

ISSN 0042-1324

Том 138, Номер 3

Май–Июнь 2018



# УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ



<http://www.naukaran.com>



“НАУКА”

# СОДЕРЖАНИЕ

Том 138, номер 3, 2018

Особенности эпигенетической регуляции онтогенеза растений <i>Р.Н. Мустафин</i>	227
Иммуномодулирующие эффекты холодового стресса <i>С.В. Гейн, И.Л. Шаравьева</i>	243
Биологически активные вещества в сверхмалых дозах <i>О.В. Ямскова, И.А. Ямсков</i>	251
HIF-1 – маркер возрастных заболеваний, ассоциированных с гипоксией тканей <i>Е.С. Поправка, Н.С. Линькова, С.В. Трофимова, В.Х. Хавинсон</i>	259
Скаффолд для замещения дефектов кожи на основе естественных биополимеров <i>М.Н. Егорихина, Г.Я. Левин, Д.Я. Алейник, И.Н. Чарыкова, Ю.П. Рубцова, Л.Н. Соснина, Д.В. Давыденко</i>	273
Каллус <i>in vitro</i> как модельная система для исследования стрессоустойчивости растений к абиотическим факторам (на примере злаков) <i>Н.Н. Круглова, О.А. Сельдимирова, А.Е. Зинатуллина</i>	283
Новый подход к оценке биомассы фитопланктона и ее вариабельности в поверхностном слое Черного моря по спутниковым данным <i>З.З. Финенко, И.В. Ковалёва, В.В. Суслин</i>	294
Связь индекса видового разнообразия с характеристиками сообществ организмов в водоемах <i>А.Ф. Алимов</i>	308
Биологические ритмы в популяционной регуляции (приглашение к дискуссии) <i>Л.Н. Ердаков</i>	312

УДК 577.29

## HIF-1 – МАРКЕР ВОЗРАСТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ГИПОКСИЕЙ ТКАНЕЙ

© 2018 г. Е. С. Поправка<sup>1,2</sup>, Н. С. Линькова<sup>1,2\*</sup>, С. В. Трофимова<sup>1</sup>, В. Х. Хавинсон<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский центр “Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии”, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

\*E-mail: miayy@yandex.ru

Поступила в редакцию 27.11.2017 г.

Проанализированы данные о роли гипоксия-индуцируемого фактора HIF-1 в развитии иммунопатологии (инфекционные, воспалительные и аутоиммунные заболевания), онкологических заболеваний (рак легких, головного мозга, органов женской репродуктивной системы, мочевого пузыря, поджелудочной железы), сахарного диабета и болезни Альцгеймера. Приведены сведения о генах, участвующих в дифференцировке, пролиферации и апоптозе клеток, экспрессия которых регулируется HIF-1. HIF-1 активирует экспрессию гена теломеразы и повышает репликативный срок жизни фибробластов в гипоксических условиях. HIF-1 может являться молекулярным маркером клеточного старения, метаболизма и потенциальной терапевтической мишенью для лечения ассоциированных с возрастом заболеваний.

**Ключевые слова:** HIF-1, гипоксия, сахарный диабет, онкогенез, иммунопатология, нейропатология, старение.

**DOI:** 10.7868/S0042132418030043

### ВВЕДЕНИЕ

Старение на уровне клеток и тканей нередко индуцируется гипоксией, характерной для различных патологических состояний, связанных со стрессом и нарушением функций сердечно-сосудистой системы. Успешная адаптация организма к гипоксии включает в себя изменения экспрессии группы генов, продукты которых модулируют обмен веществ, дифференцировку, пролиферацию и апоптоз клеток. Многие из этих процессов нарушаются при клеточном старении. Гипоксия-индуцируемый фактор 1 (hypoxia-inducible factor, HIF-1) является ведущим регулятором экспрессии генов, ответственных за реакцию ткани на недостаток кислорода. Данная молекула обеспечивает быстрый и адекватный ответ на гипоксический стресс. В фибробластах легких человека HIF-1 активирует экспрессию гена теломеразы (Nishi et al., 2004). Это, в свою очередь, увеличивает репликативный срок жизни фибробластов в гипоксических условиях (Bell et al., 2007). Кроме того, гиперэкспрессия белка HIF-1 продлевает срок жизни *C. elegans* (Zhang et al., 2009).

Имунопатология, онкогенез, нейродегенеративные заболевания, сахарный диабет – одни из ключевых заболеваний, ассоциированных с возрастом, в их патогенезе важную роль играет HIF-1. Этот белок способствует выживанию клеток в случае, когда снижен уровень кислорода, необходимый для их жизнедеятельности. Дисрегуляция экспрессии транскрипционного фактора HIF-1 является одной из причин возникновения новообразований, нарушения васкуляризации и ангиогенеза, энергетического обмена, пролиферации и дифференцировки клеток. HIF-1 индуцирует транскрипцию более 90 генов, способствующих увеличению доставки кислорода в гипоксические области, процессам клеточного обновления и метаболизму глюкозы. В фибробластах легких человека HIF-1 активирует экспрессию гена теломеразы и повышает репликативный срок жизни фибробластов в гипоксических условиях. HIF-1 может являться молекулярным маркером клеточного старения, метаболизма и потенциальной терапевтической мишенью для лечения ассоциированных с возрастом заболеваний.

Цель обзора – анализ данных о роли HIF-1 в развитии ряда патологических состояний, ассоциированных с возрастом.

### ХАРАКТЕРИСТИКА И ФУНКЦИИ HIF-1

HIF-1 – димерный белковый комплекс, регулирующий функции тканей при пониженной концентрации кислорода (Ziello et al., 2007). Впервые этот транскрипционный фактор был визуализирован Грегором Семензой и сотрудниками университета Джона Хопкинса в Балтиморе в 1992 г. как регулятор экспрессии эритропоэтина (Semenza, Wang, 1992). HIF-1 регулирует экспрессию генов, которые способствуют адаптации и выживанию клеток организма при гипоксии (Bhat et al., 2011). Этот белок – один из основных факторов, участвующих в реакциях иммунного ответа и гомеостатических процессах, повышающих васкуляризацию в тканях, подверженных гипоксии. HIF-1 может рассматриваться как основа для создания антигипоксических лекарственных средств (Wenger, 2002).

Транскрипционный комплекс HIF-1 представляет собой гетеродимер, состоящий из  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц. Ген *hif* кодирует  $\alpha$ -субъединицу белка HIF-1 и располагается в 14-й хромосоме человека. HIF-1 относится к подсемейству PER-ARNT-SIM (PAS) семейства факторов транскрипции, содержащих домен “спираль–петля–спираль” (bHLH) (Yang et al., 2005).  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединицы HIF-1 сходны по строению – содержат PAS- и bHLH-домены (рис. 1). N-терминаль  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц HIF-1 содержит домен bHLH, определяющий принадлежность HIF-1 к семейству димерных эукариотических факторов транскрипции, где HLH-домен выполняет функцию связывания с ДНК, участвует в димеризации и осуществляет взаимодействие

с РНК-полимеразой (Semenza, 2004). Центральный домен PAS (Per-AHR-ARNT-Sim) облегчает гетеродимеризацию. PAS-белки обнаружены у большинства эукариот и прокариот, что указывает на их эволюционную стабильность (рис. 1).

Гидроксилирование остатков пролина Pro<sup>402</sup> и Pro<sup>564</sup> в N-терминальном трансактивационном домене (NAD) приводит к связыванию белка фон Хиппеля-Ландау (VHL), который является компонентом распознавания лиганда убиквитина (Ub), что способствует убиквитинированию и протеасомальной деградации HIF-1 $\alpha$  в аэробных условиях. Гидроксилирование аспарагинового остатка Asn<sup>803</sup> в C-терминальном трансактивационном домене (CAD) блокирует связывание коактиваторов p300 (EP300, E1A binding protein p300) и CBP (CREB-binding protein, CREBBP). Реакции гидроксилирования ингибируются в гипоксических условиях, что приводит к увеличению периода полувыведения HIF-1 и активации транскрипции.

Субъединица HIF-1 $\beta$  является продуктом гена ARNT (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator) и идентифицирована как ядерный переносчик рецептора ароматических углеводородов (Lando et al., 2002). HIF-1 $\beta$  является кислород-независимым ядерным протеином и может гетеродимеризоваться с HIF-1 $\alpha$  или с арильным углеводородным рецептором (AhR). AhR участвует в индукции ферментов, отвечающих за метаболизм ксенобиотиков (Gu et al., 2001). В то время как HIF-1 $\beta$  является субъединицей, общей для нескольких гетеродимерных транскрипционных факторов, и экспрессируется в тканях постоянно, HIF-1 $\alpha$  является уникальной и определяющей субъединицей HIF-1, уровень экспрессии которой зависит от насыщения ткани кислородом.

HIF-1 существует в виде нескольких изоформ  $\alpha$ -субъединиц (HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$  и HIF-3 $\alpha$ ),

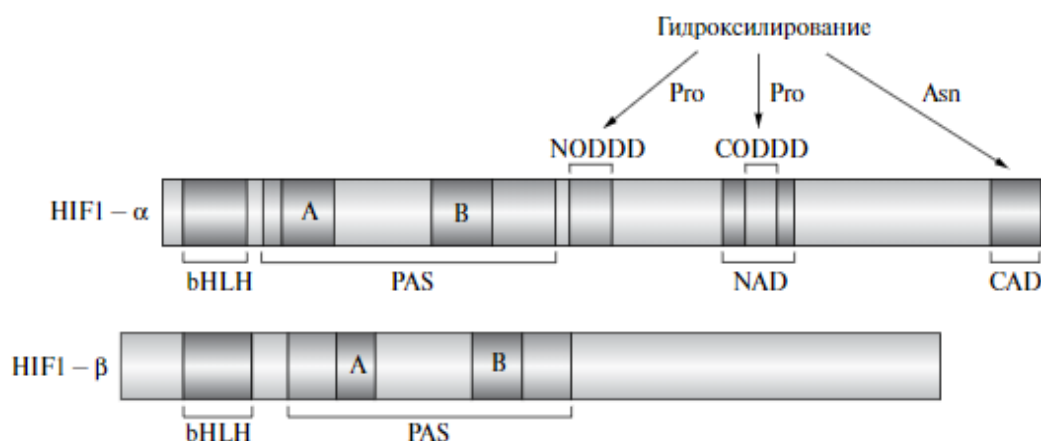


Рис. 1. Строение  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц транскрипционного фактора HIF-1 (по Schofield, Ratcliffe, 2004, с модификациями). Пояснение в тексте (здесь и на рис. 2–4).

