

АДАПТАЦИЯ ЧЕЛОВЕКА К ПЕРИОДИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ: ВЛИЯНИЕ НА ГЕМОПОЭТИЧЕСКИЕ СТЕЛОВЫЕ КЛЕТКИ И ИММУННУЮ СИСТЕМУ

Т. В. Серебровская¹, И. С. Никольский², В. А. Ишчук³, В. В. Никольская²

¹ Институт физиологии им. А. А. Богомольца НАН Украины, Киев;

² Институт генетической и регенеративной медицины НАМН Украины, Киев;

³ Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины, Киев

Human Adaptation to Intermittent Hypoxia: Effects on Hematopoietic Stem Cells and Immune System

T. V. Serebrovskaya¹, I. S. Nikolskiy², V. A. Ishchuk³, V. V. Nikolskaya²

¹ Bogomoletz Institute of Physiology, Ukrainian National Academy of Sciences, Kiev;

² State Institute for Genetic and Regenerative Medicine, AMS of Ukraine, Kiev;

³ Chebotarev State Institute of Gerontology, AMS of Ukraine, Kiev

Периодические нормобарические гипоксические тренировки (ПГТ) активируют защитные свойства организма. Участие стволовых клеток в этом процессе практически не исследовано. В данной работе изучено воздействие ПГТ на гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) человека, различные факторы естественной резистентности и основные гуморальные и клеточные компоненты адаптивного иммунитета в периферической крови у 10 практически здоровых испытуемых (25–35 лет). Показано, что в результате ПГТ происходит усиление естественных защитных систем, в том числе активация комплемента, увеличение числа тромбоцитов, повышение фагоцитарной активности нейтрофилов с уменьшением их спонтанной и увеличением резервной бактерицидности, повышение содержания комплемента и иммуноглобулинов. В проведенном режиме ПГТ не влияют на состояние клеток красной крови, а также концентрацию эритропоэтина. ПГТ приводит к снижению количества циркулирующих ГСК в течение недели по завершению курса тренировок, что, вероятно, связано с изменением их миграционной способности. Однако остается неясным, является ли это результатом угнетения миграции ГСК в кровеносное русло или же активацией удаления ГСК из него. В обоих случаях в тканях будет накапливаться большее количество ГСК, что может увеличивать общий регенеративный потенциал, который обеспечивается способностью ГСК к трансдифференцировке, пластичности и межклеточному взаимодействию.

It is well known that Intermittent Hypoxia Training/Treatment (IHT) activates protective properties of an organism but there are very few evidences about the role of stem cells in this process. In this investigation we studied effects of IHT on human hematopoietic stem cells (HSCs), factors of natural resistance and basic humoral and cellular components of adaptive immunity in peripheral blood of 10 healthy subjects (25–35 years). It was firstly shown that IHT causes the decrease in circulating HSC count in one week after IHT. As a result of IHT, the enhancement of natural resistance system occurs, including complement activation, platelet number augmentation, the increase in phagocytic capacity of neutrophils with a decrease in their spontaneous and increase in reserve bactericidicity. In such mode IHT didn't effect the red blood cell status as well as erythropoietin concentration. A decrease in HSC number in peripheral blood is probably associated with the change of their migration ability. However, it remains unclear whether there is an inhibition of HSC migration into circulation or an activation of HSC escape from circulation. In both cases tissues could accumulate more HSC which in turn could enhance hematopoiesis and general regenerative potential. It assures the HSC transdifferentiation capacity, plasticity and intercellular cooperation.

Введение

Стволовые клетки входят в состав минорных клеточных популяций и являются исходными элементами, образующими различные типы клеток и тканей в эмбриональном периоде и постнатальном онтогенезе [41]. Они характеризуются способностью к самообновлению и сохранению разной степени потентности. То-

типотентными являются клетки морулы, способные дать начало всему организму [5]. Термин «эмбриональные стволовые клетки» употребляют обычно по отношению к элементам, происходящим из внутренней массы бластоцисты и обладающим свойствами плюрипотентности, то есть способностью дифференцироваться в любые клеточные типы трех зародышевых листков. Постэмбриональные стволовые клетки (фетальные, а

также стволовые клетки организмов, находящихся на последующих этапах онтогенеза) называют взрослыми или региональными стволовыми клетками, так как они уже максимум мультипотентны и могут обеспечивать разнообразие клеточных элементов главным образом в пределах одного, иногда двух зародышевых листков [12]. Таковыми являются, например, гемопоэтические, мезенхимальные и нейральные стволовые клетки. При определенных условиях названные клетки могут подвергаться трансдифференцировке и образовывать не свойственные изначально данному дифферону типы клеток.

Гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) являются одним из наиболее ранних элементов в хорошо организованных процессах клеточной пролиферации, дифференцировки и миграции, приводящих к образованию всех типов клеток крови. Кроме того, имеются данные, что ГСК могут трансдифференцироваться в такие типы клеток, как печеночные [22], нервные [26], клетки скелетной мышцы [4], сердечной мышцы и клетки сосудистого эндотелия [20]. Одной из наиболее важных особенностей ГСК является их способность к миграции и рециркуляции в кровяном русле, что поддерживает их пул в различных местах организма в количестве, достаточном для регулирования процесса репарации. Следует отметить, что существуют значительные индивидуальные отличия у человека в способности мобилизовать гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники. Предполагают, что существует генетическое регулирование подобной мобилизации [14]. Стресс и повышенный уровень кортикостероидов приводит к уменьшению рециркуляции пула ГСК, а сокращение количества стероидов сопровождается его увеличением [3].

Давно было отмечено, что стволовые клетки способны реагировать на воздействие гипоксии [6, 28]. Более поздние исследования показали, что гипоксия предотвращает пролиферацию CD34⁺-клеток и сохраняет способность колониеобразующих клеток образовывать колонии во вторичных культурах [10], даже независимо от присутствия факторов роста [36]. Показано, что наиболее важными и универсальными факторами реакции стволовых клеток на гипоксию являются индуцируемые гипоксией факторы (hypoxia-inducible factors, HIF-1 и HIF-2) [8, 19, 41]. Ниша стволовой клетки является уникальным тканевым микроокружением, регулирующим самообновление и дифференцировку стволовых клеток [31]. Гипоксия является необходимым атрибутом ниши костного мозга, что свидетельствует о фундаментальной роли гипоксии в рециркуляции и других механизмах функционирования стволовых клеток [9, 11, 18]. Показано, что периодическая гипоксия при определенной продолжительности и интенсивности является более мощным триггером активации транскрипции, нежели постоянная гипоксия [37, 42, 43].

Однако, на сегодня эта проблема далека от понимания. Различное напряжение кислорода и длитель-

ность гипоксической экспозиции могут играть разную роль в развитии клеток. Транскрипционные факторы и цитокины также влияют на эти процессы. Следовательно, исследование влияния периодической гипоксии на ГСК человека и продукцию цитокинов может внести существенный вклад в фундаментальные исследования физиологии и будет иметь практическое значение для разработки методов профилактики и лечения многих заболеваний в будущем.

Методы

Проведение исследования было официально одобрено и утверждено Комитетом по биомедицинской этике Института физиологии им. А. А. Богомольца НАН Украины. В исследовании приняли участие 10 здоровых мужчин-добровольцев (возраст $30,9 \pm 0,6$ года, масса тела $76,2 \pm 2,8$ кг, рост $176,9 \pm 1,8$ см) после подписания соответствующей формы информированного согласия. Все испытуемые постоянно проживали в г. Киев (179 м над уровнем моря) и не курили. При проведении объективного обследования у испытуемых не обнаружены признаки патологии сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной и иммунной систем.

Обследование добровольцев проводили по следующей схеме:

- 1 — за две недели до ПГТ,
- 2 — за день до ПГТ;
- 3 — на следующий день после двухнедельного курса ПГТ;
- 4 — через одну неделю после двухнедельного курса ПГТ.

Для проведения гематологического анализа венозную кровь брали из средней локтевой вены ранним утром натощак.

ПГТ проводили в первой половине дня с 10 до 12 утра, через 2 часа после легкого завтрака. Добровольцы дышали гипоксической смесью на аппарате «Гипокситрон» (Киев, Украина) в положении сидя в нормобарических условиях в течение 5 минут 4 раза в день на протяжении 14 дней [35]. Четыре цикла гипоксии чередовались с тремя 5-мин циклами дыхания атмосферным воздухом. В первые 1—1,5 мин возвратного дыхания FiO₂ постепенно снижалось с 20,9% до достижения 10%. Затем в течение оставшихся 3,5—4 мин концентрация кислорода поддерживалась в автоматическом режиме на уровне 10%. SaO₂ при проведении тренировок не снижалась ниже 75%, а парциальное давление углекислого газа в альвеолярном воздухе (PETCO₂) поддерживалось на уровне 38—40 мм рт. ст. Испытуемые легко переносили гипоксическое воздействие без каких-либо побочных эффектов. Во время ПГТ постоянно мониторируют ЭКГ и показатели внешнего дыхания. Артериальное давление контролировали каждые 2 мин.

Содержание гемопоэтических стволовых клеток в периферической крови изучали стандартным методом

прямой иммунофлюоресценции на проточном цитометре FACSaria® (Becton Dickinson & Co.) по протоколу ISHAGE [16]. Кроме отбора лейкоцитов по метке CD45⁺, этот протокол также использует метку CD34⁺ (гемопоэтические клетки-предшественники). Содержание иммуноглобулинов основных классов определяли методом радиальной иммунодиффузии [23]. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) определяли методом преципитации в 3,75% растворе полиэтиленгликоля 6000 с последующим фотометрическим измерением плотности преципитата [17]. Содержание эритропоэтина (ЭПО) в сыворотке крови определяли набором ELISA (Biomerica). Содержание гемоглобина в периферической крови изучали по общепринятой методике с цианидом. Содержание эритроцитов, ретикулоцитов, тромбоцитов и лейкоцитов в периферической крови изучали рутинным методом. Фагоцитарную активность нейтрофилов определяли по способности клеток поглощать золотистый стафилококк. Бактерицидную активность нейтрофилов определяли по тесту восстановления нитросинего тетразолия — НСТ-тест [25].

