020.04.000473

ГВС – газовоздушная среда
ДАД – диастолическое артериальное давление

ЧСС – частота сердечных сокращений
HIF1 α – гипоксия-индуцируемый фактор 1 α

Введение

Гипоксия – дозозависимое амфотерное явление?

Приспособительные возможности организма к воздействию малых доз патогенных факторов изучал еще С.П. Боткин [1]. В современных реалиях, когда на первое место по причинам летальных исходов выходят гипоксия-ассоциированные заболевания, интерес к адаптации организма к ее подпороговому воздействию набирает особую

популярность. В клинической практике гипоксия, как локальная, так и общая, рассматривается в негативном ключе. В то же время проведены многочисленные исследования, подтверждающие положительное влияние гипоксии на здоровых людей и спортсменов высокого уровня подготовки [8, 9, 15, 16, 20–22, 24, 28–30]. Адаптационные изменения к гипоксическому воздействию проявляются во многих аспектах: это и гематологическая адаптация в виде увеличения макропоказателей работы сердечно-сосудистой системы (частота

Таблица 1. Параметры микроклимата герметичного испытательного жилого стенда

Параметры	Значение параметров микроклимата при испытании, ед. изм.
Кислород	12–19% об.
Диоксид углерода	0,1–1,5% об.
Оксид углерода	0–15 мг/м ³
Диоксид азота	0–1,5 мг/м ³
Сероводород	0–1,5 мг/м ³
Аммиак	0–2,4 мг/м ³
Ацетон	0–15 мг/м ³
Сумма ароматических углеводородов	0–60,0 мг/м ³
Сумма предельных углеводородов	0–105,0 мг/м ³
Температура	18–30°C
Давление	0,093–0,172 МПа
Влажность, %	40–70 МПа
Скорость движения воздуха	0,1–0,3 м/с

сердечных сокращений – ЧСС, увеличение скоростных характеристик кровотока), перестройки и перераспределения кровотока по сосудистому руслу [6], опосредованного влияния самих эритроцитов на сосудистое русло [4, 10–14, 18, 19] и негематологическая адаптация на клеточном и субклеточном уровнях в виде изменения функционирования митохондрий и перестройке их на более эффективное и энергоёмкое использование ресурсов на уровне отдельного миоцита [15, 17, 25, 26]. Помимо этого клинические наблюдения за пациентами с уже имеющимися гипоксия-ассоциированными заболеваниями сердца показывают, что в случае наступления критических осложнений таких заболеваний объем поражения миокарда при развитии необратимых последствий значительно ниже в сравнении с пациентами, до этого момента не страдавшими такими заболеваниями [1, 23]. При использовании полученных данных появляется окно возможностей по применению физиологических маркеров феномена прекодиционирования в целях раннего выявления хронических и острых критических гипоксических состояний, диагностики, профилактики и лечения социально значимых гипоксия-ассоциированных заболеваний до момента наступления клинических проявлений необратимого характера.

Молекулярные основы феномена прекодиционирования: гипоксия-индуцируемый фактор 1 и его мишени

Адаптация организма к гипоксии – универсальный физиологический процесс, эволюционно характерный для всех млекопитающих. Физическая нагрузка, изменение климато-географической зоны пребывания, выполнения работ на глубине – все это приводит к состоянию гипоксии, адаптация к ней является универсальной реакцией, умение управлять которой необходимо с диагностической и лечебной точек зре-

ния. Относительно недавнее открытие генов и производных на их основе белков, имеющих потенциал использования в качестве маркеров гипоксических состояний, подогревает интерес к данной теме. Одним из таких маркеров адаптации к гипоксии потенциально может быть использован гипоксия-индуцируемый фактор 1 α (HIF1 α). Ген HIF1 α локализуется на 14-й хромосоме (14q21-q24), состоит из 15 экзонов и кодирует субъединицу HIF1 α . HIF1 α считается ведущим транскрипционным регулятором генов млекопитающих, ответственных за реакцию на снижение кислорода во вдыхаемом воздухе [27]. На основе каскадных механизмов адаптации включаются гены, регулирующие процесс ангиогенеза, вазомоторный контроль, энергетический метаболизм, эритропоэз и апоптоз. Hif1 регулирует экспрессию более 1 тыс. генов человека. Анализ только пяти генов, кодирующих такие факторы роста, как ангиопоэтин-1 (ANGPT1), ангиопоэтин-2 (ANGPT2), плацентарный фактор роста (PGF), васкулярный эндотелиальный фактор роста (VEGF) и тромбоцитарный фактор роста в четырех основных типах клеток (кардиомиоцитах, фибробластах, сосудистых эндотелиальных клетках и гладкомышечных клетках сосудов), показал, что в ответ на гипоксию каждый тип клеток проявляет свою индивидуальную картину экспрессии генов. Субъединица HIF1 α является кислород-чувствительной, она имеет специфическую функцию в стимулированной гипоксией генной регуляции и является мишенью для кислород-чувствительных сигнальных путей. Обе HIF1 α - и HIF2 α -субъединицы подвергаются быстрой гипоксической белковой стабилизации и соединяются с идентичной мишенью в последовательности ДНК [4, 28].

