

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616-092:612.273.2:612.223.11-092.4

Трегуб П.П.^{1,2*}, Куликов В.П.¹, Малиновская Н.А.², Кузовков Д.А.², Ковзелев П.Д.³

HIF-1 – альтернативные сигнальные механизмы активации и формирования толерантности к гипоксии/ишемии

¹ООО «Алтайский медицинский институт последипломного образования». г. Барнаул, Россия;

²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

Альтернативные сигнальные механизмы активации транскрипционного фактора HIF-1 принципиально можно подразделить на 3 типа: связанные с ингибированием пролилгидроксилаз и ограничением деградации HIF-1 α ; связанные с индукцией HIF-1 α ; связанные с активацией HIF-1 α . Особый практический интерес представляет активация фактора HIF-1 во время гиперкапнии, которая часто сопутствует гипоксии. Перmissible гиперкапния вызывает повышение концентрации HIF-1 α в ткани головного мозга и потенцирует активацию HIF-1 α , что выражается в повышении содержания HIF-1 α в гиппокампальных нейронах CA1 региона после гиперкапнически-гипоксического воздействия. При изолированном применении гипоксии аналогичный эффект отсутствует. Перспективным для разработки методов повышения толерантности органов и тканей к гипоксии/ишемии является комбинирование средств, повышающих активность HIF-1, с респираторными гиперкапнически-гипоксическими тренировками и препаратами, влияющими на другие адаптогенные механизмы.

Ключевые слова: HIF-1 α ; сигнальные механизмы; нейропротекция; гипоксия; гиперкапния.

Для цитирования: Трегуб П.П., Куликов В.П., Малиновская Н.А., Кузовков Д.А., Ковзелев П.Д. HIF-1 – Альтернативные сигнальные механизмы активации и формирования толерантности к гипоксии/ишемии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2019; 63(4): 115-122 .

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.115-122

Для корреспонденции: Трегуб Павел Павлович, e-mail: pfiza_asmu@mail.ru

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 18-75-00016)

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 20.03.2019

Tregub P.P.^{1,2}, Kulikov V.P.¹, Malinovskaya N.A.², Kuzovkov D.A.², Kovzelev P.D.³

Hif-1 – alternative signal pathways of activation and formation of tolerance to hypoxia/ischemia

¹LLC «Altai Medical Institute of Postgraduate Education»,
Polzunova st. 34a, 656043, Barnaul, Russia;

²«Professor VF Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University» of the Ministry of Health of Russia,
Partizan Zheleznyak st. 1, 660022, Krasnoyarsk, Russia;

³«National Medical Research Center named after V.A. Almazov» of the Ministry of Health of Russia, Akkuratova st. 2, 197341, St. Petersburg, Russia

Along with the classical oxygen-dependent mechanism of activation of the transcription factor HIF-1, there are alternative signaling mechanisms of this process. These mechanisms can be fundamentally divided into the following types: associated with the inhibition of prolyl hydroxylases and limiting the degradation of HIF-1 α (iron chelators, NO, succinate, inhibitors of lysosomal degradation); associated with the induction of HIF-1 α (TNF α , IL-1, angiotensin); associated with the activation of HIF-1 α (MAPK, PI3K). Of particular practical interest is the activation of HIF-1 factor when exposed to CO₂ during hypercapnia, which is often associated with hypoxia. Permissible hypercapnia causes an increase in the concentration of HIF-1 α in brain tissue at an equivalent level of hypoxia, and also potentiates the effectiveness of hypoxia in relation to HIF-1 α activation, which is expressed in an increase in the content of HIF-1 α in hippocampal neurons of the CA1 region after hypercapnic-hypoxic exposure, on the absence of a similar effect with the isolated use of hypoxia. Promising for the development of methods to increase the tolerance of organs and tissues to hypoxia / ischemia is a combination of agents that increase the activity of HIF-1, with respiratory hypercapnic-hypoxic training and drugs that affect other adaptogenic mechanisms (A1-adenosine receptors, mitok⁺_{АТФ}-channels, opioid receptors).

Keywords: HIF-1 α ; signaling pathways; neuroprotection; hypoxia; hypercapnia.

For citation: Tregub P.P., Kulikov V.P., Malinovskaya N.A., Kuzovkov D.A., Kovzelev P.D. HIF-1 – Alternative signals pathways of activation and formation of tolerance to hypoxia/ischemia. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental`naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2019; 63(4): 115-122. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.115-122

For correspondence: Pavel P. Tregub, PhD, Principal Researcher, Scientific Research Institution of molecular medicine and pathobiochemistry; Partizan Zheleznyak st. 1, 660022, Krasnoyarsk, Russian Federation, e-mail: pfiza_asmu@mail.ru

Information about authors:

Tregub P.P., <https://orcid.org/0000-0002-3650-6121>

Kulikov V.P., <https://orcid.org/0000-0003-4869-5465>

Malinovskaya N.A., <https://orcid.org/0000-0002-0033-3804>

Kuzovkov D.A., <https://orcid.org/0000-0002-3981-3354>

Kovzelev P.D. <https://orcid.org/0000-0003-1430-3195>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study was carried out with a grant from the Russian Science Foundation (project No. 18-75-00016)

Received 20.03.2019

В последние десятилетия возрастает интерес к изучению биологических эффектов молекулы HIF-1 α (фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа). Такое внимание, главным образом, обусловлено его ключевой ролью в механизме клеточной и тканевой адаптации к дефициту кислорода и ишемии, чему посвящен ряд работ авторитетных ученых [1-5].

Однако, несмотря на традиционные представления о природе сигнального механизма HIF-1 α , базирующегося на кислород-дефицитной аккумуляции, появилась информация об альтернативных механизмах его активации. Эти данные представляют интерес для пересмотра отношения к этому транскрипционному фактору, который регулируется не только гипоксическим стимулом, но и может выступать в качестве мишени для потенцирования защитных эффектов от некоторых адаптогенных триггеров. Это открывает целый ряд перспектив для разработки новых методов и средств повышения толерантности органов и тканей к ишемии.

