

МЕХАНІЗМИ РЕАГУВАННЯ ОРГАНІЗМУ НА ГІПОКСІЮ ЯК УНІВЕРСАЛЬНИЙ АДАПТОГЕННИЙ ЧИННИК. Повідомлення 1. ПОПУЛЯЦІЙНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕАГУВАННЯ НА ГІПОБАРИЧНУ ГІПОКСІЮ У МЕШКАНЦІВ ВИСОКОГІРНИХ РЕГІОНІВ

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 Т.18, №4
(70). С.127-131.

DOI:10.24061/1727-
4338.XVIII.4.70.2019.303

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

Стаття присвячена питанням дослідження механізмів реагування організму людини на гіпоксію, зокрема популяційним особливостям компенсаторних реакцій систем транспортування кисню, репродуктивним механізмам адаптації представників природних популяцій високогірних регіонів до екзогенної гіпоксії.

Мета роботи - проаналізувати стан питання механізмів реагування організму мешканців природних популяцій на високогірну гіпоксію в сучасній медичній літературі.

Висновки. Проаналізувавши доступні літературні джерела, можна стверджувати, що наявність широкого спектру генетичних маркерів адаптації до гіпоксії та унікальності геномних композицій у представників місцевих популяцій різних, територіально розмежованих, високогірних регіонів світу, свідчить як про універсальність гіпоксії як природного адаптогена, так і про значення всієї композиції чинників, які зумовлюють розвиток адаптаційної реакції та впливають на її перебіг.

Подальше вивчення взаємодії між генетичними, епігенетичними та екологічними факторами для формування моделей адаптації до висотної гіпоксії обіцяє поглиблення розуміння механізмів, що лежать в основі адаптаційного потенціалу людини, та уточнення її наслідків для здоров'я населення.

Ключевые слова:

гипоксия,
высокогорья,
генетические
особенности,
адаптация.

Клиническая и
экспериментальная
патология Т.18, №4
(70). С.127-131.

МЕХАНИЗМЫ РЕАГИРОВАНИЯ ОРГАНИЗМА НА ГИПОКСИЮ КАК УНИВЕРСАЛЬНЫЙ АДАПТОГЕННЫЙ ФАКТОР. СООБЩЕНИЕ 1. ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕАГИРОВАНИЯ НА ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ У ЖИТЕЛЕЙ ВЫСОКОГОРНЫХ РЕГИОНОВ

Е.В. Ясинская

Статья посвящена вопросам исследования механизмов реагирования организма человека на гипоксию, в частности популяционных особенностей компенсаторных реакций систем транспортировки кислорода, репродуктивных механизмов адаптации представителей местных популяций высокогорных регионов к экзогенной гипоксии.

Цель работы - проанализировать состояние изучения механизмов реагирования организма жителей природных популяций на высокогорную гипоксию в современной медицинской литературе.

Выводы. Проанализировав доступные источники научной литературы, можно утверждать, что наличие широкого спектра генетических маркеров адаптации к гипоксии и уникальности геномных композиций у представителей местных популяций различных, территориально разделенных, высокогорных регионов мира, свидетельствует как об универсальности гипоксии как естественного адаптогена, так и о значении всей композиции факторов, которые обуславливают развитие адаптационной реакции и влияют на ее ход.

Дальнейшее изучение взаимодействия между генетическими, эпигенетическими и экологическими факторами для формирования моделей адаптации к высотной гипоксии обещает углубление понимания механизмов, лежащих в основе адаптационного потенциала человека, и уточнение ее последствий для здоровья населения.

Key words:

hypoxia, high-
altitude, genetic
features,
adaptation.

Clinical and
experimental

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

O. V. Yasinska

The article is devoted to the study of mechanisms of the human body response to hypoxia, in particular the population characteristics of the compensatory reactions of oxygen transport systems, reproductive mechanisms of adaptation, in representatives of local populations of highland regions to exogenous hypoxia.

Objective - the purpose of the work is to analyze the state of the study of the organism response mechanisms of the inhabitants' organisms of local highland populations to high altitude hypoxia in the modern medical literature.