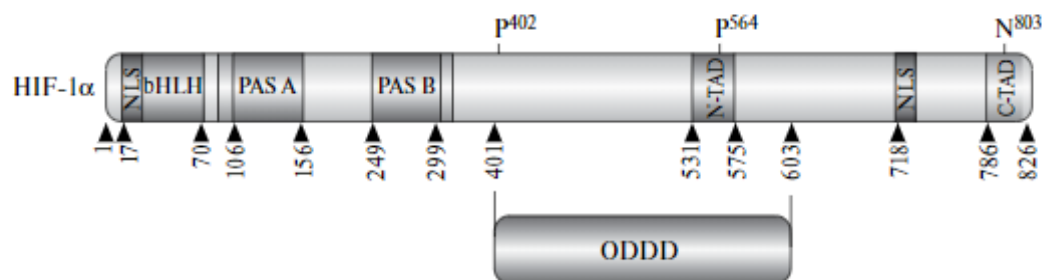


Рис. 2. Структура HIF-1 $\alpha$  (по Schofield, Ratcliffe, 2004, с модификациями).

обладающих разными биологическими свойствами. Наибольший интерес представляет кислород-чувствительная HIF-1 $\alpha$  субъединица (рис. 2). В то время, как HIF-1 $\alpha$  экспрессируется во всех тканях млекопитающих, экспрессия HIF-2 $\alpha$  ограничена несколькими типами клеток. Кроме того, некоторые ключевые гены-мишени активируются только по HIF-1 $\alpha$ -пути (Prabhakar, Semenza, 2012). По-видимому, молекула HIF-2 $\alpha$  возникла в процессе эволюции позвоночных (Epstein et al., 2001; Prabhakar, Semenza, 2012). При гипоксии у крыс индуцируется экспрессия HIF-2 $\alpha$  в клетках головного мозга, сердца, кишечника, почек, печени и поджелудочной железы (Wiesener et al., 2003).

Экспрессия гена HIF-3 $\alpha$  индуцируется HIF-1 при гипоксии, что указывает на механизм отрицательной обратной связи для ослабления активности HIF-1. HIF-3 $\alpha$  может способствовать поддержанию аваскулярного состояния роговицы, блокируя HIF-1-зависимую экспрессию ангиогенных факторов роста. У крыс такой механизм играет отрицательную роль в адаптации к гипоксии, поскольку ингибирование экспрессии HIF-3 $\alpha$  приводит к увеличению физической выносливости (Drevytska et al., 2012; Prabhakar, Semenza, 2012) (рис. 2).

В состав HIF-1 $\alpha$  входят две трансактивационные (стимулирующие транскрипцию) области: аминоконцевая N-TAD и карбоксиконцевая C-TAD (Ruas et al., 2002). C-TAD взаимодействует с коактиваторными белками CBP (CREB) и p300 (Lando et al., 2002). CREB регулирует транскрипцию генов *c-fos*, нейротрофина, тирозин-гидроксилазы и различных нейропептидов (соматостатина, энкефалина, кортиколиберина и др.). Белки CREB и p300 кроме HIF-1 взаимодействуют с другими факторами транскрипции и способствуют повышению экспрессии генов-мишеней. Также HIF-1 $\alpha$  содержит кислород-зависимый домен деградации (oxygen-dependent degradation domain – ODDD), который делает ее кислород-чувствительной и устойчивой к денатурации (Taie et al., 2009).

Установлено, что HIF-1 $\alpha$  экспрессируется во всех тканях человека и мыши и активирует

компенсаторные физиологические реакции в условиях гипоксии: эритропоэз, гликолиз, ангиогенез и др. (Semenza, 2009). Активность HIF-1 $\alpha$  регулируется посттрансляционными модификациями – гидроксированием, ацетилированием и фосфорилированием (Lee et al., 2004). Активация HIF-1 $\alpha$  может быть реализована с помощью гипоксических и негипоксических стимулов. Говоря о кислородной способности активации HIF, следует рассмотреть несколько стадий, включающих регулируемый синтез, процессинг и стабилизацию HIF-1, ядерную локализацию, димеризацию и взаимодействие с коактиваторами транскрипции (Schofield, Ratcliffe, 2004).

Таким образом, именно изоформа белка HIF-1 $\alpha$ , вовлеченная в механизм защиты органов и тканей от гипоксии, имеет наибольшую значимость с точки зрения молекулярной биологии и медицины.

В условиях нормоксии субъединицы HIF-1 $\alpha$  постоянно находятся в клетке, но обладают коротким периодом полураспада – 1–5 мин. Их содержание поддерживается на низком уровне вследствие запуска биохимических реакций, в первую очередь – пролил и аспаргин гидроксирования (Bhat et al., 2011) (рис. 3).

Гидроксирование по остаткам пролина-402 и пролина-564 катализируется семейством внутриклеточных пролил гидролаз (prolyl hydroxylase – PHD). Были идентифицированы четыре PHDs, но только три из них (PHD1, PHD2, PHD3) охарактеризованы и признаны как HIF-модулирующие (Uden et al., 2008). Эти три фермента характеризуются разным паттерном максимальной экспрессии. В процессе гидроксирования HIF-1 $\alpha$  и 2-оксоглутарат стехиометрически декарбоксируются в присутствии кислорода и железа с образованием CO<sub>2</sub> и сукцината. Пролілгидроксирование делает комплекс (HIF-1 $\alpha$ –OH) узнаваемым для белка фон Хиппеля-Ландау (VHL), который является компонентом убиквитин протеинлигазы E3. VHL взаимодействует с белком элонгином C (elongin C) и затем распознается убиквитинлигазным комплексом. Присоединение убиквитина маркирует HIF-1 $\alpha$

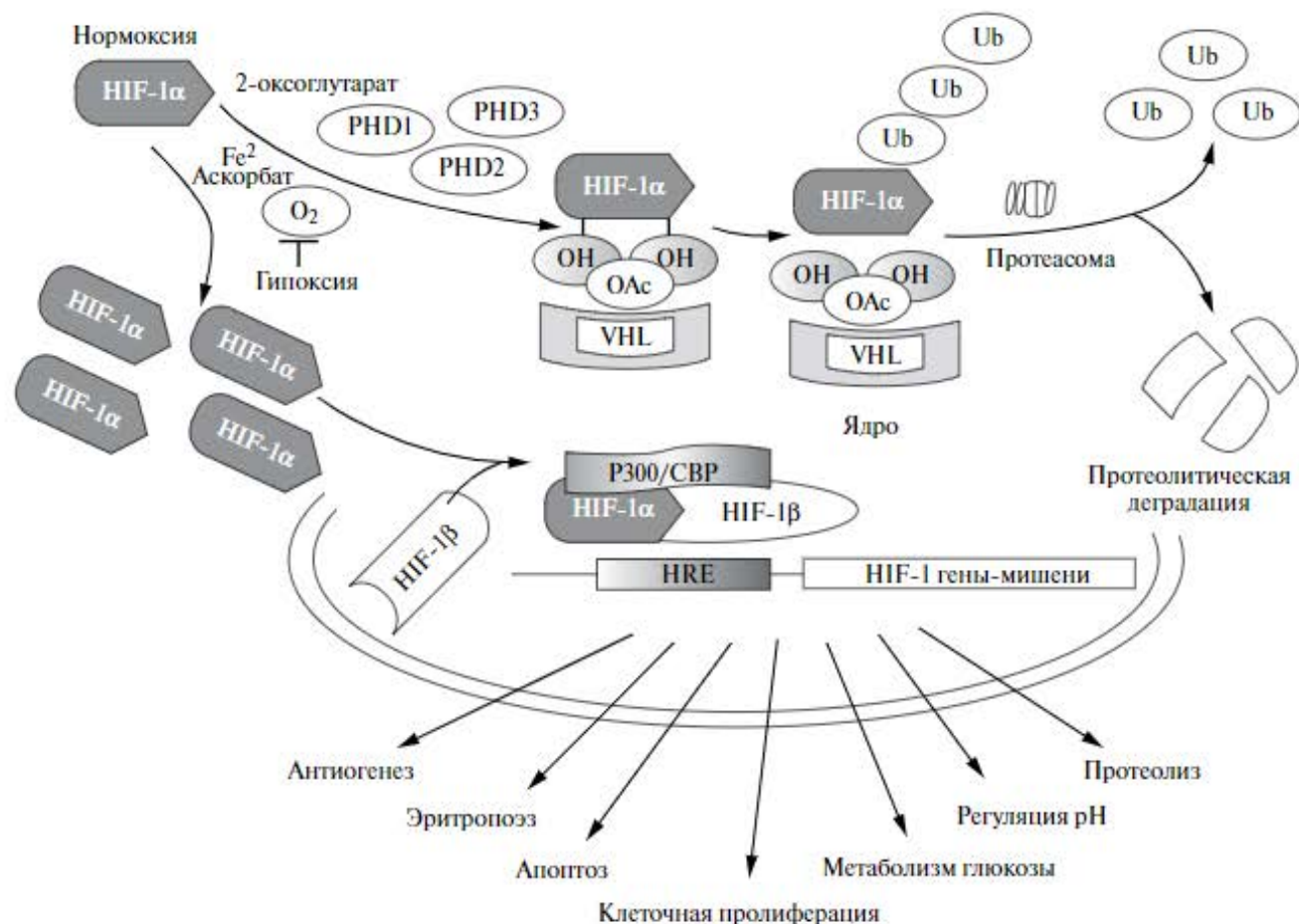


Рис. 3. Каскад реакций HIF-1α в условиях нормоксии и гипоксии (по Petousi, Robbins, 2014, с модификациями).