Биологическая роль транскрипционного фактора HIF-1. HIF-1 α – белок, являющийся α -субъединицей гетеродимерного транскрипционного фактора, индуцируемого гипоксией 1 (HIF-1). Концентрация и стабильность HIF-1 α , его локализация в клетке, а также активность транскрипции прямо зависят от клеточного уровня кислорода [4]. Необходимо подчеркнуть, что во многих работах при обсуждении эффектов и молекулярных механизмов фактора HIF-1, состоящего из α - и β -субъединиц, исследователи часто отождествляют с ним именно α -субъединицу, которая опосредует большую часть эффектов HIF-1.

Фактор HIF-1 играет важную роль в клеточном ответе на изменение кислородного гомеостаза у млекопитающих [2, 6]. Основной функцией этого белка является индукция транскрипции генов, регулирующих кислородное обеспечение клеток и повышающих их толерантность к гипоксии/ишемии [2, 4]. Число обнаруженных генов-мишеней, активируемых HIF-1, продолжает увеличиваться и включает в себя гены, уча-

ствующие в ангиогенезе [7-9], энергетическом метаболизме [3, 9, 10, 11], эритропоэзе [12, 13], клеточной пролиферации [14-16], ремоделировании сосудов и вазомоторных реакциях [17, 18].

Отдельного внимания заслуживает факт сверхэкспрессии HIF-1 в процессе канцерогенеза многих опухолей [19], как по гипоксически-зависимому пути [20], так и по пути не связанному с дефицитом кислорода [21]. В частности, при мутации гена-супрессора белка фон Гиппеля-Линдау (vHL) в клетках почечной карциномы происходит повышение экспрессии HIF-1 α и HIF-2 α .

Кроме того, активированный HIF-1 оказывает провоспалительное и антимикробное действие, посредством модуляции клеточного иммунного ответа [22, 23], проявляет проапоптотические эффекты, специфичные для определенного типа клеток [24-26] и регулирует эмбриональное развитие через повышение экспрессии VEGF [7, 9].

Классический сигнальный путь ответа на гипоксию, опосредованный HIF-1 α . При нормоксии Fe²⁺-содержащие пролил-гидроксилазы подвергают субъединицу HIF-1 α гидроксильрованию. Затем белок vHL связывается с комплексом HIF-1 α -OH, а после убиквитинирования, HIF-1 α подвергается протеасомной деградации [27, 28].

При развитии внутриклеточной гипоксии пролил-гидроксилазы теряют свою активность, что нарушает процесс убиквитин-протеазного разрушения альфа-субъединицы HIF-1 в vHL-опосредованном пути и вызывает аккумуляцию HIF-1 α с последующим его проникновением через нуклеарную мембрану. В ядре альфа-субъединица связывается с бета-субъединицей и приобретает транскрипционную активность в комплексе с коактиватором CBP/p300 [29]. Этот комплекс связывается с элементами ответа на гипоксию (HRE) нескольких генов и индуцирует транскрипцию этих генов.

Активированный гетеродимер HIF-1 связывается с ДНК в сайтах, представленных консенсусной после-

довательностью 58-RCGTG-38 [30]. Сайт связывания с HIF-1, присутствующий в HRE, является цис-зоной транскрипционной регуляторной последовательности, которая может быть расположена в 58-фланкирующих, 38-фланкирующих или промежуточных последовательностях генов-мишеней. Наличие интактного сайта связывания HIF-1 необходимо, но не достаточно, чтобы эти элементы опосредовали активацию транскрипции [30, 31].

Альтернативные сигнальные механизмы активации HIF-1. Наряду с классическим путем активации HIF-1, обусловленным воздействием гипоксии и процессом накопления HIF-1 α , существует целый ряд альтернативных (неканонических) механизмов. Эти сигнальные механизмы затрагивают практически все этапы регуляции активности фактора HIF-1 и его альфа-субъединицы: экспрессия, синтез, трансактивация, накопление и деградация.

Например, синтез HIF-1 α может реализовываться через O₂-независимые механизмы, посредством реакций, контролируемых системами MAPK (mitogen activated proteinkinase) и PI3K (фосфатидилинозитол-3киназа), имеющих важное значение в процессах роста, пролиферации и дифференцировки [1]. Также, известно, что повышение транскрипционной активности HIF-1 наблюдается под действием окиси азота, фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-1 и ангиотензина [32].

При этом известно, что хелаторы железа, индуцирующие экспрессию HIF-1 α подобно гипоксии [33], также предотвращают и его убиквитинирование [34]. Доказано, что эти препараты нарушают ассоциацию vHL и HIF-1 α , тогда как эти белки остаются связанными в клетках подверженных гипоксии [35].

В последнее время появились доказательства существования неканонического пути деградации HIF-1, который зависит от шаперон-опосредованной лизосомальной аутофагии [36-39]. Показано, что применение ингибиторов лизосомальной деградации в модели *in vitro* приводит к повышению уровня HIF-1 α и активности HIF-1, а использование активаторов шаперон-опосредованной аутофагии имеет противоположный эффект. При этом, HSC70 и LAMP2A, аналогичным образом влияют на активность HIF-1, выступая основными компонентами механизма лизосомальной аутофагии. Кроме того, транскрипционный фактор EB, главный регулятор лизосомального биогенеза, также ингибирует HIF-1. Таким образом, модуляция активности лизосомальной аутофагии играет существенную роль в активации HIF-1 по независимому от кислорода пути.

Особый интерес для практического применения в терапии ишемических и гипоксических повреждений

представляет, на наш взгляд, возможная альтернативная активация HIF-1 углекислым газом в условиях гиперкапнии.

Роль гиперкапнии в процессе активации/накопления HIF-1 α . Во многих экспериментальных работах по изучению классического O₂-зависимого механизма активации HIF-1 исследователи пользуются моделями, которые создают в клетке не только дефицит кислорода, но и неизбежное повышение уровня CO₂. Однако, углекислота также является существенным фактором влияния на внутриклеточный гомеостаз и может оказывать независимое от кислорода воздействие на активность HIF-1.