Для статистического анализа использовали критерий Стьюдента (*t*) и непараметрические критерии Вилкоксона-Манна-Уитни (*U*), критерий знаков (*z*) и парный критерий Вилкоксона (*T*). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В периферической крови CD45⁺34⁺-клетки находятся в очень небольшом количестве (варьируют от 0,8 до 5,8 / мкл, среднее значение = $1,6 \pm 0,2$ клеток/мкл).

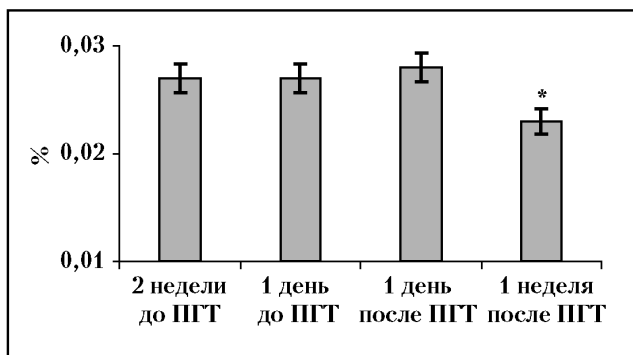


Рис. 1. Содержание CD45⁺34⁺-клеток в периферической крови человека под влиянием ПГТ

Здесь и на рис. 2—4: * — $p < 0,05$ по сравнению с 1 днем до проведения ПГТ.

После воздействия ПГТ, уровень CD45⁺34⁺ имел тенденцию к увеличению во время периода тренировок и значительно сократился (на 27%) через 1 неделю после их завершения (рис. 1).

Под влиянием ПГТ основные показатели красной крови не изменились. Отмечена тенденция к увеличению содержания ЭПО (на 13%) после тренировок (рис. 2). Существенное повышение количества тромбоцитов (на 31%) было выявлено после ПГТ и сохранялось на протяжении недели.

В результате ПГТ существенно возрастает активность комплемента (на 46% в конце тренировок и на 51% через 1 неделю после завершения ПГТ), достоверно увеличивается поглотительная активность нейтрофилов, уменьшается спонтанная бактерицидность в те-

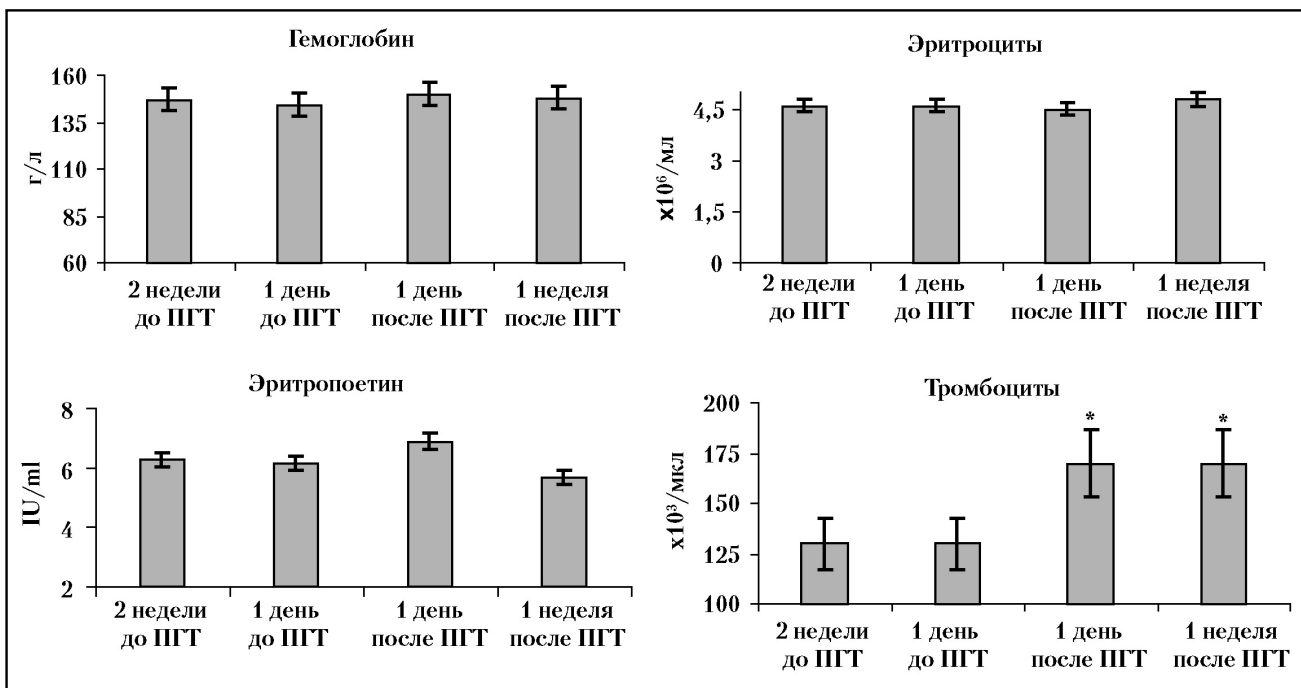


Рис. 2. Показатели красной крови и содержание эритропоэтина в периферической крови человека под влиянием ПГТ.