Целью нашего исследования стал поиск модели, которая помогла бы выявить патологическое или непатологическое влияние гипоксии на организм человека. Тем не менее гипоксия как предвестник ишемии остается основной причиной развития острой и хронической сердечно-сосудистой недостаточности. Для того чтобы взять под контроль использование гипоксии, необходимо выявить точку невозврата, когда характер ответа организма к стрессовому воздействию гипоксии превращается из адаптационного в декомпенсационный, который в конечном итоге приводит к повреждению клеток тканей и органов и их гибели.

Результаты собственных исследований

Первым этапом исследования стало изучение влияния гипоксии в разных режимах и пролонгациях на здоровых людях. Изучено влияние подпороговых доз гипоксической гипоксии на качество жизни человека, его физическую работоспособность и состояние сердечно-сосудистой системы при ее длительном и непрерывном воздействии. Исследования проводились на специально сконструированном стенде на базе АО «Ассоциация разработчиков и производителей систем мониторинга» (Санкт-Петербург) [2, 3]. В исследование привлекались 6 испытуемых-мужчин в возрасте 25–53 лет. В течение всего периода 100-суточной герметизации в помещениях «постоянного пребывания» испытательного жилого стенда сформированы показатели микроклимата (табл. 1).

Для оценки состояния сердечно-сосудистой системы и влияния гипоксической газовой смеси в ходе исследова-

Сведения об авторах:

Любимов Андрей Владимирович – к.м.н., ст. ординатор каф. военно-морской терапии. ORCID: 0000-0001-9829-4681

Контактная информация:

Черкашин Дмитрий Викторович – д.м.н., нач. каф. военно-морской терапии. Тел.: +7(921)950-28-22; e-mail: cherkashin_dmitr@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1363-6860

Таблица 2. Показатели, зарегистрированные при достижении порога анаэробного обмена, в процессе выполнения участниками исследования (n=6) велоэргометрических проб на этапах контрольных обследований (в период герметизации – пребывание в ГВС-18–19), Me (Q₂₅; Q₇₅)