для дальнейшей деградации в протеасоме (Вахитова и др., 2016; Semenza, 2009).

Гидроксилирование остатка аспаргина-803 С-терминального домена трансаактивации HIF-1α блокирует его взаимодействие с коактиваторами транскрипции p300 и CBP. Эта реакция регулируется аспаргин-гидроксилазой FIH-1 (factor-inhibiting HIF-1).

Таким образом, в присутствии кислорода ферменты FIH-1 и PHD инактивируют HIF-1α, подавляя зависимую от HIF-1 экспрессию генов-мишеней. Когда концентрация кислорода снижается, реакции гидроксилирования ингибируются, активность PHD и FIH снижается, что приводит к уменьшению деградации HIF-1α и его накоплению в клетке, после чего происходит димеризация с субъединицей HIF-1β (Huang, Bunn, 2003; Pugh, Ratcliffe, 2003). Димерная форма HIF-1 транслицируется в ядро, где связывается с консенсусной последовательностью 5'-(A/G)CGTG-3' гипоксического ответа HRE-элемента (hypoxia response element) на промоторе или энхансерном участке чувствительных к гипоксии

генов-мишеней, вызывая активацию их транскрипции (Semenza, 2009). Транскрипционная активность HIF-1 проявляется в полной мере после связывания с коактиваторами транскрипции – CBP, p300, SRC-1, TIF-2, ацетилирующих гистоны и ремоделирующих структуру хроматина в HRE. Взаимодействие коактиваторов с HIF-1α осуществляется в С-терминальном домене трансаактивации С-TAD, богатом редокс-чувствительными остатками цистеина, и контролируется ядерным редокс-фактором-1 (Ref-1) (Carrero et al., 2000). Затем активируется экспрессия большого числа гипоксия-зависимых генов (рис. 3).

Идентифицировано более 90 предполагаемых генов-мишеней HIF-1 (Zheng et al., 2015), к числу которых относятся гены, вовлеченные в процессы ангиогенеза за счет активации фактора роста эндотелия сосудов, усиления синтеза эритропоэтина, активации систем транспорта глюкозы, цитопротекции нейротрофическими факторами, нормализации клеточного цикла и метаболизма на уровне митохондрий, в том числе активности антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы

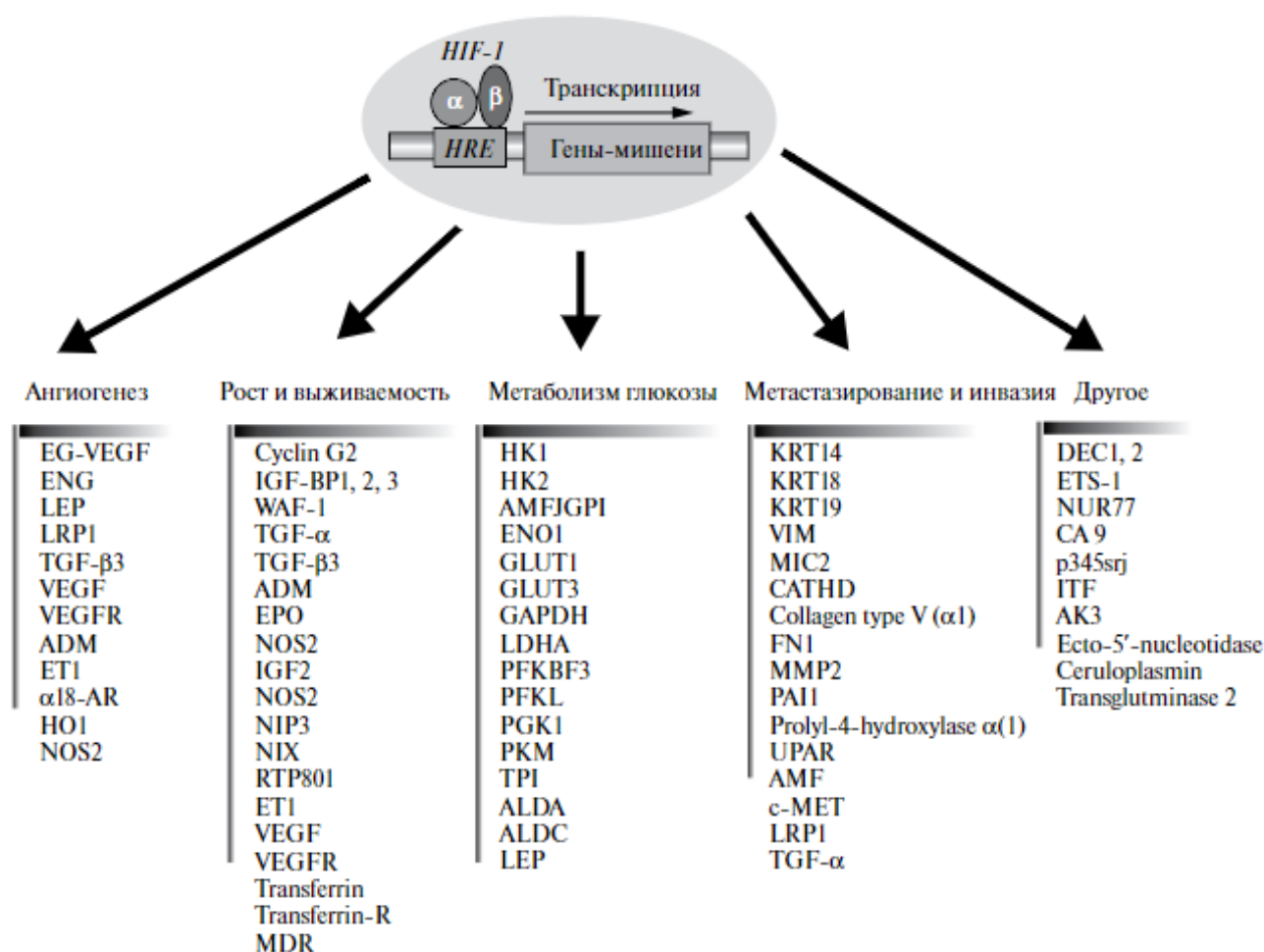


Рис. 4. Гены-мишени HIF-1 (по Hong et al., 2004, с модификациями).

и каталазы (Huang, Bunn, 2003; Bhat et al., 2011). Совокупность этих эффектов обеспечивает осуществление адаптивной реакции на гипоксическое воздействие. Наряду с этим HIF-1 влияет на состояние многих нейротрансмиттерных систем – активирует белок, контролирующей рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (GABARBP) (Park et al., 2014), повышает активность тирозингидроксилазы (Schnell et al., 2003). Описано взаимодействие HIF-1 с холинорецепторами (Hirota et al., 2004). Возможно, что 1–5% всех генов человека экспрессируется в ответ на гипоксию по HIF-зависимому механизму, как показано на рисунке 4 (Semenza, 2004).

Каждая из функций генов-мишеней потенциально способствует выживанию клеток в условиях гипоксии (таблица).

Кроме гипоксической стимуляции существуют кислород-независимые пути активации HIF-1.

HIF-1 активируется факторами роста, транскрипционными факторами и онкогенами. Они стимулируют пролиферацию и выживаемость клеток, влияют на взаимосвязь процессов роста

тканей и обеспечения их кислородом. Каскады фосфорилирования (метаболические пути фосфатидилинозитол 3-киназы PI3K и митоген-активируемой протеинкиназы MAPK) активируются фактором роста TGF и активируют ответ HIF-1 на гипоксию при помощи посттрансляционного и трансляционного контроля (Nangaku, Fujita, 2008). Сигнальный путь фосфатидилинозитол 3-киназы PI3K запускается тирозинкиназным рецептором и индуцирует экспрессию субъединицы HIF-1 $\alpha$ .

MAP-киназный путь повышает транскрипционную активность HIF-1, не влияя на экспрессию белка HIF-1 $\alpha$ , вероятно путем снижения связывания HIF-1 $\alpha$  с FHN-1 (Gunaratnam, Bonventre, 2009). Шаперон HSP90 влияет на синтез HIF-1 $\alpha$  *de novo* и вызывает его структурные изменения, необходимые для димеризации с ARNT (Semenza, 2009). Хелатор железа дисферриоксамин или хлорид кобальта, ингибирующий пролилгидроксилазу, могут вызывать повышение уровня HIF-1 $\alpha$  в головном мозге (Peyssonaux et al., 2005). Оксид азота и многие активные формы кислорода также

## Классификация HIF-1-регулируемых генов

Процесс	Продукт HIF-1-регулируемого гена
Ангиогенез	Фактор роста эндотелия сосудов VEGF и его рецептор VEGFR1, трансформирующий фактор роста TGF, ингибитор активатора плазминогена
Вазомоторный контроль	Эндотелин-1, NO-синтаза-2, гемоксигеназа-1, $\alpha$ 1B-адренорецептор, адреномедуллин
Эритропоэз	Эритропоэтин, трансферрин, церулоплазмин; трансферриновый рецептор
Энергетический метаболизм	Лактат дегидрогеназа А, глицероальдегид-3-фосфат дегидрогеназа, гексокиназа-1 и -2, альдолаза А и С, фосфофруктокиназа L, фосфоглицерат киназа-1, пируват киназа, менолаза, транспортеры глюкозы 1 и 3
Регуляторы пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток	p21, Bcl-2/E1B, Nip3-подобный белок X, факторы роста: инсулиноподобный фактор роста IGF, IGF-связывающий белок-1,-2,-3
Другие	Ангидраза CO <sub>2</sub> , тирозин-гидроксилаза, коллагенпролил гидроксилаза, p35 аденилат киназа-3

вливают на повышение содержания HIF-1 $\alpha$  в тканях (Kimura et al., 2002; Bell et al., 2007).