Поскольку продукция диоксида углерода в организме тесно связана с потреблением кислорода, существует обратная зависимость между уровнями этих газов в клетках и тканях. Повышенная продукция CO₂, возникающая при гипоксии, компенсируется за счет гипервентиляции. На тканевом и клеточном уровне устойчивая гиперкапния формируется при угнетении этого механизма и/или нарушении микроциркуляции, сопровождаясь активацией анаэробного гликолиза [40]. Гипоксия и гиперкапния обычно сопутствуют респираторным расстройствам, таким как синдром ночного апноэ, пневмония и хроническая обструктивная болезнь легких [41, 42], а также заболеваниям, сопровождающимся нарушениями кровообращения и микроциркуляции [43, 44].

В литературном обзоре, посвященном потенциальным способам достижения активного долголетия, существенное внимание уделяется положительному гормональному эффекту перемежающейся гиперкапнии [45]. Примечательно, что перmissive гиперкапния признана клиническими специалистами как эффективный элемент защитной стратегии при искусственной вентиляции легких [46]. Кроме того, в цикле экспериментальных исследований был показан протекторный потенциал перmissive гиперкапнии в отношении ишемически-реперфузионного повреждения головного мозга, патогенетически связанного с возникновением гипоксии в нервных клетках [47, 48]. Наши работы демонстрируют, что гиперкапния оказывает потенцирующее влияние на протекторную эффективность гипоксии при сочетанном курсовом воздействии, проводимом перед моделированием острой гипобарической гипоксии и фокального ишемического инсульта [49, 50].

Имеются работы, демонстрирующие стимулирующее влияние гиперкапнии на HIF-1 α . Так, в 2009 г. было установлено, что в головном мозге после введения ацетазоламида происходит увеличение концентрации HIF-1 α [51]. Авторы позиционировали это как прямой

эффект используемого препарата, хотя основной механизм его действия заключается в блокировании карбоангидразы с последующим повышением уровня CO_2 , который гипотетически также мог быть причиной нарушенного эффекта.

При оценке уровня HIF-1 α и HIF-2 α в коре головного мозга во время 3-недельного воздействия хронической гипоксии и гиперкапнии было отмечено их повышенное накопление, но в сопряжении со снижением плотности капиллярного русла и факторов роста сосудов [52].

Важно отметить наличие публикаций, в которых сделаны противоположные заключения при оценке влияния гиперкапнии на уровень HIF-1 α . Так, в экспериментальном исследовании A. Selfridge и соавт. [53] гиперкапния подавляла стабильность белка HIF и экспрессию его гена-мишени *in vivo* и *in vitro*, что ассоциировалось с прямым снижением внутриклеточного pH. А в исследовании V. Raeis и соавт. [54] выявлено отсутствие корреляции между повышением экспрессии HIF-1 α и уровнем CO_2 после 24-часовой экспозиции кардиомиоцитов в условиях гиперкапнической гипоксии *in vitro*. Однако, в указанных работах супрессия белка HIF была обнаружена при использовании модели с высоким уровнем гиперкапнии ($\text{FetCO}_2=10\%$) и/или длительным воздействием (4–6 ч и 24 ч), что могло вызвать дезадаптивный эффект.

В одной из наших работ методом иммуноферментного анализа было продемонстрировано повышение концентрации HIF-1 α в тканях головного мозга не только при воздействии дефицита кислорода, но и при повышении CO_2 в нормоксических условиях [55]. Для моделирования гиперкапнических и гипоксических состояний применялись 7-кратные курсы 30-минутных воздействий умеренного дефицита кислорода ($P_{\text{O}_2} \approx 90$ мм рт. ст.) и/или избытка CO_2 ($P_{\text{CO}_2} \approx 50$ мм рт. ст.) с интервалом 24 ч, выбранные в качестве оптимального нейротропного режима по результатам наших предыдущих исследований. Образцы головного мозга забирались для гомогенизации и иммунохимического исследования через 24 ч после 7-го респираторного воздействия для возможности оценки уровня HIF-1 α после стабилизации его концентрации [1] и формирования ишемической толерантности головного мозга [49].

В другом нашем исследовании результаты флуоресцентной микроскопии участка гиппокампа из CA1 региона, наиболее чувствительного к дефициту кислорода, показали, что курсовое воздействие гиперкапнической гипоксии повышает содержание HIF-1 α в нервных клетках, на фоне отсутствия аналогичного эффекта при изолированном применении гиперкапнии и гипоксии [56]. Эти данные позволяют предполагать,

что гиперкапния потенцирует эффективность гипоксии в отношении активации HIF-1 α .

При этом, важно отметить, что гиперкапния при сочетании с гипоксией частично препятствует снижению парциального напряжения кислорода в артериальной крови, формируя более высокий уровень PaO_2 по сравнению с изолированным воздействием гипоксии (48 и 33 мм рт. ст., соответственно) [56]. Это происходит, вероятно, вследствие одновременной стимуляции под воздействием CO_2 легочной вентиляции и легочной перфузии. Кроме того, это свидетельствует о том что, гиперкапния в сочетании с гипоксией оказывает индуцирующее действие на HIF-1 α даже в случае менее выраженной степени дефицита кислорода, чем при ее изолированном воздействии в эквивалентной концентрации.

В то же время, пока нет оснований утверждать, что более эффективное влияние гиперкапнической гипоксии на аккумуляцию HIF-1 α обусловлено непосредственным воздействием CO_2 , а не снижением уровня pH. Как следует из наших данных, в пользу первого варианта свидетельствует то, что аккумуляция HIF-1 α наблюдается при воздействии гиперкапнической гипоксии, для которой характерно меньшее по сравнению с изолированной гипоксией снижение PaO_2 . В пользу второго варианта могут свидетельствовать данные о снижении в условиях ацидоза функциональной активности пролил-гидроксилаз, ответственных за деградацию HIF-1 α при нормоксии [57].

Возможности потенцирования протекторных эффектов HIF-1 α . Основываясь на выраженных и глубоких регуляторных эффектах HIF-1, модуляция его активности (в том числе, фармакологическая) может представлять терапевтический интерес при лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ишемическими повреждениями и злокачественными новообразованиями [58].