Этап обследования	Показатели, ед. изм.									
	VO ₂ , л/мин	VCO ₂ , л/мин	МОД, л/мин	ЧД, ед./мин	ДО, л	ЧСС, уд./мин	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	Мощность, Вт	Время, с
I этап (первичное обследование)	1,290 (1,196; 1,336)	1,299 (1,220; 1,394)	31,5 (29,0; 41,0)	18,5 (16,1; 19,6)	1,78 (1,68; 2,26)	119 (111; 133)	158 (146; 160)	84 (78; 88)	100 (100; 125)	180 (160; 240)
II этап (5-е сутки герметизации)	1,771 (1,388; 2,206) p=0,070	1,810 (1,406; 2,240) p=0,027	55,0 (36,0; 58,0) p=0,047	24,9 (16,0; 26,9)	2,45 (1,29; 2,69) p=0,028	136 (127; 140)	163 (139; 184) p=0,045	82 (71; 89)	138 (100; 200) p=0,1	295 (200; 420) p=0,09
III этап (15-е сутки герметизации)	1,998 (1,554; 2,384) p=0,027	2,014 (1,584; 2,412) p=0,027	60,0 (43,0; 61,0) p=0,028	18,3 (16,7; 27,0)	2,58 (2,35; 3,30) p=0,028	139 (128; 142)	155 (150; 181) p=0,048	77 (74; 90)	150 (125; 200) p=0,043	330 (230; 440) p=0,025
IV этап (25-е сутки герметизации)	2,051 (1,928; 2,452) p=0,027	2,082 (1,956; 2,512) p=0,027	56,5 (52,0; 65,0) p=0,028	21,8 (19,4; 27,7)	2,72 (2,55; 2,86) p=0,028	151 (125; 162) p=0,046	187 (137; 197) p=0,046	84 (75; 94)	175 (150; 200) p=0,05	380 (310; 470) p=0,021
V этап (35-е сутки герметизации)	1,915 (1,792; 2,596) p=0,027	1,935 (1,422; 2,558) p=0,027	53,0 (41,0; 62,0) p=0,028	21,3 (18,8; 28,8)	2,55 (1,52; 3,26)	140 (134; 146)	152 (126; 208)	80 (71; 94)	150 (100; 200) p=0,05	320 (180; 470) p=0,05
VI этап (45-е сутки герметизации)	1,880 (1,398; 2,546) p=0,027	1,891 (1,416; 2,559) p=0,027	51,5 (40,0; 61,0) p=0,028	18,1 (15,9; 27,2)	2,78 (2,52; 3,14) p=0,028	139 (138; 144)	171 (145; 202)	85 (75; 92)	150 (100; 200) p=0,046	295 (160; 480) p=0,06
VII этап (55-е сутки герметизации)	2,253 (1,792; 2,596) p=0,027	2,165 (1,804; 2,608) p=0,027	58,5 (56,0; 75,0) p=0,025	20,4 (18,6; 27,9)	2,90 (2,78; 3,14) p=0,028	145 (133; 163)	181 (169; 197)	90 (78; 100)	175 (125; 225) p=0,043	425 (270; 520) p=0,038
VIII этап (65-е сутки герметизации)	1,974 (1,534; 2,540) p=0,027	1,987 (1,544; 2,544) p=0,027	57,0 (41,0; 64,0) p=0,028	19,4 (15,2; 22,8)	2,86 (2,60; 2,94) p=0,028	134 (125; 142)	165 (138; 201)	90 (84; 93)	150 (100; 225) p=0,1	325 (200; 460) p=0,025
IX этап (75-е сутки герметизации)	1,943 (1,402; 2,358) p=0,027	1,975 (1,406; 2,384) p=0,027	55,0 (39,0; 59,0) p=0,028	17,5 (15,2; 21,2)	2,64 (2,17; 3,11) p=0,028	137 (132; 141)	175 (137; 184)	86 (77; 92)	150 (100; 200) p=0,1	305 (170; 440) p=0,07
X этап (85-е сутки герметизации)	1,799 (1,406; 2,168) p=0,027	1,806 (1,460; 2,170) p=0,027	50,5 (39,0; 53,0) p=0,032	17,0 (14,5; 20,6)	2,64 (2,41; 2,97) p=0,028	141 (139; 142)	167 (156; 180)	80 (75; 97)	163 (100; 200) p=0,049	340 (170; 450) p=0,047
XI этап (95-е сутки герметизации)	2,064 (1,668; 2,842) p=0,022	2,073 (1,696; 2,850) p=0,022	62,5 (44,0; 76,0) p=0,022	18,4 (17,1; 25,4)	3,07 (2,60; 3,37) p=0,019	142 (137; 153) p=0,044	184 (166; 218) p=0,028	89 (81; 108)	175 (125; 250) p=0,042	365 (260; 550) p=0,020

Примечание. Уровень значимости различий показателей по сравнению с I этапом (по критерию Вилкоксона) – p; VO₂ – объем потребления кислорода, МОД – минутный объем дыхания, ЧД – частота дыхания, ДО – дыхательный объем, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление. Считается, что о достижении порога анаэробного обмена свидетельствует наличие «анаэробного перекреста», когда значения дыхательного коэффициента (соотношения выделения CO₂ и потребления O₂) превышают единицу [5].