Conclusions. Analyzing the available literature, it can be argued that the presence of a wide range of genetic markers of adaptation to hypoxia and the uniqueness of genomic compositions in representatives of local populations of different, geographically delimited, highland regions of the world, testifies to the universality of hypoxia as natural adaptogene, as well as importance of full composition of natural factors, which cause the development of the adaptation response and affect its course.

Further study of the interaction between genetic, epigenetic and environmental factors for the formation of models of adaptation to high-altitude hypoxia promises to deepen the understanding of the mechanisms of human adaptation potential and to clarify its consequences for public health.

Вступ

Гіпоксія займає одне з чільних місць серед природних чинників зовнішнього середовища, які діють на людину чи тварину протягом усього життя. Уявлення про гіпоксію як стан, що виникає внаслідок недостатнього надходження кисню до тканин, зазнає останнім часом помітних трансформацій щодо своєї сутності. Сьогодні не викликає сумніву той факт, що в організмі існують як вроджені, так і набуті протягом життя специфічні та неспецифічні механізми (регуляторні програми), які дозволяють здійснювати як термінові, так і тривалі компенсаторні перебудови, направлені на усунення дефіциту кисню [1]. У основі цих перебудов лежить включення неспецифічної системи, яка спрямована на формування антигіпоксичного захисту та забезпечення належного обміну речовин, адекватної взаємодії між середовищем та організмом. Таким чином, гіпоксія уже не трактується, як виключно патологічний стан. З огляду на наявність гіпоксії за умов звичайної трудової активності людини вивчення особливостей цього стану набуває ще більшої актуальності.

Важливу роль у формування 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 [2, 3]. З усіх зазначених різновидів причин виникнення екзогенних гіпоксій більше за всі досліджуються високогірська та близька до неї гіпобарична експериментальна гіпоксія, оскільки контрольоване застосування гіпоксичного впливу розглядається як перспективний напрямок профілактики розвитку багатьох захворювань, у виникнення чи маніфестацію яких залучений гіпоксичний каскад [4, 5].

У попередні роки нами вже був проведений аналіз стану вивчення механізмів адаптації до гіпоксії [6], однак, у зв'язку зі значним прогресом у поглядах на молекулярні та генетичні аспекти реагування на різні гіпоксигенні чинники на клітинному рівні, є потреба в узагальненні нових наукових даних із зазначеного напрямку.

Мета роботи

Проаналізувати стан питання клітинних механізмів реагування організму на гіпоксію в сучасній медичній літературі.

Основна частина

Вивчення питань дії гіпоксії на організм людини давно цікавить науковців усього світу, оскільки саме через абсолютну чи відносну нестачу кисню опосередковується фізіологічна адаптогенна дія середовища (екзогенна гіпоксія) чи зміни функціонального стану організму (гіпоксія навантаження) [7, 8].

Аеробні організми потребують кисню (O_2) для отримання енергії. З цієї причини позбавлення O_2 чи недостатнє його постачання створює значний стрес у живих клітинах. Дефіцит O_2 також парадоксально пов'язаний із нераціональним накопиченням вільних радикалів, які викликають додатковий стрес для білків та ДНК у клітині. Тому в умовах гіпоксичних станів в клітинах активуються ряд адаптивних реакцій, щоб забезпечити постачання O_2 відповідно до метаболічних, біоенергетичних та окислювально-відновних потреб. У "боротьбі за кисень" в умовах гіпобаричної гіпоксії розвиваються пристосувально-компенсаторні функціональні та морфологічні зміни в різних органах та системах, які реалізуються на субклітинному, клітинному, тканинному, органному, системному, організмівому, а іноді й на більш високих рівнях (популяційному, видовому тощо). За умов гіпоксії в клітині тимчасово сповільнюється клітинний цикл, знижується споживання енергії, виділяються "фактори виживання" та проангіогенні речовини [9].

Підтримання гомеостазу за цих умов полягає в тому, щоб не допустити зниження напруги кисню в крові та тканинах нижче критичних величин (у ділянці клітин головного мозку 3-5 мм рт.ст., у змішаній венозній крові - 19 мм рт.ст.) [10].

Одним із природних варіантів екзогенної гіпоксії є умови високогір'я. Високогір'я (> 2500 м над рівнем моря) являє собою "експеримент" природи для вивчення адаптації та фізіологічних процесів, пов'язаних із реалізацією компенсаторних механізмів гіпоксичного каскаду [11].