Перспективным для использования в качестве средства модуляции эффектов фактора HIF-1 представляется сочетание воздействий, влияющих как на классический, так и на альтернативные механизмы его активации. Интересным в этом отношении является потенцирование гиперкапнически-гипоксических респираторных воздействий фармакологическими средствами, стимулирующими неканонические пути активации HIF-1 (хелаторы железа, блокаторы карбоангидразы, селективные ингибиторы лизосомальной аутофагии и активаторы MAPK и PI3K и т.д.). При этом, комбинация средств, повышающих активность HIF-1, с респираторными воздействиями и препаратами, влияющими на другие адаптогенные механизмы, может быть наиболее эффективной. Это подтверж-

дается увеличением нейропротекторной эффективности гиперкапнически-гипоксических воздействий при комбинации с активаторами А1-аденозиновых рецепторов и митохондриальных АТФ-зависимых K^+ -каналов [59], а также усилением кардиопротекторного эффекта при сочетании гипоксического прекодиционного рывания с активаторами опиоидных рецепторов [60].

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – Куликов В.П., Трегуб П.П.

Сбор и обработка материала – Трегуб П.П., Малиновская Н.А., Ковзелев П.Д.

Написания текста – Трегуб П.П., Ковзелев П.Д., Кузовков Д.А.

Редактирование – Кузовков Д.А.

Литература

1. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2011; 1: 3-19
2. Adams J.M., Difazio L.T., Rolandelli R.H., Luján J.J., Haskó G., Csóka B., Selmezy Z., Németh Z.H. HIF-1: a key mediator in hypoxia. *Acta Physiol Hung*. 2009; 96(1): 19-28.
3. Lee J.W., Bae S.H., Jeong J.W., Kim S.H., Kim K.W. Hypoxia-inducible factor (HIF-1) alpha: its protein stability and biological functions. *Experimental & Molecular Medicine*. 2004; 36(1): 1-12.
4. Semenza G.L. Regulation of mammalian O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 1999; 15: 551-78.
5. Wang G.L., Jiang B.H., Rue E.A., Semenza G.L. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1995; 92(12): 5510-14.
6. Semenza G.L. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *Journal of Applied Physiology*. 2000; 88(4): 1474-80.
7. Carmeliet P., Dor Y., Herbert J.M., Fukumura D., Brusselmans K., Dewerchin M. et al. Role of HIF-1 α in hypoxia-mediated apoptosis, cell proliferation, and tumour angiogenesis. *Nature*. 1998; 394: 485-90.
8. Gerber H-P., Condorelli F., Park J., Ferrara N. Differential transcriptional regulation of the two vascular endothelial growth factor receptor genes: Flt-1, but not Flk-1/KDR, is upregulated by hypoxia. *J Biol Chem*. 1997; 272: 23659-67.
9. Ryan H.E., Lo J., Johnson R.S. HIF-1 α is required for solid tumor formation and embryonic vascularization. *EMBO J*. 1998; 17: 3005-15.
10. Iyer N.V., Kotch L.E., Agani F., Leung S.W., Laughner E., Wenger R.H. et al. Cellular and developmental control of O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 α . *Genes Dev*. 1998; 12: 149-62.
11. Wood S.M., Wiesener M.S., Yeates K.M., Okada N., Pugh C.W., Maxwell P.H., Ratcliffe P.J. Selection and analysis of a mutant cell line defective in the hypoxia-inducible factor-1 α -subunit (HIF-1 α): characterization of HIF-1 α -dependent and independent hypoxia-inducible gene expression. *J Biol Chem*. 1998; 273: 8360-8.
12. Hu J., Discher D.J., Bishopric N.H., Webster K.A. Hypoxia regulates expression of the endothelin-1 gene through a proximal hypoxia-inducible factor-1 binding site on the antisense strand. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998; 245: 894-9.
13. Jiang B-H., Rue E., Wang G.L., Roe R., Semenza G.L.. Dimerization, DNA binding, and transactivation properties of hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem*. 1996; 271: 17771-8.