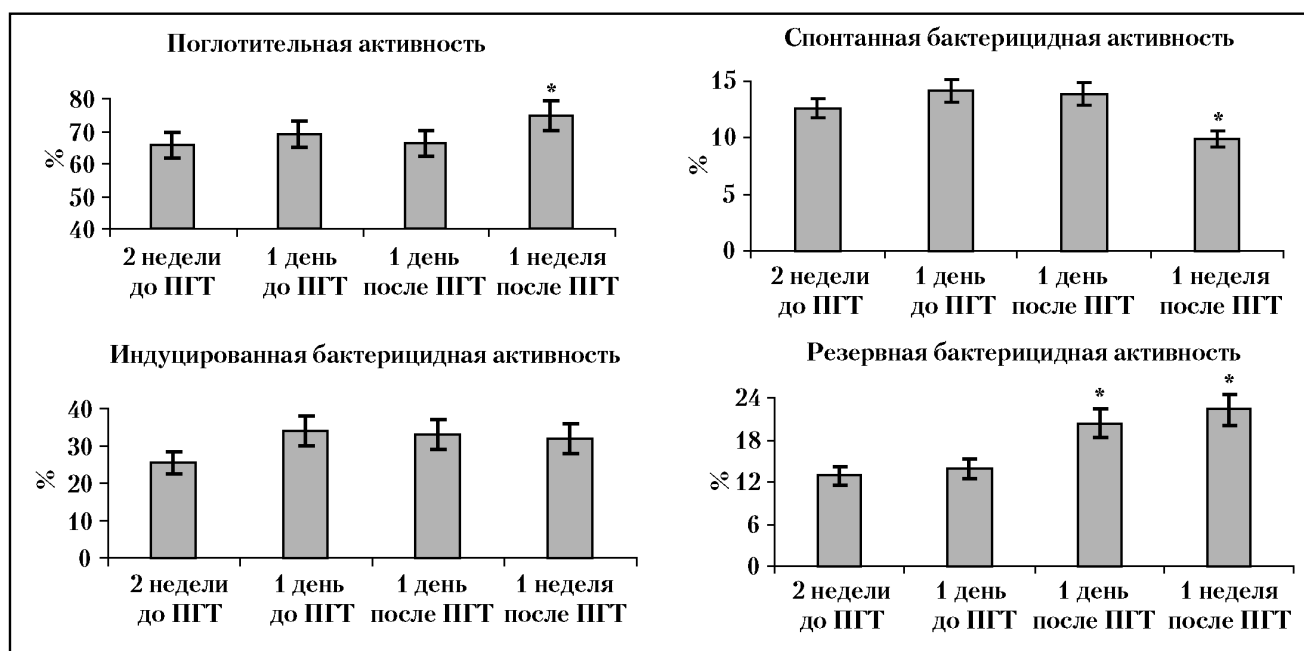


Рис. 3. Поглощительная и бактерицидная активность нейтрофилов в периферической крови человека под влиянием ПГТ.