После травмы HIF-1 $\alpha$  расщепляется PHD. Установлено, что регуляция ингибирования HIF-1 $\alpha$  посредством PHD способствует восстановлению поврежденных тканей у млекопитающих, что приводит к заживлению и рубцеванию ткани (Zhang et al., 2015). Экспрессия HIF-1 $\alpha$  повышается в фибробластах кожи крыс при иммобилизационном стрессе. При этом в коже повышается синтез VEGF и транспортера глюкозы 1-го типа (Goto et al., 2017). Экспрессия HIF-1 $\alpha$  активирует синтез ангиотензина-2 и эндотелина-1, которые способствуют развитию легочной гипертензии (Semenza, 2009). Установлено, что HIF-1 участвует во многих патофизиологических процессах, оказывая как протективное, так и повреждающее воздействие.

## HIF-1 И ИММУНОПАТОЛОГИЯ

Экспрессия HIF-1 $\alpha$  в иммунных клетках может быть вызвана не только гипоксией, но и другими патологическими состояниями – воспалением и инфекционными заболеваниями (Jiang et al., 2010; Goggins et al., 2013). Экспрессия HIF-1 $\alpha$  повышается в клубочковой и тубулоинтерстициальной тканях при волчаночном нефрите. HIF-1 $\alpha$  может способствовать росту мезангиальных клеток (Deng et al., 2014). Установлено, что HIF-1 $\alpha$  опосредует гиперплазию простаты при воспалительных состояниях (Kim H.J. et al., 2013). Экспрессия HIF-1 $\alpha$  возрастает в синовиальной жидкости при ревматоидном артрите (Brouwer et al., 2009). HIF-1 $\alpha$  также играет важную роль в фиброзе и воспалении жировой ткани (Kim et

al., 2014), кожи (Kim et al., 2011), заживлении ран (Zampell et al., 2012), развитии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (Pawlik et al., 2014) и системной красной волчанки (Feng et al., 2014), при воспалении нижних дыхательных путей. HIF-1 $\alpha$  участвует в индуцированном арсенитом воспалении бронхиальных эпителиальных клеток (Xu et al., 2013). HIF-1 $\alpha$  играет важную роль в защите от легочной инфекции *Aspergillus fumigatus* (Shepardson et al., 2014). Экспрессия HIF изменяется при аллергическом или эозинофильном воспалении нижних дыхательных путей (Crotty Alexander et al., 2013; Lee et al., 2014). Кроме того, HIF-1 $\alpha$  также играет важную роль в патогенезе образования полипов и хронического синусита (Cheng et al., 2016).

Факторы транскрипции HIF являются ключевыми элементами в управлении метаболизмом и функцией иммунных клеток и играют важную роль во врожденном и адаптивном иммунитете (Palazon et al., 2014). HIF активирует функции Т-клеток, дендритных клеток (ДК), макрофагов, нейтрофилов и эпителиальных клеток (Scholz, Taylor, 2013; Guan et al., 2017).

TNF- $\alpha$  активирует HIF-1 несколькими путями, включая продукцию активных форм кислорода и оксида азота, активацию транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B (Brüne, Zhou, 2007; Remels et al., 2015). IL-1 $\beta$  усиливает синтез HIF-1 $\alpha$  на уровне трансляции. Во время воспаления компоненты бактериальных клеток могут стимулировать накопление и активацию белка HIF-1 за счет увеличения уровня соответствующей мРНК (Frede et al., 2006; Jantsch et al., 2008). Этот механизм индуцируется главным образом NF- $\kappa$ B, который является основным регулятором транскрипции при воспалении



и активируется с помощью стимуляции Toll-подобного рецептора (Karin, 2006; Dehne, Brüne, 2009; Willam, 2014; Yang et al., 2014).

HIF регулирует активность макрофагов и ДК (Imtiyaz, Simon, 2010). Макрофаги координируют воспаление и вместе с ДК координируют реакции врожденного и адаптивного иммунного ответа (Dehne, Brüne, 2009). Известно, что гипоксические реакции регулируют биологическую активность макрофагов. Более того, HIF-1 $\alpha$  требуется для непосредственного созревания макрофагов. HIF-1 $\alpha$  также может опосредовать воспалительные реакции макрофагов и действовать, как транскрипционный эффектор, регулирующий экспрессию гипоксического гена в макрофагах (Fang et al., 2009). Гипоксия и HIF-1 $\alpha$  также могут модулировать созревание, активацию и антигенпредставляющие функции иммунных клеток (Jantsch et al., 2008).

HIF может координировать функции нейтрофилов, ключевых посредников врожденного иммунного ответа (Campbell et al., 2014). HIF-1 $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$  необходимы для выживания нейтрофилов при гипоксии и воспалении. В модели опосредованного липополисахаридами повреждения легких дефицит HIF-1 $\alpha$  был связан с апоптозом нейтрофилов (Elks et al., 2011). HIF-1 играет важную роль в отрицательном регулировании функции Т-клеток *in vivo* и *in vitro* (McNamee et al., 2013; He et al., 2015).

Исследования механизма действия лейкоцитов при воспалительных процессах свидетельствуют о том, что HIF-1 $\alpha$  регулирует транскрипцию катионных антимикробных полипептидов, увеличение синтеза свободных радикалов и индукцию NO-синтазы (Remels et al., 2015). Вещества, активирующие HIF-1 $\alpha$  *in vitro* (мимозин, дисферриоксамин, хлорид кобальта) способны увеличивать продукцию оксида азота и катионных антибактериальных полипептидов, повышая синтез эндогенных антибиотиков (Yang et al., 2014).

### HIF-1 И ОНКОГЕНЕЗ

Большинство опухолевых клеток проявляют метаболический профиль, отличный от нормы. Они имеют более высокие показатели цитозольного гликолиза, поглощают больше глюкозы и производят избыток молочной кислоты. HIF-1 $\alpha$  отвечает за увеличение гликолитической активности в большинстве раковых клеток, что позволяет им выживать. Его активация необходима для того, чтобы раковые клетки проявляли эффект Варбурга, поскольку он увеличивает активность подавляющего большинства ферментов, участвующих в аэробном

гликолизе, даже в нормоксических условиях. Ингибирование транскрипционного фактора HIF-1 $\alpha$  неоднократно предлагалось как терапевтическая мишень против рака, поскольку его ключевая роль в эффекте Варбурга может обеспечить контроль над ростом опухоли (Sanchez-Sanchez et al., 2015).

В различных условиях HIF-1 $\alpha$  способствует образованию или апоптозу злокачественных опухолей, влияя на их рост через регуляцию ангиогенеза и метаболизма (Talks et al., 2000; Kung et al., 2004). HIF-1 $\alpha$  и VEGF были признаны ключевыми маркерами ангиогенеза при раке легких. Уровни сывороточного и плеврального HIF-1 $\alpha$  при раке легкого были значительно выше, чем в группе больных туберкулезом. Экспрессия HIF-1 $\alpha$  в плевральной жидкости позволяет проводить дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных новообразований легких (Shen et al., 2015; Shrestha et al., 2017). Гиперэкспрессия HIF-1 $\alpha$  в значительной степени связана с прогрессированием роста опухоли и метастазов посредством участия в инициации ангиогенеза и экспрессии VEGF (Bos et al., 2003). Гипоксия способствует апоптозу нормальных и опухолевых клеток (Semenza, 2003; Vaupel, Mayer, 2007). Было обнаружено, что хетомин, ингибитор HIF-1 $\alpha$ , эффективно ингибировал рост клеток злокачественной опухоли нейронов (Fukushima et al., 2017).

Повышенная экспрессия HIF-1 отмечена в большинстве исследованных опухолей: рак толстой кишки, карцинома молочной и поджелудочной железы, аденокарцинома предстательной железы, карцинома яичника, рак головного мозга и мочевого пузыря (Talks et al., 2000; Kim K.J. et al., 2013). Повышение уровня HIF-1 в таких разновидностях опухолей, как рак шейки матки, немелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы (LV-положительный и отрицательный), олигодендроглиома, рак орофарингии, яичников, эндометрия, пищевода, головы и шеи, желудка было связано с агрессивной прогрессией опухоли и, таким образом, HIF-1 считается прогностическим маркером устойчивости к лучевой терапии, химиотерапии и повышенной смертности (Semenza, 2003; Bos et al., 2003).

При развитии гипоксии избыточная экспрессия опухолевого супрессора p53 может быть связана с HIF-1 $\alpha$ -зависимым путем активации апоптоза (Vaupel, Mayer, 2007). Исследование карциномы эпителия яичников показало, что HIF-1 $\alpha$  и p53 имеют корреляцию с низкими уровнями апоптоза опухолевых клеток и прогнозируют неблагоприятный исход течения заболевания (Birner et al., 2001). Кроме того, на ранних стадиях рака пищевода с гиперэкспрессией HIF-1 $\alpha$  и отсутствием экспрессии BCL2

фотодинамическая терапия была неэффективна (Koukourakis et al., 2001).