Завдяки відповідним фізіологічним механізмам, напруга кисню в крові з наростанням висоти зменшується повільніше, ніж парціальний тиск кисню (pO_2) в атмосфері. Так, на висоті 2500 м pO_2 в альвеолах складає 70% від вихідного, а в крові напруга утримується на рівні 90% [10]. Якщо швидкість підйому в гору велика, організм раптово потрапляє в середовище, бідне на кисень, розвивається гостра висотна гіпоксія, прояв-

ляючись ознаками гострої кисневої недостатності. При порівняно повільному підйомі на середні й навіть великі висоти та перебуванні там протягом кількох днів або тижнів на організм впливає помірна гіпоксія, яка не призводить до формування патологічного процесу, а запускає механізми адаптації [12].

Термін "адаптація" вживається по-різному, але коли йдеться про фенотипічні ознаки, на які впливає природний відбір, він має специфічне значення, а саме будь-які особливості структури, функції чи поведінки, що підвищують здатність до виживання та відтворення у заданому середовищі. У фізіології "адаптація" також використовується для позначення рис, що відновлюють гомеостаз, і тому вони вважаються корисними, особливо на етапі термінової адаптації або за умови тимчасового впливу гіпоксії. З огляду на важливе значення вивчення усіх рівнів реагування на гіпоксію з метою пошуку молекулярних та генетичних механізмів, які могли б допомогти використовувати програмовану гіпоксію з профілактичною та лікувальною метою, вважаємо за необхідне проаналізувати наукові дані за двома напрямками: популяційні особливості пристосування до високогірної гіпобаричної гіпоксії та молекулярні й генетичні механізми реагування на гіпоксію на клітинному рівні.

Автори, які досліджували популяційні особливості реагування на високогірну гіпоксію, стверджують, що незважаючи на універсальність гіпобаричної гіпоксії як природного чинника у високогірних регіонах планети, конкретні специфічні особливості транспорту кисню грають унікальну роль у адаптації різних континентальних мешканців високогір'я [13, 14].

Репродуктивний успіх та виживання немовлят є найважливішими компонентами трансгенераційної адаптації до високогір'я. Особливості функціонування системи захисту від гіпоксії в членів природних популяцій високогір'я починають діяти вже на етапі внутрішньоутробного розвитку. Так, у мешканців андського та тибетського високогір'я збільшене внутрішньоутробне трансплацентарне надходження кисню на висоту пояснюється збільшенням загального кровотоку в матковій артерії, що призводить до меншого внутрішньоутробного обмеження росту в порівнянні з новоприбулими висотними популяціями, що, у випадку тибетців, веде до меншої до- і післяпологової смертності [15]. Знайдені особливості у материнських копіях генів PRKAA1, пов'язані з діаметром маткової артерії та метаболічним гомеостазом [16].

Насичення O_2 (SaO_2) також вище у тибетських новонароджених порівняно з андійцями, у яких тиск SaO_2 та легеневий артеріальний тиск не відрізняються від показників європейських немовлят. Автори стверджують, що важливо з'ясувати, чи і як саме здатність переносити гіпоксію на ранніх стадіях розвитку стосується фізіологічних особливостей у дорослих мешканців високогір'я [17].

Генетично зумовленими та унікальними для кожної високогірної популяції є також і особливості вмісту гемоглобіну, при цьому у деяких з них, зокрема у тибетців, вміст гемоглобіну коливається у межах, харак-

терних для низин, навіть за умов проживання на висотах понад 3500 м над рівнем моря [18]. Таким чином, автори доводять, що підвищення вмісту гемоглобіну є вторинним і, більш ймовірно, є ознакою напруження систем киснепостачання за умови приєднання додаткових функціональних чи обставочних чинників [11]. У наших експериментальних дослідженнях на щурах ми також отримали підтвердження значення впливу різних (як конституційних, так і середовищних) чинників на механізми реагування організму та його окремих тканин на гіпобаричну гіпоксію [19-22].