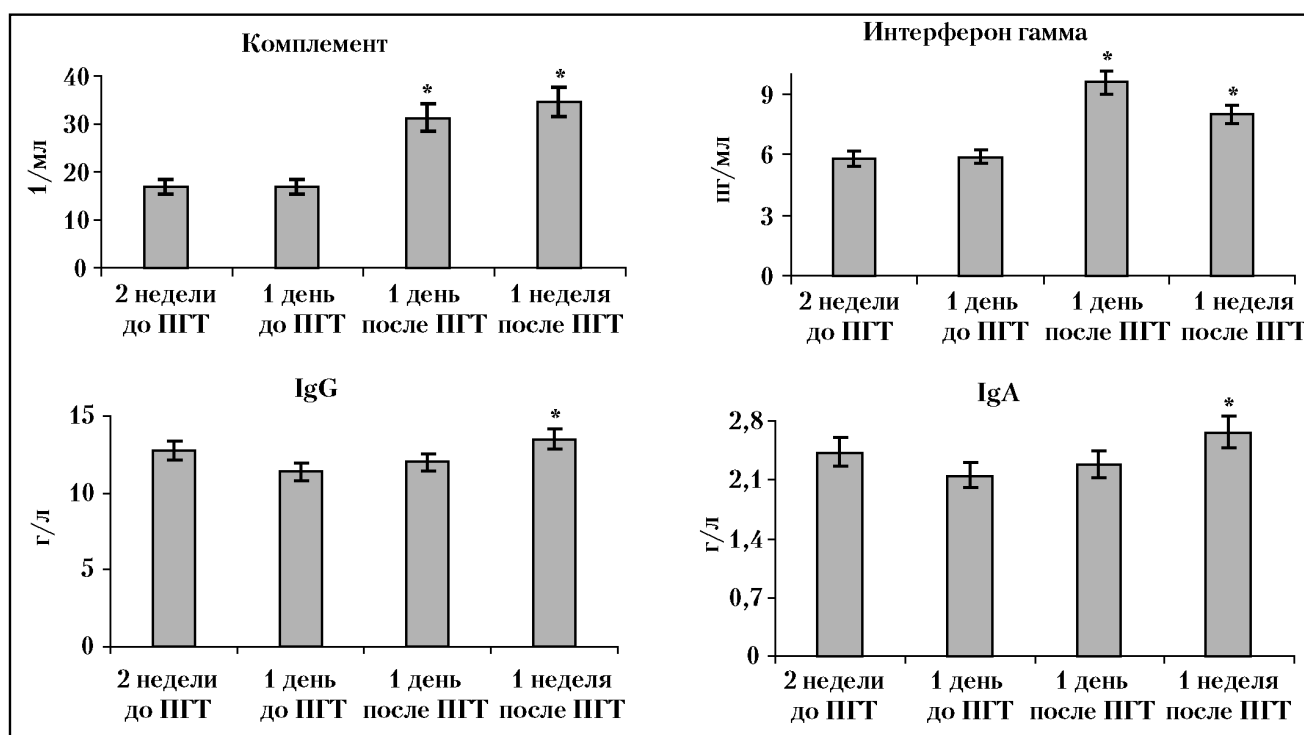


Рис. 4. Содержание комплемента, интерферона и иммуноглобулинов G и A в периферической крови человека под влиянием ПГТ.

чение 1 недели после курса ПГТ и увеличивается резервная бактерицидность (на 47% сразу после ПГТ и на 62% через неделю после ПГТ) (рис. 3). Уровень IgG и IgA значительно повышается (на 18% и 24% соответственно) через 1 неделю после ПГТ. Содержание интерферона увеличивается к концу тренировочного курса, и

еще более высокий его уровень регистрируется в течение последующей недели (рис. 4).

Таким образом, мы обнаружили, что ПГТ в данном режиме приводит к снижению циркулирующих ГСК (CD45⁺ и CD34⁺ клетки) у здоровых испытуемых в течение недели по завершению курса трени-

ровок. Кроме того, гипоксические тренировки влияют как на клеточный, так и на гуморальный иммунитет. Изменения в клеточном иммунитете состоят в увеличении поглотительной активности нейтрофилов, уменьшении их спонтанной и увеличении резервной бактерицидности. Изменения гуморальной компоненты проявляются в повышении активности комплемента и уровня иммуноглобулинов. Содержание эритроцитов, гемоглобина, а также концентрация ЭПО значительно не изменились, только возрос уровень тромбоцитов.

Обсуждение

Данное исследование является первой попыткой выяснить, как влияет периодическая гипоксия на циркулирующие ГСК и иммунный статус у здоровых людей. Гипоксия является одним из важных условий для поддержания и функционирования различных типов стволовых клеток. Она определяет нормальный темп самообновления и выхода ГСК в дифференцировку путем поддержания низких уровней внутриклеточного содержания активных форм кислорода посредством регулирования NADPH-оксидазы [13, 41]. Это способствует сохранению стволовых клеток в спокойном состоянии с необходимой скоростью самовоспроизведения. Гипоксия является непрямым и важнейшим атрибутом костномозговых «ниш» ГСК [30].

Дополнительные экзогенные гипоксические нагрузки могут привести к активации системы стволовых клеток. Theiss et al. [38] представил исследование, в котором показал, что 1 неделя активного пребывания в условиях среднегорья (1700 м) приводит у здоровых добровольцев к повышению уровня циркулирующих клеток-предшественников. Ciulla et al. [7] сообщили о своих наблюдениях одного здорового альпиниста после похода в Гималаи. Они также показали увеличение числа зрелых эндотелиальных клеток-предшественников и эндотелиальных колониеобразующих клеток в крови. Эти изменения полностью восстановились через 45 дней пребывания на уровне моря. Однако, другие исследователи [25] показали, что после 12 дней пребывания туристов на высоте 3000 м количество циркулирующих ГСК, эндотелиальных клеток и эндотелиальных клеток-предшественников значительно сократилось.

К сожалению, мы не смогли найти каких-либо публикаций о воздействии периодической нормобарической гипоксии на циркулирующие ГСК человека. Очень скудная информация была получена *in situ* или на моделях клеточных культур. Например, Zhu et al. [43] попытались выяснить, как периодическая гипоксия влияет на нейрогенез в мозге взрослых крыс путем изучения количества делящихся клеток в субвентрикулярной зоне и зубчатой извилине мозга. Крысы были подвержены гипоксическому воздействию (соответствующему высотам 3000 м и 5000 м) в течение

4 часов в день на протяжении 2-х недель. Иммуноцитохимические исследования показали увеличение делящихся клеток в изучаемых структурах при обеих нагрузках. Количество клеток субвентрикулярной зоны вернулось к нормальному уровню через 4 недели после окончания прерывистой гипоксии. Тем не менее, число меченых клеток зубчатой извилины увеличилось в два раза в течение 4 недель после периодического воздействия гипоксии. Основываясь на этих результатах, авторы пришли к выводу, что периодическая гипоксия усиливает пролиферацию нейральных стволовых клеток *in situ*, но при этом клетки субвентрикулярной зоны и зубчатой извилины реагируют на гипоксию по-разному.