14. Eckhart A.D., Yang N., Xin X., Faber J.E. Characterization of the α 1B-adrenergic receptor gene promoter region and hypoxia regulatory elements in vascular smooth muscle. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94: 9487-92.
15. Feldser D., Agani F., Iyer N.V., Pak B., Ferreira G., Semenza G.L. Reciprocal positive regulation of hypoxia-inducible factor 1 α and insulin-like growth factor 2. *Cancer Res*. 1999; 59: 3915-8.
16. Tazuke S.I., Mazure N.M., Sugawara J., Carland G., Faessen G.H., Suen L-F. et al. Hypoxia stimulates insulin-like growth factor binding protein 1 (IGFBP-1) gene expression in HepG2 cells: a possible model for IGFBP-1 expression in fetal hypoxia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95: 10188-93.
17. Melillo G., Musso T., Sica A., Taylor L.S., Cox G.W., Varesio L. A hypoxia-responsive element mediates a novel pathway of activation of the inducible nitric oxide synthase promoter. *J Exp Med*. 1995; 182: 1683-93.
18. Palmer L.A., Semenza G.L., Stoler M.H., Johns R.A. Hypoxia induces type II NOS gene expression in pulmonary artery endothelial cells via HIF-1. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 1998; 274: L212-9.
19. Zhong H., De Marzo A.M., Laughner E., Lim M., Hilton D.A., Zagzag D., Buechler P., Isaacs W.B., Semenza G.L., Simons J.W. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1 α in common human cancers and their metastases. *Cancer Research*. 1999; 59(22): 5830-5.
20. Vaupel P., Mayer A. Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome. *Cancer Metastasis Reviews*. 2007; 26(2): 225-39.
21. Krieg M., Haas R., Brauch H., Acker T., Flamme I., Plate K.H. Up-regulation of hypoxia-inducible factors HIF-1 α and HIF-2 α under normoxic conditions in renal carcinoma cells by von Hippel-Lindau tumor suppressor gene loss of function. *Oncogene*. 2000; 19 (48): 5435-43.
22. Cramer T., Yamanishi Y., Clausen B.E., Förster I., Pawlinski R., Mackman N. et al. HIF-1 α is essential for myeloid cell-mediated inflammation. *Cell*. 2003; 112: 645-57.
23. Oda T., Hirota K., Nishi K., Takabuchi S., Oda S., Yamada H. et al. Activation of hypoxia-inducible factor 1 during macrophage differentiation. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 2006; 291: 104-13.
24. Krick S., Eul B.G., Hänze J., Savai R., Grimminger F., Seeger W., Rose F. Role of hypoxia-inducible factor-1 α in hypoxia-induced apoptosis of primary alveolar epithelial type II cells. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol*. 2005; 32(5): 395-403.
25. Li L., Qu Y., Li J., Xiong Y., Mao M., Mu D. Relationship between HIF-1 α expression and neuronal apoptosis in neonatal rats with hypoxia-ischemia brain injury. *Brain Res*. 2007; 1180: 133-9.
26. Magnon C., Opolon P., Ricard M., Connault E., Ardouin P., Galoup A. et al. Radiation and inhibition of angiogenesis by canstatin synergize to induce HIF-1 α -mediated tumor apoptotic switch. *J Clin. Invest*. 2007; 117(7): 1844-55.
27. Huang L.E., Gu J., Schau M., Bunn H.F. Regulation of hypoxia-inducible factor 1 α is mediated by an O₂-dependent degradation domain via the ubiquitin-proteasome pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998; 95: 7987-92.
28. Mole D.R., Maxwell P.H., Pugh C.W., Ratcliffe P.J. Regulation of HIF by the von Hippel-Lindau tumour suppressor: implications for cellular oxygen sensing. *IUBMB Life*. 2001; 52: 43-7.
29. Huang L.E., Arany Z., Livingston D.M., Bunn H.F. Activation of hypoxia-inducible transcription factor depends primarily upon redox-sensitive stabilization of its alpha subunit. *The J Biol Chem*. 1996; 271(50): 32253-9.