Несмотря на продолжающиеся в течение многих лет исследования по разработке терапевтических препаратов для уничтожения связанных с гипоксией опухолевых клеток, до сих пор не подтверждена эффективность блокады HIF-1 $\alpha$ -сигнальных путей для замедления прогрессирования опухоли и ангиогенеза (Liu, 2014).

## HIF-1 И НЕЙРОПАТОЛОГИЯ

HIF-1 $\alpha$  модулирует гипоксическое и ишемическое повреждение головного мозга, повышая уровень нейроглобина (NGB) – нейропротекторного агента. Оба этих белка можно использовать в качестве предиктивных маркеров острого ишемического инсульта (Xue et al., 2017).

Снижение поступления кислорода и глюкозы в головной мозг при старении или гипоксии является фактором гипометаболизма. У пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) в областях мозга с гипометаболизмом наблюдается накопление пептида A $\beta$ 42. Амилоидный пептид A $\beta$ 42 и гипоксия могут вызывать воспаление, окислительный стресс и гибель нейронов. Одним из факторов транскрипции, участвующих в компенсаторном механизме, направленном на поддержание жизнеспособности нейронов, является HIF-1 $\alpha$ . Поддержание уровня HIF-1 $\alpha$  путем ингибирования PHD приводило к снижению повреждения нейронов головного мозга во время гипоксии и замедляло прогрессирование БА (Liu et al., 2017; Ashok et al., 2017). Установлено, что хелаторы железа и тяжелые металлы (кобальт и никель) способствуют поддержанию экспрессии HIF-1 $\alpha$  в нервных клетках. По данным других авторов, снижение экспрессии HIF-1 $\alpha$  и, как следствие, снижение скорости гликолиза, приводило к активации астроцитов и развитию нейродегенеративных заболеваний (Schubert et al., 2009; Ashok et al., 2017).

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показан антиапоптотический эффект HIF-1 $\alpha$  в отношении нейронов гиппокампа. Установлено, что HIF-1 является защитным агентом во время гипоксически-ишемического повреждения мозга (Minhas et al., 2017; Ashok et al., 2017). Снижение уровня HIF-1 в головном мозге у пациентов с БА связано с нарушением регуляции транспортеров глюкозы GLUT-1 и GLUT-3. Ухудшение метаболизма глюкозы приводит к снижению уровня O-связанного N-ацетилглюкозамина (O-GlcNAc) и дальнейшему гиперфосфорилированию тау-белка, уменьшению его активности, что, в свою очередь, приводит к образованию нейрофибриллярных клубков и дегенерации

нейронов в мозге пациентов с БА (Liu et al., 2009; Ashok et al., 2017).

HIF-1 $\alpha$  координирует клеточные реакции на гипоксию, его уровень повышен в микроциркуляторной части сосудистого русла у пациентов с БА (Yin et al., 2010; Grammas et al., 2011). Кроме того, в микрососудах головного мозга при БА обнаружено множество воспалительных факторов, которые вовлечены в активацию сосудов и ангиогенез: тромбин, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, VEGF, ангиопоэтин-2. HIF-1 $\alpha$  регулирует не только ангиогенез, но и транскрипцию генов провоспалительных цитокинов (Imtiyaz, Simon, 2010; Grammas et al., 2011). Эти данные свидетельствуют о том, что индуцированное гипоксией повышение уровня HIF-1 $\alpha$  и ангиогенных/воспалительных белков является характерной чертой микроциркуляции у пациентов с БА.

В настоящее время обсуждается возможная роль HIF-1 $\alpha$  в качестве нейропротектора при БА (Kliushnik et al., 2017).

## HIF-1 И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Установлено, что HIF-1 $\alpha$  может являться предиктором сахарного диабета в 70% случаев. Сахарный диабет характеризуется дефектами гипоксия-опосредованной неоваскуляризации в миокарде, скелетных мышцах, нервах и коже (Martin et al., 2003). Неадекватное образование компенсаторных коллатеральных сосудов в ответ на ишемию увеличивает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертность у пациентов с диабетом (Thangarajah et al., 2010). Такие диабетические микрососудистые дефекты могут быть вызваны недостаточным образованием ангиогенных цитокинов и VEGF (Lerman et al., 2003; Thangarajah et al., 2010). Многие исследователи полагают, что снижение индуцированной гипоксией экспрессии VEGF при сахарном диабете является результатом нарушения трансактивации HIF-1 $\alpha$  (Semenza, 2003; Thangarajah et al., 2009, 2010). Экспрессия HIF-1 $\alpha$  повышается у пациентов с 3-й и 4-й степенью диабета по сравнению с 1-й и 2-й стадиями (Sayed, Mahmoud, 2016). Эти данные согласуются с исследованием Ян и Су (Yan, Su, 2014), которые показали, что экспрессия HIF-1 $\alpha$  повышается с прогрессированием сахарного диабета, так как развитие этой патологии сопровождается гипоксией. Кроме того, была обнаружена прямая корреляционная зависимость между экспрессией HIF-1 $\alpha$  и VEGF на разных стадиях сахарного диабета.

Несмотря на то что HIF-1 служит основным посредником клеточного ответа на гипоксию, показано, что экспрессия классических мишеней HIF, таких как VEGF, также может происходить через

HIF-независимые механизмы. Такие наблюдения объясняют, почему при сахарном диабете может нарушиться рост новых кровеносных сосудов в одной ткани (Agran et al., 2008).

Установлено, что экспрессия VEGF, индуцированная гипоксией, ослабляется в культуре фибробластов мышц, выращиваемых с высоким содержанием глюкозы, а также в фибробластах, выделенных у пациентов с диабетом 2-го типа. Это нарушение вызвано глюкозоиндуцированным дефектом при трансактивации HIF-1, что, в свою очередь, является результатом снижения связывания HIF-1 $\alpha$  с протеином p300 (Thangarajah et al., 2010). Взаимодействие HIF-1 $\alpha$  и коактиватора p300 является важнейшим этапом в транскрипции HIF-опосредованного гена. Ослабление ассоциации HIF-1 $\alpha$  и p300 в условиях повышенного уровня концентрации глюкозы приводит к снижению активности HIF-1. Предотвращение ассоциации HIF-1 $\alpha$  и p300 может быть связано с ковалентной модификацией p300 под действием продуцируемого глюкозой реакционноспособного кислородсодержащего дикарбонильного метаболита – метилглиоксаля. Уровень метилглиоксаля в крови увеличивается при окислительном стрессе вследствие повышенной концентрации внутриклеточной глюкозы (Brownlee, 2001).

Использование дефероксамина железа (DFO, deferoxamine) позволяет снизить степень опосредованного глюкозой нарушения трансактивации HIF-1 путем предотвращения образования катализируемых железом реакционноспособных форм кислорода, что сократило образование метилглиоксаля. Местное применение DFO также нормализует заживление диабетических ран у мышей. Способность DFO нивелировать нарушения трансактивации HIF-1 коррелирует с повышением экспрессии VEGF и активацией пролиферации сосудов (Thangarajah et al., 2010).

Диабетическая ретинопатия – одно из наиболее тяжелых осложнений сахарного диабета, наблюдаемое у 90% пациентов при сахарном диабете. Причиной этой патологии может быть окислительный стресс, возникший при прогрессировании метаболического синдрома (Curtis et al., 2009; Özdemir et al., 2014). Сахарный диабет вызывает повышенную экспрессию факторов, усиливающих ангиогенез: VEGF, HIF-1 $\alpha$  и фактора, активирующего пигментный эпителий (PEDF, pigment epithelium-derived factor) (Özdemir et al., 2014).

Представление о том, что функциональная активность HIF может быть нарушена при диабетических состояниях сходно со старением организма. Установлено, что при старении часто возникает гипоксия тканей и снижается продукция VEGF.

У животных при старении снижение ангиогенеза связано с уменьшением экспрессии VEGF и более низкими уровнями HIF-1 $\alpha$  (Chang et al., 2007).

Были обнаружены благоприятные эффекты прерывистой нормобарической гипоксии на метаболизм глюкозы у человека (Tekin et al., 2010; Chen et al., 2016; Serebrovska et al., 2017). Показано, что гипоксическая подготовка способствует повышению активности гликолитических ферментов, количеству митохондрий в скелетных мышцах и улучшению чувствительности к инсулину (Mackenzie et al., 2012; Tian et al., 2016; Serebrovska et al., 2017). Нормобарическая гипоксия приводит к снижению уровня глюкозы крови у пациентов с сахарным диабетом (Morishima et al., 2015), что особенно важно для пожилых людей с более высоким риском развития этого заболевания.

Умеренные уровни прерывистой гипоксии активируют каскад внутриклеточной передачи сигналов, включающей в себя различные рецепторы, митохондриальную дыхательную цепь, суперсмейства индуцибельных и активирующих транскрипцию факторов, участвующих в процессах инициации гипоксической толерантности. Одним из ключевых регуляторов кислородного гомеостаза в гипоксических условиях является белок HIF, который инициирует транскрипционную активацию многочисленных генов-мишеней для улучшения доставки и использования кислорода (Semenza, 2004; Serebrovska et al., 2017) и, как оказалось, принимает непосредственное участие в нормализации гомеостаза глюкозы (Han et al., 2014; Chen et al., 2016).

Одним из генов-мишеней HIF-1 $\alpha$  является транспортер глюкозы 1-го типа GLUT-1, присутствующий в большинстве типов клеток человека (Mueckler, 1994) и являющийся единственным переносчиком глюкозы в головном мозге (Maher et al., 1994). GLUT-1 способствует облегченному переносу глюкозы через плазматическую мембрану клеток млекопитающих (Wang et al., 2007). GLUT-1 активируется при гипоксии, а его активность зависит от тяжести гипоксического воздействия (He et al., 2014; Park et al., 2016).