Другие исследования на культуре клеток показали, что периодическая гипоксия при определенной продолжительности и интенсивности является более мощным фактором для инициирования транскрипционной активности, нежели непрерывная гипоксия. Nanduri & Prabhakar [29] обобщили эти исследования, показав, что периодическая гипоксия активирует HIF-1, ранний ген *c-fos*, активатор protein-1, ядерный фактор kappa-B и cAMP-response-element-binding protein. Она также вызывает экспрессию белков, связанных с выживанием и апоптозом нейронов, также как и посттрансляционную модификацию протеинов, что приводит к повышению их биологической активности. Сравнение эффектов непрерывной и периодической гипоксии показало явные различия в кинетике активации протеинкиназы. Более поздние работы [32] продемонстрировали, что при сниженном напряжении кислорода HIF-1 α облегчает сигнальную трансдукцию, способствуя самообновлению и торможению дифференцировки НСК или апоптозу.

Процессы миграции ГСК как в органы кроветворения, так и их вход в циркуляцию регулируются хемокинами и цитокинами [21, 27, 34]. В этом исследовании мы обнаружили повышение уровня некоторых иммуноглобулинов без значительного изменения содержания ЭПО. Другие авторы также сообщают, что ПГТ не ускоряет эритропоэз, несмотря на увеличение в сыворотке крови ЭПО [1, 15]. В другом исследовании [39], аналогичная нашему режиму гипоксическая тренировка выявила весьма сходные результаты: концентрация ЭПО имела тенденцию к увеличению, но при этом не было выявлено изменений в количестве ретикулоцитов и эритроцитов.

Количество циркулирующих ГСК может быть повышено или снижено при различных воздействиях, например, при использовании кортикостероидов [2, 33]. В нашем исследовании мы наблюдали тенденцию к увеличению содержания ГСК к концу 2х-недельной тренировки и значительное их снижение в течение недели после завершения курса ПГТ. Одновременно происходят активационные процессы в системе неспецифической резистентности: увеличивается активность комплемента, усиливается поглотительная способ-

ность нейтрофилов, снижается их спонтанная бактерицидная, повышается индуцируемая и резервная бактерицидность, что может быть связано с прохождением фазы напряжения гипоксического стрессового воздействия. Относительно красной крови можно отметить, что повышение количества эритроцитов через неделю после ПГТ сопровождается уменьшением уровня эритропоетина. Ввиду того, что сразу после ПГТ этот уровень был высоким, можно допустить, что при данном режиме ПГТ и достаточном росте количества эритроцитов потребность в эритропоетине к концу срока наблюдения уменьшается.

Заслуживает внимания тот факт, что под воздействием ПГТ растет количество ИФН, что скорее всего свидетельствует об усилении возможностей иммунной системы в инициации и разворачивании иммунного ответа. К тому же, выявленный такой существенный дисбаланс в спектре цитокинов не может не отразиться на активационных и миграционных свойствах разных клеток.

Уменьшение числа ГСК в периферической крови, вероятно, связано с изменением их миграционной способности. Однако остается неясным, то ли это угнетение миграции ГСК в циркуляторное русло, или же это активация их перехода из циркуляции в «ниши». В обоих случаях ткани могут накапливать больше количество ГСК, что, в свою очередь, может активировать кроветворение и общий регенеративный потенциал.

Литература

1. Abellan R., Ventura R., Remacha A. F. et al. Intermittent hypoxia exposure in a hypobaric chamber and erythropoietin abuse interpretation. *J Sports Sci.* 2007; 25 (11): 1241—1250.
2. Berardi A., Geraci L., Quaglietta A. M. et al. Pharmacological mobilization of haemopoietic progenitor cells in human peripheral blood. *Haematologica.* 1990; 75 Suppl 1: 15—17.
3. Bezin G. I., Khatov R. M., Moroz B. B. et al. The factors controlling stem cell recirculation. II. ACTH-induced inhibition of migration of hemopoietic stem cells. *Blood.* 1975; 46 (1): 79—84.
4. Bossolasco P., Corti S., Strazzer S. et al. Skeletal muscle differentiation potential of human adult bone marrow cells. *Exp Cell Res.* 2004; 15; 295 (1): 66—78.
5. Cavaleri F., Schöler H. Molecular bases of pluripotency / Essentials of stem cell biology // R. Lanza, J. Gearhart, B. Hogan [et al.] (eds.). Elsevier Academic Press, 2006. 29—42.
6. Cipolleschi M. G., Dello Sbarba P., Olivetto M. The role of hypoxia in the maintenance of hematopoietic stem cells. *Blood.* 1993; 82 (7): 2031—2037.
7. Ciulla M. M., Giorgetti A., Lazzari L. et al. High-altitude trekking in the Himalayas increases the activity of circulating endothelial cells. *Am J Hematol.* 2005; 79 (1): 76—78.
8. Covello K. L., Kehler J., Yu H. et al. HIF-2 regulates Oct-4: effect of hypoxia on stem cell function, embryonic development, and tumor growth. *Genes & Development.* 2006; 20: 557—570.
9. Danet G. H., Pan Y., Luongo J. L. et al. Expansion of human SCID-repopulating cells under hypoxic conditions. *J Clin Invest.* 2003; 112 (1): 126—135.
10. Desplat V., Faucher J. L., Mahon F. X. et al. Hypoxia modifies proliferation and differentiation of CD34 (+) CML cells. *Stem Cells.* 2002; 20 (4): 347—354.
11. Eliasson P., Jönsson J. I. The hematopoietic stem cell niche: Low in oxygen but a nice place to be. *J Cell Physiol.* 2010 Jan; 222 (1): 17—22.
12. Essentials of stem cell biology. Glossary // R. Lanza, J. Gearhart, B. Hogan [et al.] (eds.). - Elsevier Academic Press, 2006. 521—530.
13. Fan J., Cai H., Tan W. S. Role of the plasma membrane ROS-generating NADPH oxidase in CD34+ progenitor cells preservation by hypoxia. *J Biotechnol.* 2007; 130 (4): 455—462.
14. Geiger H., Szilvassy S. J., Ragland P., Van Zant G. Genetic analysis of progenitor cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor: verification and