30. Semenza G.L., Jiang B-H., Leung S.W., Passantino R., Concordet J-P., Maire P., Giallongo A. Hypoxia response elements in the aldolase A, enolase 1, and lactate dehydrogenase A gene promoters contain essential binding sites for hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem.* 1996; 271: 32529-37.
31. Semenza G.L., Wang G.L. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol.* 1992; 12: 5447-54.
32. Yoon D., Pastore Y.D., Divoky V. et al. Hypoxia-inducible factor 1 deficiency results in dysregulated erythropoiesis signaling and iron homeostasis in mouse development. *J Biol Chem.* 2006; 281: 25703-11.
33. Wang G.L., Semenza G.L. Desferrioxamine induces erythropoietin gene expression and hypoxia-inducible factor 1 DNA binding activity: implications for models of hypoxia signal transduction. *Blood.* 1993; 82: 3610-5.
34. Kallio P.J., Wilson W.J., O'Brien S., Makino Y., Poellinger L. Regulation of the hypoxia-inducible transcription factor 1 α by the ubiquitin-proteasome pathway. *J Biol Chem.* 1999; 274: 6519-25.
35. Maxwell P.H., Wiesener M.S., Chang G-W., Clifford S.C., Vaux E.C., Cockman M.E. et al. The tumor suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature.* 1999; 399: 271-5.
36. Ferreira J.V., Fôfo H., Bejarano E., Bento C.F., Ramalho J.S., Girão H., Pereira P. STUB1/CHIP is required for HIF1A degradation by chaperone-mediated autophagy. *Autophagy.* 2013; 9: 1349-66.
37. Ferreira J.V., Soares A.R., Ramalho J.S., Pereira P., Girao H. K63 linked ubiquitin chain formation is a signal for HIF1A degradation by chaperone-mediated autophagy. *Sci. Rep.* 2015; 5: 10210.
38. Hubbi M.E., Gilkes D.M., Hu H., Kshitiz, Ahmed I., Semenza G.L. Cyclin-dependent kinases regulate lysosomal degradation of hypoxia-inducible factor 1 α to promote cell-cycle progression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111: 3325-34.
39. Hubbi M. E., Hu H., Kshitiz, Ahmed I., Levchenko A., Semenza G.L. Chaperone-mediated autophagy targets hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) for lysosomal degradation. *J Biol Chem.* 2013; 288: 10703-14.
40. Куликов В.П., Кузнецова Д.В., Заря А.Н. Цереброваскулярная и кардиоваскулярная CO₂-реактивность в патогенезе артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия.* 2017; 23(5): 433-46.
41. Budweiser S., Jörres R. A., Pfeifer M. Treatment of respiratory failure in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon.* 2008; 3: 605-18.
42. Krieger J., Sforza E., Apprill M., Lampert E., Weitzenblum E., and Ratomaharo J. Pulmonary hypertension, hypoxemia, and hypercapnia in obstructive sleep apnea patients. *Chest.* 1989; 96: 729-37.
43. Back S.A. Brain Injury in the Preterm Infant: New Horizons for Pathogenesis and Prevention. *Pediatr Neurol.* 2015; 53(3): 185-92.
44. Kwasiborski P.J. Selected biochemical markers of hypoxia. *Przegl Lek.* 2012; 69(3): 115-9.
45. Pruijboom L., Muskiet A.J. Intermittent living; the use of ancient challenges as a vaccine against the deleterious effects of modern life. A hypothesis. *Medical Hypotheses.* 2018; 120: 28-42.
46. Contreras M., Masterson C., and Laffey J. G. Permissive hypercapnia: what to remember. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2015; 28: 26-37.
47. Tao T., Liu Y., Zhang J., Xu Y., Li W., Zhao M. Therapeutic hypercapnia improves functional recovery and attenuates injury via anti-apoptotic mechanisms in a rat focal cerebral ischemia/reperfusion model. *Brain Res.* 2013; 1533: 52-62.
48. Zhou Q., Cao B., Niu L., Cui X., Yu H., Liu J., Li H., Li W. Effects of permissive hypercapnia on transient global cerebral ischemia-reperfusion injury in rats. *Anesthesiology.* 2010; 112: 288-97.
49. Tregub P., Kulikov V., Bespalov A. Tolerance to acute hypoxia maximally increases in case of joint effect of normobaric hypoxia and permissive hypercapnia in rats. *Pathophysiology.* 2013; 3: 165-70.
50. Tregub P., Kulikov V., Motin Y., Bespalov A., Osipov I. Combined exposure to hypercapnia and hypoxia provides its maximum neuroprotective effect during focal ischemic injury in the brain. *J Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2015; 24(2): 381-7.
51. Xu J., Peng Z., Li R., Dou T., Xu W., Gu G. et al. Normoxic induction of cerebral HIF-1 β by acetazolamide in rats: Role of acidosis. *Neurosci. Lett.* 2009; 451: 274-8.
52. Benderro G.F., Tshipis C.P., Sun X., Kuang Y., LaManna J.C. Increased HIF-1 α and HIF-2 α accumulation, but decreased microvascular density, in chronic hyperoxia and hypercapnia in the mouse cerebral cortex. *Adv Exp Med Biol.* 2013; 789: 29-35.
53. Selfridge A.C., Cavadas M.A., Scholz C.C., Campbell E.L., Welch L.C., Lecuona E. et al. Hypercapnia Suppresses the HIF-dependent Adaptive Response to Hypoxia. *J Biol Chem.* 2016; 291(22): 11800-8.
54. Raes V., Philip-Couderc P., Roatti A., Habre W., Sierra J., Kalanogos A. et al. Central venous hypoxemia is a determinant of human atrial ATP-sensitive potassium channel expression: evidence for a novel hypoxia-inducible factor 1 α -Forkhead box class O signaling pathway. *Hypertension.* 2010; 55(5): 1186-92.
55. Куликов В.П., Трегуб П.П., Ковзелев П.Д., Дорохов Е.А., Белоусов А.А. Гиперкапния – альтернативный гипоксии сигнальный стимул для повышения HIF-1 α и эритропоэтина в головном мозге. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2015; 3: 34-7.
56. Куликов В.П., Мотин Ю.Г., Трегуб П.П., Ковзелев П.Д., Шошин К.А., Зинченко Е.К., Чернецкий А.Е. Сочетание гиперкапнии и гипоксии приводит к ацидозу и увеличивает содержание HIF-1 α в гиппокампе крыс. *Российский физиологический журнал.* 2018; 104(11): 1347-55.
57. 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: 781-90.
58. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова.* 2014; 2: 134-44.
59. Трегуб П.П., Куликов В.П., Степанова Л.А., Забродина А.С., Нагибаева М.Е. Роль аденозиновых А1-рецепторов и митохондриальных K⁺АТФ-каналов в механизме увеличения резистентности к острой гипоксии при сочетанном воздействии гипоксии и гиперкапнии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2014; 58(4): 48-52.
60. Maslov L.N., Lishmanov Y.B., Oeltgen P.R., Barzakh E.I., Krylatov A.V., Govindaswami M., Brown S.A. Activation of peripheral δ 2 opioid receptors increases cardiac tolerance to ischemia/reperfusion injury Involvement of protein kinase C, NO-synthase, KATP channels and the autonomic nervous system. *Life Sciences.* 2009; 84: 657-63.