дования использовались стандартизированные методики с помощью автоматизированных и полуавтоматизированных тонометров и пульсометров (A&D Medical, Япония), многофункционального лазерного диагностического комплекса – лазерный анализатор капиллярного кровотока (ЛАКК-М, НПП «ЛАЗМА», Россия), высокочастотного доплеровского флуометра «Минимакс-Допплер-К» УС НБ №23 (ООО «СП Минимакс», Россия), эхокардиографа (Samsung Medison Co., Корея), суточного мониторинга ЭКГ системы «Валента» (ООО «Компания Нео», Россия), велоэргометрических комплексов «Schiller» (Швейцария) или «Oxycop Pro» (Голландия). В результате показано, что длительное (в течение 100 сут) пребывание участников исследования в

заданных гипоксических газоздушных условиях [с содержанием кислорода в помещениях постоянного пребывания – 18–19% об.; в периодические посещаемых помещениях – 16–17% об., а также при регулировании гипоксической газоздушной среды – ГВС (содержание кислорода 12–15% об. в течение 2 ч)] не приводило к негативным отклонениям со стороны показателей сердечно-сосудистой системы (табл. 2).

Результаты исследования свидетельствуют о том, что искусственно вызванное состояние подпороговой экзогенной нормобарической гипоксической гипоксии не вызывает значимых с точки зрения клиники изменений со стороны сердечно-сосудистой системы у здоровых лиц. Несмотря на

Таблица 3. Интерпретация результатов теста «Опросник функционального состояния»

Шкалы, баллы	Интерпретация результатов		
	низкие значения	средние значения	высокие значения
Физические функции (основные функции) повседневной жизнедеятельности)	11–12	23–24	36
Психологические функции (психическое здоровье)	13–14	22–23	30
Социально-ролевые функции (работа)	6	11–12	17–18
Социально ролевые функции (социальная активность)	0	3–4	7–8
Социально ролевые функции (взаимодействие)	5	13–14	22–23
Работа	1–3	4–5	6
Болезнь	1–3 (31–15 сут в месяц)	4–5 (14–6 сут в месяц)	6 (5–0 сут в месяц)
Пониженная работоспособность	1–3 (31–15 дней в месяц)	4–5 (14–6 дней в месяц)	6 (5–0 дней в месяц)
Здоровье	1–2	3	4–5
Общение	1–3	4	5–6
Итоговая сумма баллов (качество жизни)	20–65	66–110	111–155

дефицит кислорода в ГВС, уровень газообмена организма при выполнении субмаксимальной аэробной работы не только соответствовал нормоксическому, но даже значимо повысился уже на начальном этапе герметизации и оставался таковым практически в течение всего описываемого периода исследований. Выполнение нагрузок значительно большей интенсивности по мере повышения максимальной аэробной производительности не сопровождалось предельным повышением ЧСС и ДАД; во всех случаях ЧСС не достигала критических величин (170 уд./мин), а ДАД не превышало 110 мм рт. ст. даже на «пике» нагрузок. Установлено повышение надежности и экономичности внешнего дыхания. За период проведения исследований у всех обследованных лиц не зафиксировано тенденций к истощению функционального потенциала организма.

Для оценки качества жизни использовался стандартизированный Опросник функционального состояния, позволяющий оценить степень субъективного комфорта, физический, психический и социально-ролевой аспекты жизнедеятельности человека [7] за предшествующий исследованию месяц и на всех этапах исследования. На каждый тестовый вопрос предлагается несколько вариантов ответов. Интерпретация результатов осуществляется в соответствии с ключом. По итогам опроса подсчитывается сумма баллов, отражающая удовлетворенность качеством жизни обследуемого (табл. 3). Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием программы Statistica v.10.0. Результаты представлялись в виде медиан (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q_{25} ; Q_{75}). Оценку значимости различий показателей на этапах наблюдения проводили при помощи критерия Вилкоксона. Нулевая гипотеза об отсутствии различий отвергалась при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты тестирования не выявили снижения качества жизни испытуемых на протяжении всего периода 100-суточного исследования [2].

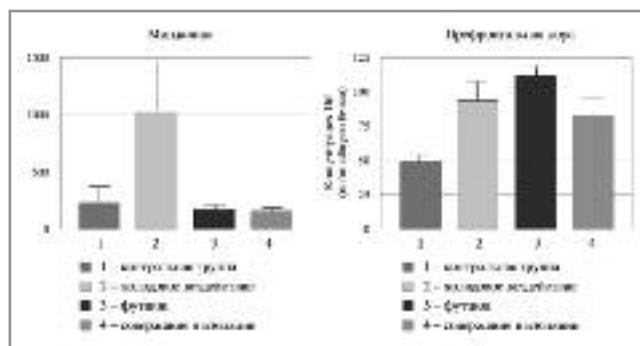
Стресс, гипоксия и прекондиционирование (результаты экспериментальной модели)