Заключение

Воздействие периодической гипоксии приводит к уменьшению содержания гемопоэтических стволовых клеток в периферической крови человека в течение недели после прекращения курса тренировок. ПГТ стимулирует фагоцитарную активность и повышает содержание в крови комплемента и иммуноглобулинов. Таким образом, многие параметры иммунной системы оказались чувствительными к периодической гипоксии, и по окончании воздействия основные изменения сохраняются или даже усиливаются в течение как минимум одной недели. Проведенные исследования открывают перспективу для будущего применения ПГТ с целью иммунокоррекции и иммунотерапии.

Благодарность

Данная работа выполнена при поддержке гранта УНТЦ № 4299. Авторы выражают благодарность академику О. В. Коркушко и д. мед. н. В. Б. Шатило (Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины) за полезные советы и помощь. Большое спасибо сотрудникам Института генетической и регенеративной медицины, в частности, Любови Таранухе, Светлане Галицкой и Виталию Кирику, за их высококвалифицированную работу.

- mechanisms for loci on murine chromosomes 2 and 11. *Exp Hematol.* 2004; 32 (1): 60—67.
15. Gore C. J., Rodríguez F. A., Truijens M. J. et al. Increased serum erythropoietin but not red cell production after 4 wk of intermittent hypobaric hypoxia (4,000–5,500 m). *J Appl Physiol.* 2006; 101 (5): 1386—1393.
16. Gratama J. W., Sutherland D. R., Keeney M., Papa S. Flow cytometric enumeration and immunophenotyping of hemopoietic stem and progenitor cells // *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents.* 2001; 15 (1): 14—22.
17. Hasková V., Kaslík J., Matl I., Matějcková M. New technique of circulating immunocomplex estimation in human sera (author's transl). *Cas Lek Cesk.* 1977; 116 (14): 436—437 [In Czech].
18. Ivanovic Z. Hypoxia or in situ normoxia: The stem cell paradigm. *J Cell Physiol.* 2009; 219 (2): 271—275.
19. Iyer N. V., Kotch L. E., Agani F. et al. Cellular and developmental control of O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 alpha. *Genes Dev.* 1998; 15: 149—162.
20. Jackson K. A., Majka S. M., Wang H. et al. Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. *J Clin Invest.* 2001; 107 (11): 1395—1402.
21. Krstić A., Vlaski M., Hammoud M. et al. Low O₂ concentrations enhance the positive effect of IL-17 on the maintenance of erythroid progenitors during co-culture of CD34⁺ and mesenchymal stem cells. *Eur Cytokine Netw.* 2009; 20 (1): 10—16.
22. Lagasse E., Connors H., Al-Dhalimy M. et al. Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo. *Nat Med.* 2000; 6 (11): 1229—1234.
23. Manchini G., Vaerman J.-P., Carbonera A. O., Heremans J. F. A simple radial-diffusion method for the immunological quantitation of protein. In Peeters N. (Ed.) *Proceedings of the biological fluids*, Amsterdam, L., N.Y.: Elsevier, 1964: 370—379.
24. Mancuso P., Peccatori F., Rocca A. et al. Circulating endothelial cell number and viability are reduced by exposure to high altitude. *Endothelium.* 2008; 15 (1): 53—58.
25. Mayansky A. N., Mayansky D. N. Review about the neutrophile and macrophage Novosibirsk: Science, 1989. 343.
26. Mezey E., Chandross K. J. Bone marrow: a possible alternative source of cells in the adult nervous system. *Eur J Pharmacol.* 2000; 405 (1—3): 297—302.
27. Muench M. O., Humeau L., Paek B. et al. Differential effects of interleukin-3, interleukin-7, interleukin 15, and granulocyte-macrophage colony-stimulat-