Дослідження показників серцевої функції та метаболізму міокарду вказують на більшу мобільність як функціональних показників (частота та сила серцевих скорочень), так і енергозабезпечення (можливість використання різних енергетичних субстратів) у мешканців високогір'я, порівняно з населенням рівнин, однак і тут виявляються генетичні і фізіологічні відмінності у мешканців різних високогірних регіонів планети [23].

Очевидно, що багато ознак, як спільних, так і унікальних для мешканців континентального нагір'я, є основними компонентами або вторинними наслідками еволюційної адаптації до висотної гіпоксії, що відбулася протягом багатьох поколінь. Так, наприклад, вищий вміст гемоглобіну, з огляду на непостійність цієї ознаки, може трактуватися як компенсаторний фактор для усунення інших несприятливих наслідків дії гіпоксії.

Одним із таких сучасних напрямків дослідження механізмів реагування на гіпоксію є вивчення популяційного поліморфізму HIFs (Hypoxia-inducible factors) та адаптогенних та патогенних HIF-залежних клітинних механізмів для мешканців різних високогірних регіонів. Зокрема, відомий механізм залучення HIF-залежних реакцій регулювання метаболізму [3, 24] також проілюстрований в дослідженнях поліцитемії на прикладі високогірних мешканців Чувашії, у яких обмежена деградація HIF під час фізичних вправ пов'язана з вищим лактатом порівняно зі стандартною активністю HIF у суб'єктів, які генетично не належать до даної популяції [9].

З огляду на вищезазначене, важливим напрямком досліджень у вивченні сигнальних ефектів гіпоксії є пошуки первинної клітинної ланки реагування на дефіцит кисню та напрямків реалізації каскаду захисних та адаптаційних реакцій у різних тканинах організму.

На даний час накопичено чимало наукових даних щодо HIF-залежних та HIF-незалежних клітинних реакцій на гіпоксію, генетичних аспектів активації та інгібування даних реакцій. Вважаємо за потрібне приділити даному питанню окрему увагу та навести аналіз наукових даних з цього напрямку в наступній частині даного огляду літератури.

Висновок

Наявність широкого спектру генетичних маркерів адаптації до гіпоксії та унікальності геномних композицій у представників природних популяцій різних, територіально розмежованих, високогірних регіонів світу, свідчить як про універсальність гіпоксії як природного адаптогена, так і про значення всієї композиції чин-

ників, які зумовлюють розвиток адаптаційної реакції та впливають на її перебіг.

Подальше вивчення взаємодії між генетичними, епігенетичними та екологічними факторами для формування моделей адаптації до висотної гіпоксії обіцяє поглиблення розуміння механізмів, що лежать в основі адаптаційного потенціалу людини, та уточнення її наслідків для здоров'я населення.

Список літератури:

1. Soroko SI, Burykh EA, Bekshaev SS, Sergeeva EG. Комплексное многопараметрическое исследование системных реакций организма человека при дозированном гипоксическом воздействии. *Физиология человека*. 2005;31(5):88-109.
2. Gavenauskas BL, Mankovskaya IM, Nosar VI, Nazarenko AI, Bratush LV. Вплив інтервального гіпоксичного тренування на показники адаптації шурів до гіпоксії навантаження. *Фізіологічний журнал*. 2004;50(6):32-42.
3. Mankovskaya IM, Moiseenko EV, Dosenko VE, Muzychenko TI, Nosar VI, Gonchar OO, et al. Експресія субодиниць транскрипційного фактора HIF і поліморфізм киснезалежного домену HIF-1<SE bold alpha> у людини та шурів за нормоксичних та гіпоксичних умов. *Фізіологічний журнал*. 2006;52(2):149-50.
4. Kobylinska AI, Gzhegochkiy MR, Terletska OI, Mysakovets OG, Smikh ZV. Інтервальне гіпоксичне тренування - новий метод профілактики, реабілітації і терапії. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. 2002;2:39-44.
5. Lanovenko II, Gashuk GP. Експериментальне обґрунтування застосування гіпоксичного тренування для корекції порушень киснетранспортної системи при апластичній анемії. *Фізіологічний журнал*. 2005;51(5):43-9.
6. Yasinska OV. Гіпобарична гіпоксія та механізми адаптації організму за умов різної довжини фотоперіоду. *Буковинський медичний вісник*. 2004;8(2):199-202.
7. Sirotnin NN, redaktor. *Вопросы физиологии и патологии высокогорья*. Душанбе; 1963. 195 с.
8. Meerson FZ. *Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации*. Москва: Hypoxia Medical LTD; 1993. 334 с.
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. Шевченко ЮІ, редактор. *Гіпоксія. Адаптація, патогенез, клініка*. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб; 2000. 383 с.
11. Moore LG. Measuring high-altitude adaptation. *J Appl Physiol* (1985). 2017;123(5):1371-85. doi: 10.1152/jappphysiol.00321.2017
12. Сазонтова ТГ. Противоположное влияние адаптации к коротким стрессорным воздействиям и адаптации к периодической гипоксии на активность Na/K АТФ-азы плазматической мембраны печени. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1996;121(4):383-6.
13. Simonson TS. Altitude Adaptation: A Glimpse Through Various Lenses. *High Alt Med Biol*. 2015;16(2):125-37. doi: 10.1089/ham.2015.0033
14. Petousi N, Robbins PA. Human adaptation to the hypoxia of high altitude: the Tibetan paradigm from the pregenomic to the postgenomic era. *J Appl Physiol* (1985). 2014;116(7):875-84. doi: 10.1152/jappphysiol.00605.2013
15. 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
16. 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
17. Niermeyer S, Andrade-M MP, Vargas E, Moore LG. Neonatal oxygenation, pulmonary hypertension, and evolutionary adaptation to high altitude (2013 Grover Conference series). *Pulm Circ*. 2015;5(1):48-62. doi: 10.1086/679719
18. cheinfeldt LB, Soi S, Thompson S, Ranciaro A, Wolde-