Физиологические механизмы развития феномена прекондиционирования вне зависимости от его вида: ишемическое, фармакологическое, гипоксическое – можно рассматривать как результат влияния стрессового фактора на подпорого-

вом уровне. Условиями, при которых можно говорить об этом феномене, являются краткосрочное воздействие патогенного фактора, фиксация адаптационных изменений лабораторно-инструментальными методами, обратимость этих изменений и отсутствие отрицательного влияния на состояние здоровья после прекращения воздействия патогенного фактора. Для выявления патологического уровня гипоксии и изучения диагностических возможностей выявления этого уровня проведена экспериментальная часть работы, целью которой было изучение последствий воздействия стрессового фактора, приводящего к развитию острой висцеральной гипоксии.

В условиях лаборатории отдела нейрофармакологии Института экспериментальной медицины РАН проведена пилотная экспериментальная работа по изучению феномена прекондиционирования после применения стрессового негипоксического воздействия. Производилась непосредственная оценка изменения концентрации HIF1 α в периферической крови и различных отделах головного мозга крыс (миндалина и префронтальная кора) под воздействием следующих видов стресса: изоляции, холодового стресса, футшока. Опыты выполнены на 40 крысах-самцах Вистар массой 200–250 г, полученных из ФГУП «Питомник лабораторных животных "Раполово"» (Ленинградская область), по 10 животных в контрольной группе и каждой модели стрессового воздействия. Группа животных-изолянтов содержалась в отдельных клетках, остальные – по 5 особей в стандартных пластмассовых клетках при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света (8:00–20:00) при температуре $22 \pm 2^\circ\text{C}$. Все опыты проведены в весенний период. Забор биологического материала осуществлялся в течение 10 мин после применения стрессового фактора. Выбор исследуемых областей центральной нервной системы – коры головного мозга и миндалины – обусловлен их наибольшей чувствительностью к концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе и скоплением функциональных стресс-рефлекторных ядер соответственно.

В ответ на различные виды стресса получены различные показатели концентрации HIF1 α в исследуемых отделах мозга до и после стрессового воздействия и его полное отсутствие в периферической крови (см. рисунок). Наибольшее увеличение концентрации произошло в результате применения холодового стресса и методики футшок. Полное отсутствие HIF1 α в периферической крови предположи-



Изменение концентрации белка HIF1 α до и после воздействия стрессового фактора.

тельно связано со скоростью развития адаптационного ответа к стрессовому воздействию.

Эти результаты подлежат дальнейшему анализу, графической интерпретации и обсуждению. Однако уже сейчас ясно, что подпороговое негипоксическое стрессовое воздействие активирует механизмы прекондиционирования в центральной нервной системе, основанные на Hif1 α .

Обсуждение

Проведенные исследования в герметичном жилом гипоксическом стенде у людей и экспериментальные исследования воздействия стрессового фактора на животных свидетельствуют о том, что адаптация к гипоксии является характерным физиологическим механизмом. Его чувствительность в органах, центральной нервной системе, системе кровообращения разная и зависит, вероятно, не только от уровня внешней гипоксии, ее характера, но и от генетической предрасположенности организма к ее воздействию. Моделью, на которой можно изучать способы ее применения в диагностических целях, являются спортсмены высокого уровня подготовленности, специалисты, работающие в

экстремальных связанных с гипоксией условиях. Гипоксические газоздушные смеси могут быть применены для снижения пожароопасности герметичных обитаемых объектов, повышения выносливости спортсменов, тренировки специалистов, водолазов, космонавтов. Индивидуальное определение функциональных особенностей организма человека, длительности сохранения его оптимальной работоспособности в гипоксических условиях, поиск наиболее эффективных персонализированных технологий тренировочного процесса как спортсменов, так и специалистов на основе молекулярно-генетических маркеров, одним из которых может стать HIF1 α , открывают определенные возможности в развитии предсказательной и прецизионной медицины. У лиц с наличием атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, недостаточностью кровообращения появляется возможность спрогнозировать развитие декомпенсации или обострения хронического заболевания по уровню нарастания или снижения HIF1 α как тонкого маркера феномена прекондиционирования, что требует дальнейшего исследования.