- ing factor in the generation of natural killer and B cells from primitive human fetal liver progenitors. *Exp Hematol*. 2000; 28 (8): 961—973.
28. Murphy M. J. Jr., Lord B. I. Hematopoietic Stem Cell Regulation. I. Acute Effects of Hypoxic-Hypoxia on CFU Kinetics. *Blood*. 1973; 42 (1): 81—87.
 29. Nanduri J., Prabhakar N. R. Cellular mechanisms associated with intermittent hypoxia. *Essays Biochem*. 2007; 43: 91—104.
 30. Nikolsky I. S., Serebrovskaya T. V. Hypoxia and Stem Cells. In: *Intermittent Hypoxia: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications*/. Editors: Lei Xi & Tatiana V. Serebrovskaya/ Nova Science Publishers, 2009, Chapter 22 : 469—487.
 31. Olive P. L., Luo C. M., Banath J. P. Local hypoxia is produced at sites of intratumour injection. *Br J Cancer*. 2002; 86: 429—435.
 32. Panchision D. M. The role of oxygen in regulating neural stem cells in development and disease. *J Cell Physiol*. 2009; 220 (3): 562—568.
 33. Petrov R. V., Kchaitov R. M., Manko V. M., Michailova A. A. Control and regulation of the immune response. Leningrad: Medicine, 1981. 311.
 34. Potocnik A. J., Brakebusch C., Fassler R. Fetal and adult hematopoietic stem cells require (beta) 1 integrin function for colonizing fetal liver, spleen and bone marrow. *Immunology*. 2000; 12 (6): 653—663.
 35. Serebrovskaya T. V. Method for nonspecific body resistance increasing by means of intermittent hypoxic influences «Hypotron». Author's Certificate PA #32, 06 Dec 1995.
 36. Sun B., Bai C. X., Feng K. et al. Effects of hypoxia on the proliferation and differentiation of CD 34⁺ hematopoietic stem/progenitor cells and their response to cytokines. *Sheng Li Xue Bao*. 2000; 52 (2): 143—146.
 37. Tang Y. L., Zhu W., Cheng M. et al. Hypoxic preconditioning enhances the benefit of cardiac progenitor cell therapy for treatment of myocardial infarction by inducing CXCR4 expression. *Circ Res*. 2009; 104 (10): 1209—1216.
 38. Theiss H. D., Adam M., Greie S. et al. Increased levels of circulating progenitor cells after 1-week sojourn at moderate altitude (Austrian Moderate Altitude Study II, AMAS II). *Respir Physiol Neurobiol*. 2008; 160 (2): 232—238.
 39. Villa J. G., Lucia A., Marroyo J. A. et al. Does intermittent hypoxia increase erythropoiesis in professional cyclists during a 3-week race? *Can J Appl Physiol*. 2005; 30 (1): 61—73.
 40. Wang J. S., Lin H. Y., Cheng M. L., Wong M. K. Chronic intermittent hypoxia modulates eosinophil- and neutrophil-platelet aggregation and inflammatory cytokine secretion caused by strenuous exercise in men. *J Appl Physiol*. 2007; 103 (1): 305—314.
 41. Weissman I. L., Anderson D. J., Gage F. Stem and progenitor cells: origins, phenotypes, lineage commitments, and transdifferentiations. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2001; 17: 387—403.
 42. Zhao T., Zhang C. P., Liu Z. H. et al. Hypoxia-driven proliferation of embryonic neural stem/progenitor cells—role of hypoxia-inducible transcription factor-1alpha. *FEBS J*. 2008; 275 (8): 1824—1834.
 43. Zhu L. L., Zhao T., Li H. S. et al. Neurogenesis in the adult rat brain after intermittent hypoxia. *Brain Res*. 2005; 1055 (1—2): 1—6.

ПСИХИКА, ДУША И СОЗНАНИЕ — СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ

В. М. Смирнов

Российский государственный медицинский университет, Москва

Mentality, Soul and Consciousness — Questions at Issue

V. M. Smirnov

Russian State Medical University, Moscow

В обзоре процитированы и тщательно проанализированы определения терминов «высшая нервная деятельность», «психическая деятельность», «психика», «душа» и «сознание». Показаны ярко выраженные противоречия существующих представлений, вскрыта причина их наличия, даны оригинальные авторские определения.

In the review definitions of terms «the higher nervous activity», «mental activity», «mentality», «soul» and «consciousness» are quoted and carefully analysed. Strongly pronounced contradictions of existing representations are shown, the reason of their presence is opened and original author's definitions are given.

Все еще противоречиво определение понятий психика, душа и сознание, связей между ними, а также процесса формирования сознания в филогенезе. Перечисленные вопросы являются весьма спорными, а происхождение сознания в филогенезе никогда ранее авторами не анализировалось. Особо важным является выяснение вопроса, что такое сознание, ду-

ша, психика и психическая деятельность, поскольку в определениях различных авторов эти понятия трактуются по-разному, также как и связь между ними (например, какова связь между понятиями — «психика» и «сознание»?).

Поскольку термин «психика» нередко отождествляется с термином «психическая деятельность», а по-