meskel D, Beggs W, et al. Genetic adaptation to high altitude in the Ethiopian highlands. *Genome Biol* [Internet]. 2012[cited 2019 Dec 11];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

19. Dmitrenko RR, Khodorovsky GI, Yasinska OV. The gingival tissues reaction on hypobaric hypoxia action according to varying duration photoperiod in immature female rats. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2016;15(1):55-8.

20. 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>

21. Yasinska OV. Specific characteristics of tissue reaction of the adrenal glands hypobaric hypoxia action according to altered photoperiod duration in immature female rats. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2015;14(4):194-7.

22. 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.

23. 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

24. Formenti F, Constantin-Teodosiu D, Emmanuel Y, Cheeseman J, Dorrington KL, Edwards LM, et al. Regulation of human metabolism by hypoxia-inducible factor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(28):12722-7. doi: 10.1073/pnas.1002339107

References:

1. Soroko SI, Burykh EA, Bekshaev SS, Sergeeva EG. Комплексное многопараметрическое исследование системных реакций организма человека при дозированном гипоксическом воздействии [Human systemic reactions to a dosed exposure to hypoxia: A multiparameter study]. *Human Physiology*. 2005;31(5):88-109. (in Russian)
2. Gavenauskas BL, Mankovskaya IM, Nosar VI, Nazarenko AI, Bratush LV. Vplyv interval'noho hipoksychnoho trenuvannya na pokaznyky adaptatsii schuriv do hipoksii navantazhennia [Influence of intermittent hypoxic training on adaptation to load hypoxia in rats]. *Fiziologichnyi Zhurnal*. 2004;50(6):32-42. (in Ukrainian)
3. Mankovskaya IM, Moiseenko YeV, Dosenko Vle, Muzychenko TI, Nosar VI, Honchar OO, et al. Експресія субодиниць транскрипційного фактора HIF і поліморфізм киснезалежного домену HIF-1<SE bold alpha> у людини та шурів за нормоксичних та гіпоксичних умов [Expression of HIF transcription factor subunits and polymorphism of the HIF-1 <SE bold alpha> oxygen domain in humans and rats under normoxic and hypoxic conditions]. *Fiziologichnyi Zhurnal*. 2006;52(2):149-50. (in Ukrainian)
4. Kobylinska AI, Hzhzhots'kyi MR, Terletska OI, Mysakovets' OH, Smikh ZV. Інтервальне гіпоксичне тренування - новий метод профілактики, реабілітації і терапії [Hypoxic interval training is a new method of prevention, rehabilitation and therapy]. *Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry*. 2002;2:39-44. (in Ukrainian)
5. Lanovenko II, Haschuk HP. Експериментальне обґрунтування застосування гіпоксичного тренування для корекції порушень киснетранспортної системи при апластичній анемії [Experimental justification for the use of hypoxic training for the correction of disorders of the oxygen transport system in aplastic anemia]. *Fiziologichnyi Zhurnal*. 2005;51(5):43-9. (in Ukrainian)
6. Yasinska OV. Hipobarychna hipoksiia ta mekhanizmy adaptatsii orhanizmu za umov riznoi dovzhyny fotoperiodu [Hypobaric hypoxia and mechanisms of the organism adaptation to conditions of different photoperiod]. *Bukovinian Medical Herald*. 2004; 8(2):199-202. (in Ukrainian)
7. Sirotnin NN, redaktor. *Вопросы физиологии и патологии высокогорья* [Physiology and pathology of the highlands]. Душанбе; 1963. 195 p. (in Russian)
8. Meerson FZ. *Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации* [Adaptation medicine: mechanisms and protective effects of adaptation]. Москва: Hypoxia Medical