References

1. Lukyanova L.D. Modern problems of adaptation to hypoxia. Signaling mechanisms and their role in systemic regulation. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2011; 1: 3-19. (in Russian)

2. Adams J.M., Difazio L.T., Rolandelli R.H., Luján J.J., Haskó G., Csóka B. et al. HIF-1: a key mediator in hypoxia. *Acta Physiol Hung.* 2009; 96(1): 19-28.
3. Lee J.W., Bae S.H., Jeong J.W., Kim S.H., Kim K.W. Hypoxia-inducible factor (HIF-1) alpha: its protein stability and biological functions. *Experimental & Molecular Medicine.* 2004; 36(1): 1-12.
4. Semenza G.L. Regulation of mammalian O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Annual Review of Cell and Developmental Biology.* 1999; 15: 551-78.
5. Wang G.L., Jiang B.H., Rue E.A., Semenza G.L. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1995; 92(12): 5510-14.
6. Semenza G.L. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *Journal of Applied Physiology.* 2000. 88(4): 1474-80.
7. Carmeliet P., Dor Y., Herbert J.-M., Fukumura D., Brusselmans K., Dewerchin M. et al. Role of HIF-1 α in hypoxia-mediated apoptosis, cell proliferation, and tumour angiogenesis. *Nature.* 1998; 394: 485-90.
8. Gerber H.-P., Condorelli F., Park J., Ferrara N. Differential transcriptional regulation of the two vascular endothelial growth factor receptor genes: Flt-1, but not Flk-1/KDR, is upregulated by hypoxia. *J Biol Chem.* 1997; 272: 23659-67.
9. Ryan H.E., Lo J., Johnson R.S. HIF-1 α is required for solid tumor formation and embryonic vascularization. *EMBO J.* 1998; 17: 3005-15.
10. Iyer N.V., Kotch L.E., Agani F., Leung S.W., Laughner E., Wenger R.H. et al. Cellular and developmental control of O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 α . *Genes Dev.* 1998; 12: 149-62.
11. Wood S.M., Wiesener M.S., Yeates K.M., Okada N., Pugh C.W., Maxwell P.H., Ratcliffe P.J. Selection and analysis of a mutant cell line defective in the hypoxia-inducible factor-1 α -subunit (HIF-1 α): characterization of HIF-1 α -dependent and independent hypoxia-inducible gene expression. *J Biol Chem.* 1998; 273: 8360-8.
12. Hu J., Discher D.J., Bishopric N.H., Webster K.A. Hypoxia regulates expression of the endothelin-1 gene through a proximal hypoxia-inducible factor-1 binding site on the antisense strand. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998; 245: 894-9.
13. Jiang B.-H., Rue E., Wang G.L., Roe R., Semenza G.L. Dimerization, DNA binding, and transactivation properties of hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem.* 1996; 271: 17771-8.
14. Eckhart A.D., Yang N., Xin X., Faber J.E. Characterization of the α 1B-adrenergic receptor gene promoter region and hypoxia regulatory elements in vascular smooth muscle. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997; 94: 9487-92.
15. Feldser D., Agani F., Iyer N.V., Pak B., Ferreira G., Semenza G.L. Reciprocal positive regulation of hypoxia-inducible factor 1 α and insulin-like growth factor 2. *Cancer Res.* 1999; 59: 3915-8.
16. Tazuke S.I., Mazure N.M., Sugawara J., Carland G., Faessen G.H., Suen L.-F. et al. Hypoxia stimulates insulin-like growth factor binding protein 1 (IGFBP-1) gene expression in HepG2 cells: a possible model for IGFBP-1 expression in fetal hypoxia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95: 10188-93.
17. Melillo G., Musso T., Sica A., Taylor L.S., Cox G.W., Varesio L. A hypoxia-responsive element mediates a novel pathway of activation of the inducible nitric oxide synthase promoter. *J Exp Med.* 1995; 182: 1683-93.
18. Palmer L.A., Semenza G.L., Stoler M.H., Johns R.A. Hypoxia induces type II NOS gene expression in pulmonary artery endothelial cells via HIF-1. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 1998; 274: L212-9.
19. Zhong H., De Marzo A.M., Laughner E., Lim M., Hilton D.A., Zagzag D. et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1 α in common human cancers and their metastases. *Cancer Research.* 1999; 59(22): 5830-5.
20. Vaupel P., Mayer A. Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome. *Cancer Metastasis Reviews.* 2007; 26(2): 225-39.
21. Krieg M., Haas R., Brauch H., Acker T., Flamme I., Plate K.H. Up-regulation of hypoxia-inducible factor 1 during macrophage differentiation. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2006; 291: 104-13.
22. Cramer T., Yamanishi Y., Clausen B.E., Förster I., Pawlinski R., Mackman N. et al. HIF-1 α is essential for myeloid cell-mediated inflammation. *Cell.* 2003; 112: 645-57.
23. Oda T., Hirota K., Nishi K., Takabuchi S., Oda S., Yamada H. et al. Activation of hypoxia-inducible factor 1 during macrophage differentiation. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2006; 291: 104-13.
24. Krick S., Eul B.G., Hänze J., Savai R., Grimminger F., Seeger W. et al. Role of hypoxia-inducible factor-1 α in hypoxia-induced apoptosis of primary alveolar epithelial type II cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2005; 32(5): 395-403.
25. Li L., Qu Y., Li J., Xiong Y., Mao M., Mu D. Relationship between HIF-1 α expression and neuronal apoptosis in neonatal rats with hypoxia-ischemia brain injury. *Brain Res.* 2007; 1180: 133-9.
26. Magnon C., Opolon P., Ricard M., Connault E., Ardouin P., Galup A. et al. Radiation and inhibition of angiogenesis by canstatin synergize to induce HIF-1 α -mediated tumor apoptotic switch. *J Clin. Invest.* 2007; 117(7): 1844-55.
27. Huang L.E., Gu J., Schau M., Bunn H.F. Regulation of hypoxia-inducible factor 1 α is mediated by an O₂-dependent degradation domain via the ubiquitin-proteasome pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998; 95: 7987-92.
28. Mole D.R., Maxwell P.H., Pugh C.W., Ratcliffe P.J. Regulation of HIF by the von Hippel-Lindau tumour suppressor: implications for cellular oxygen sensing. *IUBMB Life.* 2001; 52: 43-7.
29. Huang L.E., Arany Z., Livingston D.M., Bunn H.F. Activation of hypoxia-inducible transcription factor depends primarily upon redox-sensitive stabilization of its alpha subunit. *The J Biol Chemistry.* 1996; 271(50): 32253-9.
30. Semenza G.L., Jiang B.-H., Leung S.W., Passantino R., Concordet J.-P., Maire P. et al. Hypoxia response elements in the aldolase A, enolase 1, and lactate dehydrogenase A gene promoters contain essential binding sites for hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem.* 1996; 271: 32529-37.
31. Semenza G.L., Wang G.L. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol.* 1992; 12: 5447-54.
32. Yoon D., Pastore Y.D., Divoky V. et al. Hypoxia-inducible factor 1 deficiency results in dysregulated erythropoiesis signaling and iron homeostasis in mouse development. *J Biol Chem.* 2006; 281: 25703-11.
33. Wang G.L., Semenza G.L. Desferrioxamine induces erythropoietin gene expression and hypoxia-inducible factor 1 DNA binding activity: implications for models of hypoxia signal transduction. *Blood.* 1993; 82: 3610-5.
34. Kallio P.J., Wilson W.J., O'Brien S., Makino Y., Poellinger L. Regulation of the hypoxia-inducible transcription factor 1 α by the ubiquitin-proteasome pathway. *J Biol Chem.* 1999; 274: 6519-25.