Другим геном-мишенью HIF-1 $\alpha$ , участвующим в регуляции гомеостаза глюкозы, является рецептор инсулина (INSR, insulin receptor) (Serebrovska et al., 2017). Увеличение уровня INSR может снизить резистентность к инсулину. Повышение количества INSR наблюдается при гипоксическом стрессе (Tian et al., 2015), а гиперэкспрессия INSR способствует ожирению и развитию сахарного диабета у мышей (Sasaki et al., 2015).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, транскрипционный фактор HIF-1 участвует в регуляции более 90 генов, вовлеченных в ангиогенез, вазомоторный контроль, эритропоэз, энергетический метаболизм, пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток органов нервной, иммунной и эндокринной систем. Все эффекты белка HIF-1 направлены на адаптацию и поддержание функций и органов тканей в условиях гипоксии. Поскольку нарушение функций сердечно-сосудистой системы и возникающая вследствие этого гипоксия характерны для лиц старших возрастных групп, молекула HIF-1 может рассматриваться как маркер компенсаторного механизма, направленного на поддержание нормального кровоснабжения и функций органов нейроиммуноэндокринной системы при старении. Кроме того, в фибробластах человека HIF-1 активирует экспрессию гена теломеразы, что также указывает на высокую значимость этого белка в регуляции клеточного старения.

Установлено, что транскрипционный фактор HIF-1 вовлечен в сигнальные каскады, реализующиеся при различной патологии, в том числе и характерной для лиц пожилого и старческого возраста. К этим заболеваниям относятся иммунопатология (фиброз и воспаление жировой ткани и кожи, системная красная волчанка, воспаление дыхательных путей, аутоиммунные заболевания), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, нейропатология (болезнь Альцгеймера и ишемия головного мозга различного генеза), онкологические заболевания (рак шейки матки, легкого, молочной железы, яичников, эндометрия, пищевода, головы и шеи, желудка, нервной ткани) и сахарный диабет.

Поскольку HIF играет центральную роль в патогенезе ряда социально значимых заболеваний, данная молекула является потенциальной терапевтической мишенью для диагностики и терапии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Вахитова Ю.В., Садовников С.В., Борисевич С.С. и др.* Молекулярный механизм действия Ноопента – замещенного Pro-Gly-дипептида // *Acta Naturae*. 2016. Т. 8 № 1 (28). С. 90–98.
- Arany Z., Foo S.Y., Ma Y.* HIF-independent regulation of VEGF and angiogenesis by the transcriptional coactivator PGC-1 // *Nature*. 2008. V. 451. P. 1008–1112.
- Ashok B.S., Ajith T.A., Sivanesan S.* Hypoxia-inducible factors as neuroprotective agent in Alzheimer's disease // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2017. V. 44. № 3. P. 327–334.
- Bell E.L., Klimova T.A., Eisenbart J. et al.* Mitochondrial reactive oxygen species trigger hypoxia-inducible factor-dependent extension of the replicative life span during hypoxia // *Mol. Cell Biol.* 2007. V. 27. P. 5737–5745.
- Bhat P.J., Darunte L., Kareenhalli V. et al.* Can metabolic plasticity be a cause for cancer? Warburg–Waddington legacy revisited // *Clin. Epigenet.* 2011. V. 2. № 2. P. 113–122.
- Birner P., Schindl M., Obermair A. et al.* Expression of hypoxia-inducible factor 1alpha in epithelial ovarian tumors: its impact on prognosis and on response to chemotherapy // *Clin. Cancer Res.* 2001. V. 7. № 6. P. 1661–1668.
- Bos R., van der Groep P., Greijer A.E. et al.* Levels of hypoxia-inducible factor-1alpha independently predict prognosis in patients with lymph node negative breast carcinoma // *Cancer*. 2003. V. 97. № 6. P. 1573–1581.
- Brouwer E., Gouw A.S., Posthumus M.D. et al.* Hypoxia-inducible factor-1-alpha (HIF-1-alpha) is related to both angiogenesis and inflammation in rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2009. V. 27. P. 945–951.
- Brownlee M.* Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // *Nature*. 2001. V. 414. P. 813–820.
- Brüne B., Zhou J.* Nitric oxide and superoxide: interference with hypoxic signaling // *Cardiovasc. Res.* 2007. V. 75. P. 275–282.
- Campbell E.L., Bruyninckx W.J., Kelly C.J. et al.* Transmigrating neutrophils shape the mucosal microenvironment through localized oxygen depletion to influence resolution of inflammation // *Immunity*. 2014. V. 40. P. 66–77.
- Carrero P., Okamoto K., Coumailleau P. et al.* Redox-regulated recruitment of the transcriptional coactivators CREB-binding protein and SRC-1 to hypoxia-inducible factor 1alpha // *Mol. Cell. Biol.* 2000. V. 20. P. 402–415.
- Chang E.I., Loh S.A., Ceradini D.J. et al.* Age decreases endothelial progenitor cell recruitment through decreases in hypoxia-inducible factor 1{alpha} stabilization during ischemia // *Circulation*. 2007. V. 116. P. 2818–2829.
- Chen X., Zhao T., Huang X. et al.* Intermittent hypoxia maintains glycemia in streptozotocin-induced diabetic rats // *Cell Stress Chaperones*. 2016. V. 21. P. 515–522.
- Cheng K.J., Bao Y.Y., Zhou S.H.* The role of hypoxia inducible factor in nasal inflammations // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016. V. 20. № 24. P. 5067–5076.
- Crotty Alexander L.E., Akong-Moore K., Feldstein S. et al.* Myeloid cell HIF-1 $\alpha$  regulates asthma airway resistance and eosinophil function // *J. Mol. Med. (Berl)*. 2013. V. 91. P. 637–644.
- Curtis T.M., Gardiner T.A., Stitt A.W.* Microvascular lesions of diabetic retinopathy: clues towards understanding pathogenesis // *Eye*. 2009. V. 23. P. 1496–1508.
- Dehne N., Brüne B.* HIF-1 in the inflammatory microenvironment // *Exp. Cell Res.* 2009. V. 315. P. 1791–1797.
- Deng W., Ren Y., Feng X. et al.* Hypoxia inducible factor-1 alpha promotes mesangial cell proliferation in lupus nephritis // *Am. J. Nephrol.* 2014. V. 40. P. 507–515.

- Drevytska T., Gavenauskas B., Drozdovska S. et al.* HIF-3 $\alpha$  mRNA expression changes in different tissues and their role in adaptation to intermittent hypoxia and physical exercise // *Pathophysiology*. 2012. V. 19. № 3. P. 205–214.
- Elks P.M., van Eeden F.J., Dixon G. et al.* Activation of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) delays inflammation resolution by reducing neutrophil apoptosis and reverse migration in a zebrafish inflammation model // *Blood*. 2011. V. 118. P. 712–722.
- Epstein A.C., Gleadle J.M., McNeill L.A. et al.* C. elegans EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation // *Cell*. 2001. V. 107. P. 43–54.
- Fang H.Y., Hughes R., Murdoch C. et al.* Hypoxia-inducible factors 1 and 2 are important transcriptional effectors in primary macrophages experiencing hypoxia // *Blood*. 2009. V. 114. P. 844–859.
- Feng C.C., Ye Q.L., Zhu Y. et al.* Lack of association between the polymorphisms of hypoxia-inducible factor  $\alpha$  (HIF1 $\alpha$ ) gene and SLE susceptibility in a Chinese population // *Immunogenetics*. 2014. V. 66. P. 9–13.
- Frede S., Stockmann C., Freitag P., Fandrey J.* Bacterial lipopolysaccharide induces HIF-1 activation in human monocytes via p44/42 MAPK and NF-kappaB // *Biochem. J.* 2006. V. 396. P. 517–527.
- Fukushima S., Endo M., Matsumoto Y.* Hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  is a poor prognostic factor and potential therapeutic target in malignant peripheral nerve sheath tumor / Ed. J. Najbauer // *PLoS One*. 2017. V. 12. P. 5.
- Goggins B.J., Chaney C., Radford-Smith G.L. et al.* Hypoxia and integrin-mediated epithelial restitution during mucosal inflammation // *Front Immunol*. 2013. V. 4. P. 272.
- Goto K., Sakamoto J., Nakano J. et al.* Development and progression of immobilization-induced skin fibrosis through overexpression of transforming growth factor- $\beta$ 1 and hypoxic conditions in a rat knee joint contracture model // *Conn. Tiss. Res.* 2017. P. 1–11.
- Grammas P., Tripathy D., Sanchez A. et al.* Brain microvasculature and hypoxia-related proteins in Alzheimer's disease // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2011. V. 4. № 6. P. 616–627.
- Gu Z., Jiang Q., Zhang G.* Extracellular signal-regulated kinase and c-Jun N terminal protein kinase in ischemic tolerance // *Neuroreport*. 2001. V. 12. P. 3487–3491.
- Guan F., Lu X.J., Li C-H., Chen J.* Molecular characterization of mudskipper (*Boleophthalmus pectinirostris*) hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) and analysis of its function in monocytes/macrophages / Ed. S.-G. Lee // *PLoS One*. 2017. V. 12. P. 5.
- Gunaratnam L., Bonventre J.V.* HIF in kidney disease and development // *J. Am. Soc. Nephrol. (JASN)*. 2009. V. 9. № 20. P. 1877–1887.
- Han X., Sun S., Zhao M. et al.* Celastrol stimulates hypoxia-inducible factor-1 activity in tumor cells by initiating the ROS/Akt/p70S6K signaling pathway and enhancing hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  protein synthesis // *PLoS One*. 2014. V. 9. P. 112–170.
- He L.Y., Li L., Guo M.L. et al.* Relationship between CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg and expression of HIF-1 $\alpha$  and Ki-67 in NSCLC patients // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015. V. 19. P. 1351–1355.
- He Q., Yang Q.C., Zhou Q. et al.* Effects of varying degrees of intermittent hypoxia on proinflammatory cytokines and adipokines in rats and 3T3-L1 adipocytes // *PLoS One*. 2014. V. 9. P. 86–96.
- Hirota K., Ryo Fukuda R., Takabuchi S. et al.* Molecular mechanism underlying the action of substituted Pro-Gly dipeptide Noopept // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. № 40. P. 41521–41528.
- Hong S., Lee H., Kim K.-W.* HIF-1 $\alpha$ : a valid therapeutic target for tumor therapy // *Cancer Res. Treatment*. 2004. V. 36. № 6. P. 343–353.
- Huang L.E., Bunn H.F.* Hypoxia-inducible factor and its biomedical relevance // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278. P. 19575–19578.
- Imtiyaz H.Z., Simon M.C.* Hypoxia-inducible factors as essential regulators of inflammation // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2010. V. 345. P. 105–120.
- Jantsch J., Chakravorty D., Turza N. et al.* Hypoxia and hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  modulate lipopolysaccharide-induced dendritic cell activation and function // *J. Immunol.* 2008. V. 180. P. 4697–4705.
- Jiang H., Zhu Y.S., Xu H. et al.* Inflammatory stimulation and hypoxia cooperatively activate HIF-1 $\alpha$  in bronchial epithelial cells: involvement of PI3K and NF- $\kappa$ B // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2010. V. 298. P. 660–669.
- Karin M.* Nuclear factor-kappaB in cancer development and progression // *Nature*. 2006. V. 441. P. 431–436.
- Kim H.J., Park J.W., Cho Y.S. et al.* Pathogenic role of HIF-1 $\alpha$  in prostate hyperplasia in the presence of chronic inflammation // *Biochim. Biophys. Acta*. 2013. V. 1832. P. 183–194.
- Kim K.J., Choi J.S., Kang I. et al.* Melatonin suppresses tumor progression by reducing angiogenesis stimulated by HIF-1 in a mouse tumor model // *J. Pineal. Res.* 2013. V. 54. № 3. P. 264–270.
- Kim M., Neinast M.D., Frank A.P. et al.* ER $\alpha$  upregulates Phd3 to ameliorate HIF-1 induced fibrosis and inflammation in adipose tissue // *Mol. Metab.* 2014. V. 3. P. 642–651.
- Kim Y., Kim B.H., Lee H. et al.* Regulation of skin inflammation and angiogenesis by EC-SOD via HIF-1 $\alpha$  and NF- $\kappa$ B pathways // *Free Radic. Biol. Med.* 2011. V. 51. P. 1985–1995.
- Kimura M., Suzuki H., Ishihama A.* Formation of a carboxy-terminal domain phosphatase (Fcp1)/TFIIIF/RNA polymerase II (pol II) complex in *Schizosaccharomyces pombe* involves direct interaction between Fcp1 and the