Клінічна та експериментальна патологія. 2019. Т.18, №4 (70)

LTD; 1993. 334 p. (in Russian)

9. Majumdar 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. Shevchenko YuL, redaktor. Gipoksiya. Adaptatsiya, patogenez, klinika [Hypoxia. Adaptation, pathogenesis, clinic]. Sankt-Peterburg: ELBI-SPb; 2000. 383 p. (in Russian)

11. Moore LG. Measuring high-altitude adaptation. *J Appl Physiol* (1985). 2017;123(5):1371-85. doi: 10.1152/jappphysiol.00321.2017

12. Sazontova TG. Protivopozhnoe vliyanie adaptatsii k korotkim stressornym vozdystviyam i adaptatsii k periodicheskoj gipoksii na aktivnost' Na/K ATF-azy plazmaticheskoy membrany pecheni [The opposite effect of adaptation to short stressful effects and adaptation to periodic hypoxia on the activity of Na/K ATPases of the plasma membrane of the liver]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1996;121(4):383-6. (in Russian)

13. Simonson TS. Altitude Adaptation: A Glimpse Through Various Lenses. *High Alt Med Biol*. 2015;16(2):125-37. doi: 10.1089/ham.2015.0033

14. Petousi N, Robbins PA. Human adaptation to the hypoxia of high altitude: the Tibetan paradigm from the pregenomic to the postgenomic era. *J Appl Physiol* (1985). 2014;116(7):875-84. doi: 10.1152/jappphysiol.00605.2013

15. 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

16. Bigam 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

17. Niermeyer S, Andrade-M MP, Vargas E, Moore LG. Neonatal oxygenation, pulmonary hypertension, and evolutionary adaptation to high altitude (2013 Grover Conference series). *Pulm Circ*. 2015;5(1):48-62. doi: 10.1086/679719

18. Scheinfeldt LB, Soi S, Thompson S, Ranciaro A, Wolde-meskel D, Beggs W, et al. Genetic adaptation to high altitude in the Ethiopian highlands. *Genome Biol* [Internet]. 2012[cited 2019 Dec 11];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

19. Dmitrenko RR, Khodorovsky GI, Yasinska OV. The gingival tissues reaction on hypobaric hypoxia action according to varying duration photoperiod in immature female rats. *Clinical & experimental pathology*. 2016;15(1):55-8.

20. Khodorovskiy GI, Dmitrenko RR, Yasinska OV, Dovgopola TS. Rol' i mistse tkanyin 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)

21. Yasinska OV. Specific characteristics of tissue reaction of the adrenal glands hypobaric hypoxia action according to altered photoperiod duration in immature female rats. *Clinical & experimental pathology*. 2015;14(4):194-7.

22. 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.

23. 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

24. Formenti F, Constantin-Teodosiu D, Emmanuel Y, Cheeseman J, Dorrington KL, Edwards LM, et al. Regulation of human metabolism by hypoxia-inducible factor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(28):12722-7. doi: 10.1073/pnas.1002339107

Відомості про авторів:

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

Сведения об авторах:

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

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 5.11.2019

Рецензент – проф. С.С. Ткачук

© О.В. Ясінська, 2019