35. Maxwell P.H., Wiesener M.S., Chang G-W., Clifford S.C., Vaux E.C. et al. The tumor suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature*. 1999; 399: 271-5.
36. Ferreira J.V., Fôfo H., Bejarano E., Bento C.F., Ramalho J.S., Girão H. et al. STUB1/CHIP is required for HIF1A degradation by chaperone-mediated autophagy. *Autophagy*. 2013; 9: 1349-66.
37. Ferreira J.V., Soares A.R., Ramalho J.S., Pereira P., Giraio H. K63 linked ubiquitin chain formation is a signal for HIF1A degradation by chaperone-mediated autophagy. *Sci. Rep.* 2015; 5: 10210.
38. Hubbi M.E., Gilkes D.M., Hu H., Kshitiz, Ahmed I., Semenza G. L. Cyclin-dependent kinases regulate lysosomal degradation of hypoxia-inducible factor 1 α to promote cell-cycle progression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014; 111: 3325-34.
39. Hubbi M. E., Hu H., Kshitiz, Ahmed I., Levchenko A., Semenza G. L. Chaperone-mediated autophagy targets hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) for lysosomal degradation. *J. Biol. Chem.* 2013; 288: 10703-14.
40. Kulikov V.P., Kuznetsova D.V., Zarya A.N. Cerebrovascular and cardiovascular CO₂ reactivity in the pathogenesis of arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya*. 2017; 23(5): 433-46. (in Russian)
41. Budweiser S., Jörres R. A., Pfeifer M. Treatment of respiratory failure in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon.* 2008; 3: 605-18.
42. Krieger J., Sforza E., Apprill M., Lampert E., Weitzenblum E., Ratomaharo J. Pulmonary hypertension, hypoxemia, and hypercapnia in obstructive sleep apnea patients. *Chest*. 1989; 96: 729-37.
43. Back S.A. Brain Injury in the Preterm Infant: New Horizons for Pathogenesis and Prevention. *Pediatr Neurol*. 2015; 53(3): 185-92.
44. Kwasiborski P.J. Selected biochemical markers of hypoxia. *Przegl Lek.* 2012; 69(3): 115-9.
45. Pruijboom L., Muskiet A.J. Intermittent living; the use of ancient challenges as a vaccine against the deleterious effects of modern life. A hypothesis. *Medical Hypotheses*. 2018; 120: 28-42.
46. Contreras M., Masterson C., Laffey J. G. Permissive hypercapnia: what to remember. *Curr. Opin. Anaesthesiol*. 2015; 28: 26-37.
47. Tao T., Liu Y., Zhang J., Xu Y., Li W., Zhao M. Therapeutic hypercapnia improves functional recovery and attenuates injury via anti-apoptotic mechanisms in a rat focal cerebral ischemia/reperfusion model. *Brain Res*. 2013; 1533: 52-62.
48. Zhou Q., Cao B., Niu L., Cui X., Yu H., Liu J. et al. Effects of permissive hypercapnia on transient global cerebral ischemia-reperfusion injury in rats. *Anesthesiology*. 2010; 112: 288-97.
49. Tregub P., Kulikov V., Beshpalov A. Tolerance to acute hypoxia maximally increases in case of joint effect of normobaric hypoxia and permissive hypercapnia in rats. *Pathophysiology*. 2013; 3: 165-70.
50. Tregub P., Kulikov V., Motin Y., Beshpalov A., Osipov I. Combined exposure to hypercapnia and hypoxia provides its maximum neuro-protective effect during focal ischemic injury in the brain. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2015; 24(2): 381-7.
51. Xu J., Peng Z., Li R., Dou T., Xu W., Gu G. et al. Normoxic induction of cerebral HIF-1 β by acetazolamide in rats: Role of acidosis. *Neurosci. Lett.* 2009; 451: 274-8.
52. Bendero G.F., Tsipis C.P., Sun X., Kuang Y., LaManna J.C. Increased HIF-1 α and HIF-2 α accumulation, but decreased microvascular density, in chronic hyperoxia and hypercapnia in the mouse cerebral cortex. *Adv Exp Med Biol*. 2013; 789: 29-35.
53. Selfridge A.C., Cavadas M.A., Scholz C.C., Campbell E.L., Welch L.C., Lecuona E. et al. Hypercapnia Suppresses the HIF-dependent Adaptive Response to Hypoxia. *J Biol Chem*. 2016; 291(22): 11800-8.
54. Raes V., Philip-Couderc P., Roatti A., Habre W., Sierra J., Kalangos A. et al. Central venous hypoxemia is a determinant of human atrial ATP-sensitive potassium channel expression: evidence for a novel hypoxia-inducible factor 1 α -Forkhead box class O signaling pathway. *Hypertension*. 2010; 55(5): 1186-92.
55. Kulikov V.P., Tregub P.P., Kovzelev P.D., Dorokhov E.A., Belousov A.A. Hypercapnia - an alternative stimulus signaling hypoxia to increase HIF-1 α and erythropoietin in the brain. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2015; 3: 34-7. (in Russian)
56. Kulikov V.P., Motin Yu.G., Tregub P.P., Kovzelev P.D., Shoshin K.A., Zinchenko E.K., et al. The combination of hypercapnia and hypoxia leads to acidosis and increases the HIF-1 α content in rat hippocampus. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal*. 2018; 104(11): 1347-55. (in Russian)
57. 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: 781-90.
58. Levchenkova O.S., Novikov V.E. Inductors of the regulatory factor for adaptation to hypoxia. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2014; 2: 134-44. (in Russian)
59. Tregub P.P., Kulikov V.P., Stepanova L.A., Zabrodina A.S., Nagibaeva M.E. The role of adenosine A1 receptors and mitochondrial K⁺ + ATP channels in the mechanism of increasing resistance to acute hypoxia with the combined effects of hypoxia and hypercapnia. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2014; 58(4): 48-52. (in Russian)
60. Maslov L.N., Lishmanov Y.B., Oeltgen P.R., Barzakh E.I., Krylatov A.V., Govindaswami M. et al. Activation of peripheral δ 2 opioid receptors increases cardiac tolerance to ischemia/reperfusion injury Involvement of protein kinase C, NO-synthase, KATP channels and the autonomic nervous system. *Life Sciences*. 2009; 84: 657-63.

Сведения об авторах:

Трегуб Павел Павлович, канд. мед. наук, зам. директора по науке ООО «Алтайский медицинский институт последипломного образования», науч. сотр. ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, e-mail: pfiza_asmu@mail.ru;

Куликов Владимир Павлович, доктор мед. наук, проф., директор ООО «Алтайский медицинский институт последипломного образования», e-mail: kulikov57@mail.ru;

Малиновская Наталья Александровна, доктор мед. наук, доцент, науч. сотр. ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, e-mail: malinovskaya-na@mail.ru;

Кузовков Дмитрий Андреевич, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, e-mail: 79833749139k@gmail.com;

Ковзев Павел Дмитриевич, клинический ординатор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: kovzelev@bk.ru