- Rpb4 subunit of pol II // *Mol. Cell Biol.* 2002. V. 22. № 5. P. 1577–1588.
- Kliushnik T.P., Androsova L.V., Mikhaylova N.M. et al.* Systemic inflammatory markers in age-associated cognitive impairment and Alzheimer's disease // *S.S. Korsakov J. Neurol. Psych.* 2017. V. 117. № 7. P. 74.
- Koukourakis M.I., Giatromanolaki A., Skarlatos J. et al.* Hypoxia inducible factor (HIF-1 $\alpha$  and HIF-2 $\alpha$ ) expression in early esophageal cancer and response to photodynamic therapy and radiotherapy // *Cancer Res.* 2001. V. 61. № 5. P. 1830–1832.
- Kung A.L., Zabudoff S.D., France D.S. et al.* Small molecule blockade of transcriptional coactivation of the hypoxia-inducible factor pathway // *Cancer Cell.* 2004. V. 6. № 1. P. 33–43.
- Lando D., Peet D.J., Whelan D.A. et al.* Asparagine hydroxylation of the HIF transactivation domain a hypoxic switch // *Science (Wash. DC).* 2002. V. 295. P. 858–861.
- Lee J.W., Bae S.H., Jeong J.W. et al.* Hypoxia-inducible factor (HIF-1)  $\alpha$ : its protein stability and biological functions // *Exp. Mol. Med.* 2004. V. 36. № 1. P. 1–12.
- Lee S.H., Kim C.H., Yang K.S. et al.* Increased expression of vascular endothelial growth factor and hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  in lung tissue of patients with chronic bronchitis // *Clin. Biochem.* 2014. V. 47. P. 552–559.
- Lerman O.Z., Galiano R.D., Armour M. et al.* Cellular dysfunction in the diabetic fibroblast: impairment in migration, vascular endothelial growth factor production, and response to hypoxia // *Am. J. Pathol.* 2003. V. 162. P. 303–312.
- Liu F., Shi J., Tanimukai H.* Reduced O-GlcNAcylation links lower brain glucose metabolism and tau pathology in Alzheimer's disease // *Brain.* 2009. V. 132. P. 1820–1832.
- Liu X.* Q6, a novel hypoxia-targeted drug, regulates hypoxia-inducible factor signaling via an autophagy-dependent mechanism in hepatocellular carcinoma // *Autophagy.* 2014. V. 10. P. 111–122.
- Liu Y., Xu Y., Zhang L. et al.* Down-regulated drebrin aggravates cognitive impairments in a mouse model of Alzheimer's disease // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. V. 18. № 4. P. 800.
- Mackenzie R., Maxwell N., Castle P. et al.* Intermittent exercise with and without hypoxia improves insulin sensitivity in individuals with type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. V. 97. P. 546–555.
- Maher F., Vannucci S.J., Simpson I.A.* Glucose transporter proteins in brain // *FASEB J.* 1994. V. 8. P. 1003–1011.
- Martin A., Komada M.R., Sane D.C.* Abnormal angiogenesis in diabetes mellitus // *Med. Res. Rev.* 2003. V. 23. P. 117–145.
- McNamee E.N., Kornis J.D., Homann D., Clambey E.T.* Hypoxia and hypoxia-inducible factors as regulators of T cell development, differentiation, and function // *Immunol. Res.* 2013. V. 55. P. 58–70.
- Minhas G., Mathur D., Ragavendrasamy B. et al.* Hypoxia in CNS pathologies: emerging role of miRNA-based neurotherapeutics and yoga based alternative therapies // *Front. Neurosci.* 2017. V. 11. P. 273.
- Morishima T., Hasegawa Y., Sasaki H. et al.* Effects of different periods of hypoxic training on glucose metabolism and insulin sensitivity // *Clin. Physiol. Funct. Imag.* 2015. V. 35. P. 104–109.
- Mueckler M.* Facilitative glucose transporters // *Eur. J. Biochem.* 1994. V. 219. P. 713–725.
- Nangaku M., Fujita T.* Activation of the renin-angiotensin system and chronic hypoxia of the kidney // *Hypertens. Res.* 2008. V. 31. № 2. P. 175–184.
- Nishi H., Nakada T., Kyo S. et al.* Hypoxia-inducible factor 1 mediates upregulation of telomerase (hTERT) // *Mol. Cell Biol.* 2004. V. 24. P. 6076–6083.
- Özdemir G., Ergün Y., Bakariş S. et al.* Melatonin prevents retinal oxidative stress and vascular changes in diabetic rats // *Eye.* 2014. V. 28. № 8. P. 1020–1027.
- Palazon A., Goldrath A.W., Nizet V., Johnson R.S.* HIF transcription factors, inflammation, and immunity // *Immunity.* 2014. V. 41. P. 518–528.
- Park H.S., Kim J.H., Sun B.K. et al.* Hypoxia induces glucose uptake and metabolism of adiposederived stem cells // *Mol. Med. Rep.* 2016. V. 14. P. 4706–4714.
- Park S.H., Kim B.R., Lee J.H. et al.* GABARBP down-regulates HIF-1 $\alpha$  expression through the VEGFR-2 and PI3K/mTOR/4E-BP1 pathways // *Cell Signal.* 2014. V. 26. № 7. P. 1506–1513.
- Pawlik M.W., Kwiecien S., Pajdo R. et al.* Esophagoprotective activity of angiotensin-(1–7) in experimental model of acute reflux esophagitis. Evidence for the role of nitric oxide, sensory nerves, hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  and proinflammatory cytokines // *J. Physiol. Pharmacol.* 2014. V. 65. P. 809–822.
- Petousi N., Robbins P.A.* Human adaptation to the hypoxia of high altitude: the Tibetan paradigm from the pregenomic to the postgenomic era // *J. Appl. Physiol.* 2014. V. 116. № 7. P. 875–884.
- Peyssonaux C., Datta V., Cramer T. et al.* HIF-1 $\alpha$  expression regulates the bactericidal capacity of phagocytes // *J. Clin. Invest.* 2005. V. 115. P. 1806–1815.
- Prabhakar N.R., Semenza G.L.* Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2 // *Physiol. Rev. Publ.* 2012. V. 92. № 3. P. 967–1003.
- Pugh C.W., Ratcliffe P.J.* Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system // *Nat. Med.* 2003. V. 9. № 6. P. 677–684.
- Remels A.H., Gosker H.R., Verhees K.J. et al.* TNF- $\alpha$ -induced NF- $\kappa$ B activation stimulates skeletal muscle