Заключение

Гипоксия вызывает определенные адаптационные изменения, которые возможно зафиксировать лабораторными методами и использовать в качестве диагностического и лечебного фактора в зависимости от его применения: клиническая медицина, профессиональная деятельность определенной категории лиц, спорт высоких достижений. Высокочувствительным маркером диагностики гипоксического состояния и прогнозирования течения хронического гипоксия-ассоциированного заболевания или гипоксического воздействия и его профилактики и лечения может быть HIF1 α . Диагностическая значимость HIF1 α и его метаболитов нуждается в дальнейшем исследовании молекулярно-генетических механизмов, лежащих в основе синтеза этого фактора.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. От идеи С.П. Боткина о «предвоздействии» до феномена прекондиционирования. Перспективы применения феноменов ишемического и фармакологического прекондиционирования. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2016;14(1):4-28 [Zarubina IV, Shabanov PD. From the S.P. Botkin's idea of "preexposure" to preconditioning phenomenon. Perspectives for use of phenomena of ischemic and pharmacological preconditioning. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2016;14(1): 4-28 (In Russ.)]. doi: 10.17816/RCF1414-28
2. Иванов А.О., Петров В.А., Безкишкий Э.Н., Ерошенко А.Ю. Субъективный статус человека при длительной герметизации в гипоксических газовых средах, снижающих пожароопасность герметизируемых обитаемых объектов. *Вестник МАНЭБ*. 2018;23(3):23-8 [Ivanov AO, Petrov VA, Bezkiškij EN, Eroshenko AYU. The subjective status of a person with long-term sealing in hypoxic atmospheres, which reduces the fire hazard sealed manned objects. *Vestnik MANEB*. 2018;23(3):23-8 (In Russ.)].
3. Любимов А.В., Иванов А.О., Безкишкий Э.Н. и др. Оценка влияния длительного непрерывного пребывания в искусственной гипоксической газоздушной среде при нормальном атмосферном давлении на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы человека. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2018;16(3):47-53 [Lyubimov AV, Ivanov AO, Bezkiškij EN, et al. Assessment of the effect of long-term continuous stay in the artificial hypoxic gas-air environment at normal atmospheric pressure on the functional state of the cardiovascular system. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(3):47-53 (In Russ.)]. doi: 10.17816/RCF16347-53
4. Любимов А.В., Черкашин Д.В., Аланичев А.Е. Перспективы кардиопротекции с помощью ишемического прекондиционирования: гипоксия-индуцируемый фактор 1 – возможный молекулярный механизм и мишень для фармакотерапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(6):139-47 [Lyubimov AV, Cherkashin DV, Alanichev AE. Cardiocytoprotection perspectives with ischemic preconditioning: hypoxia-induced factor 1 – possible molecular mechanism and target for pharmacotherapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(6):139-47 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2017-6-139-147
5. Карпман В.Л., Белоцерковский З.Б., Гудков И.А. Тестирование в спортивной медицине. М.: Физкультура и спорт, 1988 [Karpman VL, Belotserkovskij ZB, Gudkov IA. Testirovanie v sportivnoi meditsine. Moscow: Fizkul'tura i sport, 1988 (In Russ.)].
6. Радченко А.С. Окись азота и гипоксия при адаптации к мышечной работе (краткий обзор). *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2016;14(1):78-88 [Radchenko AS. Nitric oxide and hypoxia at adaptation to muscular work (brief review). *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2016;14(1):78-88 (In Russ.)]. doi: 10.17816/RCF14178-88