- glycolytic metabolism through activation of HIF-1 $\alpha$  // *Endocrinology*. 2015. V. 156. P. 1770–1781.
- Ruas J.L., Poellinger L., Pereira T. Functional analysis of hypoxia-inducible factor-1-mediated transactivation – identification of amino acid residues critical for transcriptional activation and/or interaction with CBP // *J. Biol. Chem.* 2002. V. 277. P. 38723–38730.
- Sanchez-Sanchez A.M., Antolin I., Puente-Moncada N. Melatonin cytotoxicity is associated to Warburg effect inhibition in Ewing sarcoma cells / Ed. D.M. Loeb // *PLoS One*. 2015. V. 10. P. 8.
- Sasaki T., Kuroko M., Sekine S. et al. Overexpression of insulin receptor partially improves obese and diabetic phenotypes in db/db mice // *Endocr. J.* 2015. V. 62. P. 787–796.
- Sayed Kh.M., Mahmoud A.A. Heat shock protein-70 and hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  in type 2 diabetes mellitus patients complicated with retinopathy // *Acta Ophthalmologica*. 2016. V. 94. № 5. P. 361–366.
- Schnell P.O., Ignacak M.L., Bauer A.L. et al. Regulation of tyrosine hydroxylase promoter activity by the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein and hypoxia-inducible transcription factors // *J. Neurochem.* 2003. V. 85. № 2. P. 483–491.
- Schofield C.J., Ratcliffe P.J. Oxygen sensing by HIF hydroxylases // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2004. V. 5. № 5. P. 343–354.
- Scholz C.C., Taylor C.T. Targeting the HIF pathway in inflammation and immunity // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2013. V. 13. P. 646–653.
- Schubert D., Soucek T., Blouw B. The induction of HIF-1 reduces astrocyte activation by amyloid beta peptide // *Eur. J. Neurosci.* 2009. V. 29. P. 1323–1334.
- 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 96 required for transcriptional activation // *Mol. Cell Biol.* 1992. V. 12. P. 5447–5454.
- Semenza G.L. Targeting HIF-1 for cancer therapy // *Nat. Rev. Cancer*. 2003. V. 3. № 10. P. 721–732.
- Semenza G.L. Hydroxylation of HIF-1: oxygen sensing at the molecular level // *Physiology (Bethesda)*. 2004. V. 19. P. 176–182.
- Semenza G.L. Involvement of oxygen-sensing pathways in physiologic and pathologic erythropoiesis // *Blood*. 2009. V. 114. № 10. P. 2015–2019.
- Serebrovska T.V., Portnychenko A.G., Drevytska T.I. et al. Intermittent hypoxia training in prediabetes patients: Beneficial effects on glucose homeostasis, hypoxia tolerance and gene expression // *Exp. Biol. Med.* 2017. V. 242. № 15. P. 1542–1552.
- Shen H., Feng G., Cui J. et al. Clinical implications of serum hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  and vascular endothelial growth factor in lung cancer // *Tumori. J.* 2015. V. 101. № 4. P. 404–411.
- Shepardson K.M., Jhingran A., Caffrey A. et al. Myeloid derived hypoxia inducible factor 1-alpha is required for protection against pulmonary *Aspergillus fumigatus* infection // *PLoS Pathog.* 2014. V. 10. P. 36–65.
- Shrestha P., Davis D.A., Veeranna R.P. et al. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  as a therapeutic target for primary effusion lymphoma / Ed. E.S. Robertson. // *PLoS Pathog.* 2017. V. 13. № 9. P. 89–96.
- Taie S., Ono J., Iwanaga Y. et al. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  has a key role in hypoxic preconditioning // *J. Clin. Neurosci.* 2009. V. 16. № 8. P. 1056–1060.
- Talks K.L., Turley H., Gatter K.C. et al. The expression and distribution of the hypoxia-inducible factors HIF-1 $\alpha$  and HIF-2 $\alpha$  in normal human tissues, cancers, and tumor-associated macrophages // *Am. J. Pathol.* 2000. V. 157. № 2. P. 411–421.
- Tekin D., Dursun A.D., Xi L. Hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) and cardioprotection // *Acta Pharmacol. Sin.* 2010. V. 31. P. 1085–1094.
- Thangarajah H., Yao D., Chang E.I. et al. The molecular basis for impaired hypoxia-induced VEGF expression in diabetic tissues // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2009. V. 106. P. 13505–13510.
- Thangarajah H., Vial I.N., Grogan R.H. et al. HIF-1 $\alpha$  dysfunction in diabetes // *Cell Cycle*. 2010. V. 9. № 1. P. 75–79.
- Tian Y., Yao J., Liu S. et al. Identification and expression analysis of 26 oncogenes of the receptor tyrosine kinase family in channel catfish after bacterial infection and hypoxic stress // *Comp. Biochem. Physiol. Part D. Genom. Proteom.* 2015. V. 14. P. 16–25.
- Tian Y.M., Liu Y., Wang S. et al. Anti-diabetes effect of chronic intermittent hypobaric hypoxia through improving liver insulin resistance in diabetic rats // *Life Sci.* 2016. V. 150. P. 1–7.
- Uden P., Kenneth N.S., Rocha S. Regulation of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  by NF- $\kappa$ B // *Biochem. J.* 2008. V. 412. № 3. P. 477–484.
- Vaupel P., Mayer A. Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome // *Cancer Met. Rev.* 2007. V. 26. № 2. P. 225–239.
- Wang B., Wood I.S., Trayhurn P. Dysregulation of the expression and secretion of inflammation-related adipokines by hypoxia in human adipocytes // *Pflügers Archiv*. 2007. V. 455. P. 479–492.
- Wenger R.H. Cellular adaptation to hypoxia: O<sub>2</sub>-sensing protein hydroxylases, hypoxia-inducible transcription factors, and O<sub>2</sub>-regulated gene expression // *FASEB J.* 2002. V. 16. P. 1151–1162.
- Wiesener M.S., Jurgensen J.S., Rosenberger C. et al. Widespread hypoxia-inducible expression of HIF-2 $\alpha$  in distinct cell populations of different organs // *FASEB J.* 2003. V. 17. P. 271–273.
- Willam C. HIF meets NF- $\kappa$ B signaling // *Kidney Int.* 2014. V. 85. P. 232–234.

- Xu Y., Zhao Y., Xu W. et al.* Involvement of HIF-2 $\alpha$ -mediated inflammation in arsenite-induced transformation of human bronchial epithelial cells // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2013. V. 272. P. 542–550.
- Xue L., Chen H., Lu K. et al.* Clinical significance of changes in serum neuroglobin and HIF-1 $\alpha$  concentrations during the early-phase of acute ischemic stroke // *J. Neurol. Sci.* 2017. V. 375. P. 52–57.
- Yan H.T., Su G.F.* Expression and significance of HIF-1 $\alpha$  and VEGF in rats with diabetic retinopathy // *Asian Pac. J. Trop. Med.* 2014. V. 7. P. 237–240.
- Yang J., Zhang L., Erbel P.J. et al.* Functions of the Per/ARNT/Sim domains of the hypoxia-inducible factor // *J. Biol. Chem.* 2005. V. 43. P. 36047–36054.
- Yang S., Yu M., Sun L. et al.* Interferon- $\gamma$ -induced intestinal epithelial barrier dysfunction by NF- $\kappa$ B/HIF-1 $\alpha$  pathway // *J. Int. Cyt. Res.* 2014. V. 34. P. 195–203.
- Yin X., Wright J., Wall T., Grammas P.* Brain endothelial cells synthesize neurotoxic thrombin in Alzheimer's disease // *Am. J. Pathol.* 2010. V. 176. P. 1600–1606.
- Zampell J.C., Yan A., Avraham T. et al.* HIF-1 $\alpha$  coordinates lymphangiogenesis during wound healing and in response to inflammation // *FASEB J.* 2012. V. 26. P. 1027–1039.
- Zhang Y., Shao Z., Zhai Z. et al.* The HIF-1 hypoxia-inducible factor modulates lifespan in *C. elegans* // *PLoS One.* 2009. V. 4. № 7. P. 563–569.
- Zhang Y., Strehin I., Bedelbaeva K. et al.* Drug-induced regeneration in adult mice // *Sci. Transl. Med.* 2015. V. 7. P. 290.
- Zheng H., Fridkin M., Youdim M.* New approaches to treating Alzheimer's disease // *Persp. Med. Chem.* 2015. V. 7. P. 1–8.
- Ziello J.E., Jovin I.S., Huang Y.* Hypoxia-inducible factor (HIF)-1 regulatory pathway and its potential for therapeutic intervention in malignancy and ischemia // *Yale J. Biol. Med.* 2007. V. 80. № 2. P. 51–60.

## HIF-1 is a Marker of Age-Related Diseases Associated with Tissue Hypoxia

E. S. Popravka<sup>1,2</sup>, N. S. Linkova<sup>1,2\*</sup>, S. V. Trofimova<sup>1</sup>, V. Kh. Khavinson<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

\*E-mail: miayy@yandex.ru

The data on the role of hypoxia inducible factor HIF-1 in the development of immunopathology (infection, inflammation and autoimmune diseases), oncology disease (cancer of lung, brain, woman reproduction system, urinary bladder, pancreas), diabetes mellitus, and Alzheimer disease are analyzed. The data on genes participating in the differentiation, apoptosis and proliferation of cells, whose expression is regulated by HIF-1 are presented. HIF-1 activates the expression of the telomerase gene and increases the replicative lifetime of human lung fibroblasts under hypoxic conditions. HIF-1 can be a molecular marker of cell aging, metabolism and a potential therapeutic target for the treatment of age-related diseases.

**Keywords:** HIF-1, hypoxia, diabetes mellitus, oncogenesis, immunopathology, neuropathology, aging.