7. Сапов И.А., Солодков А.С. Состояние функций организма и работоспособность моряков. Л.: Медицина, 1980 [Sapov IA, Solodkov AS. Sostoyanie funktsii organizma i rabotosposobnost' moryakov. Leningrad: Meditsina, 1980 (In Russ.)].
8. Bailey D, Davies B. Physiological implications of altitude training for endurance performance at sea level: a review. *Br J Sports Med.* 1997;31:183-90. doi: 10.1136/bjism.31.3.183
9. Cosby K, et al. Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human circulation. *Nat Med.* 2003;9:1498-505. doi: 10.1038/nm954
10. Ellsworth M, et al. The erythrocyte as a regulator of vascular tone. *Am J Physiol.* 1995;269:2155-61. doi: 10.1152/ajpheart.1995.269.6.h2155
11. Gladwin M, et al. Nitrite as a vascular endocrine nitric oxide reservoir that contributes to hypoxic signaling, cytoprotection, and vasodilation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291(5):P2026-2035. doi: 10.1152/ajpheart.00407.2006
12. González-Alonso J. ATP as a mediator of erythrocyte-dependent regulation of skeletal muscle blood flow and oxygen delivery in humans. *J Physiol.* 2012;590:5001-13. doi: 10.1113/jphysiol.2012.235002
13. Gonzalez-Alonso J, et al. Erythrocytes and the regulation of human skeletal muscle blood flow and oxygen delivery: role of erythrocyte count and oxygenation state of haemoglobin. *J Physiol.* 2006;572:295-305. doi: 10.1113/jphysiol.2005.101121
14. González-Alonso J, Olsen D, Saltin B. Erythrocyte and the regulation of human skeletal muscle blood flow and oxygen delivery: role of circulating ATP. *Circ Res.* 2002;91:1046-55. doi: 10.1161/01.RES.0000044939.73286.E2
15. Gore C, Clark S, Saunders P. Nonhematological mechanisms of improved sea-level performance after hypoxic exposure. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(9):1600-9. doi: 10.1249/mss.0b013e3180de49d3
16. Gore C, et al. Increased serum erythropoietin but not red cell production after 4 wk of intermittent hypobaric hypoxia (4000–5500 m). *J Appl Physiol.* 2006;101:1386-93. doi: 10.1152/jappphysiol.00342.2006
17. Gore C, et al. Live high: train low increases muscle buffer capacity and submaximal cycling efficiency. *Acta Physiol Scand.* 2001;173(3):275-86. doi: 10.1046/j.1365-201x.2001.00906.x
18. Jensen F. The dual roles of red blood cells in tissue oxygen delivery: oxygen carriers and regulators of local blood flow. *J Exp Biol.* 2009;212:3387-93. doi: 10.1242/jeb.023697
19. Jia L, Bonaventura C, Bonaventura J, Stamler JS. S-nitrosohaemoglobin: a dynamic activity of blood involved in vascular control. *Nature.* 1996;380:221-6. doi: 10.1038/380221a0
20. Levine B. Intermittent hypoxic training: fact and fancy. *High Alt Med Biol.* 2002;3:177-93. doi: 10.1089/15270290260131911
21. Levine B, Stray-Gundersen J. "Living high-training low": effect of moderate-altitude acclimatization with low-altitude training on performance. *J Appl Physiol.* 1997;83:102-12. doi: 10.1152/jappl.1997.83.1.102
22. Lin P, Kreutzer U, Thomas J. Myoglobin translational diffusion in rat myocardium and its Implication on intracellular oxygen transport. *J Physiol.* 2007;578:595-603. doi: 10.1113/jphysiol.2006.116061
23. Rezkalla S, Kloner R. Preconditioning in humans. *Heart Fail Rev.* 2007;12:201-6. doi: 10.1007/s10741-007-9037-y
24. Rusko H, Tikkanen H, Peltonen J. Altitude and endurance training. *J Sports Sci.* 2004;22:928-44. doi: 10.1080/02640410400005933
25. Saunders P, Telford R, Pyne D, et al. Improved running economy in elite runners after 20 days of simulated moderate-altitude exposure. *J Appl Physiol.* 2004;96:931-7. doi: 10.1152/jappphysiol.00725.2003
26. Schmitt L, et al. Influence of "living high-training low" on aerobic performance and economy of work in elite athletes. *Eur J Appl Physiol.* 2006;97:627-36. doi: 10.1007/s00421-006-0228-3
27. Wang G, Semenza G. Purification and characterization of hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem.* 1995;270:1230-7. doi: 10.1074/jbc.270.3.1230
28. Wang G, Jiang B, Rue E, Semenza G. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helixPAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995;92:5510-4. doi: 10.1073/pnas.92.12.5510
29. Wilber R, Stray-Gundersen J, Levine B. Effect of hypoxic "dose" on physiological response and sea-level performance. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39:1590-9. doi: 10.1249/mss.0b013e3180de49bd
30. Wilber R. Application of altitude/hypoxic training by elite athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39:1610-24. doi: 10.1249/mss.0b013e3180de49e6

Поступила 09.09.2019