

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF193269-280>
УДК 615.21/.26



Механизмы и активаторы адаптации к гипоксии

© А.В. Любимов^{1, 2}, Д.В. Черкашин², С.В. Ефимов², А.Е. Аланичев², В.С. Иванов²,
Г.Г. Кутелев²

¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

В настоящее время ключевым медиатором кислородного обмена считается гипоксия-индуцируемый фактор (HIF1). Впервые он был идентифицирован в качестве транскрипционного фактора, который активизируется при снижении парциального давления кислорода (O_2) в клетках и тканях. Известно, что спектр активаторов HIF1 включает в себя как внешние — гипоксия, психоэмоциональный стресс, так и внутренние факторы и варьирует от гормонов до хелаторов железа. Данный обзор посвящен некоторым природным активаторам HIF1 и его молекулярным механизмам активации, потенциал применения в клинической практике которых обусловлен низким уровнем токсичности, сниженной вероятностью возникновения нежелательных побочных эффектов, что открывает перед исследователями и клиницистами иные варианты подхода к терапии заболеваний, связанных с локальной и общей ишемией и гипоксией, новые возможности профилактического использования лекарственных средств для снижения степени повреждения органов и тканей в случае непредвиденного состояния острой повреждающей гипоксии и реперфузии после нее.

Ключевые слова: гипоксия; прекондиционирование; активация; ишемия; гипоксия-индуцируемый фактор.

Как цитировать:

Любимов А.В., Черкашин Д.В., Ефимов С.В., Аланичев А.Е., Иванов В.С., Кутелев Г.Г. Механизмы и активаторы адаптации к гипоксии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2021. Т. 19. № 3. С. 269–280. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF193269-280>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF193269-280>

Mechanisms and triggers of adaptation to hypoxia

© Andrey V. Lyubimov^{1,2}, Dmitriy V. Cherkashin², Semen V. Efimov², Andrey E. Alanichev², Valeriy S. Ivanov², Gennadiy G. Kutelev²

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

² S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

It is believed that hypoxia-induced factor (HIF1) is the key mediator of oxygen metabolism. It was first identified as a transcription factor activated in cells and tissues by lowering the partial pressure of oxygen (O₂). The HIF1 activator spectrum includes both external factors – hypoxia, psycho-emotional stress and internal factors and varies from hormones to iron chelators. This review is dedicated to the molecular mechanisms of HIF1 activation, some of its natural activators HIF1, the potential for which is due to the low level of toxicity and the reduced likelihood of undesirable side effects. In turn, this opens up new options to treat diseases associated with local and general ischemia and hypoxia, the possibilities of their prophylactic use for researchers and clinicians in order to reduce the degree of damage in the event of an unforeseen condition of acute injurious to organs and tissues by hypoxia and reperfusion after it.

Keywords: hypoxia; preconditioning; activation; ischemia; hypoxia-induced factor.

To cite this article:

Lyubimov AV, Cherkashin DV, Efimov SV, Alanichev AE, Ivanov VS, Kutelev GG. Mechanisms and triggers of adaptation to hypoxia. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2021;19(3):269–280. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF193269-280>

Received: 14.07.2021

Accepted: 11.08.2021

Published: 24.09.2021

Оптимальное производство и потребление энергоресурсных соединений в клетках и тканях обеспечивается системами доставки кислорода. Изменения концентрации кислорода в ту или иную сторону оказывают негативное воздействие на конечного «потребителя»: чрезмерно высокий уровень — гипероксия — токсичен, тогда как низкий уровень — гипоксия — в большинстве своем связан с развитием патологических состояний — ишемии органов и тканей, инициации и прогрессирования неопластических процессов. В то же время подпороговый (доклинический) уровень гипоксии обладает позитивным, тренирующим влиянием, адаптируя организм, находящийся в состоянии кислородного комфорта, к физическим нагрузкам. Под подпороговым уровнем гипоксии мы понимаем сохранение субъективного хорошего самочувствия пациента и отсутствие клинических проявлений по результатам его лабораторно-инструментального обследования.

На организменном уровне изменение концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе компенсируется частотой и глубиной дыхания, системными и локальными изменениями скоростных характеристик кровотока. На клеточном и субклеточном уровнях изменения содержания кислорода могут инициировать ответы сетей сигнальных путей, которые приводят к изменениям в экспрессии определенных генов.

В настоящий момент принято считать, что отправной точкой адаптационных к гипоксии изменений служит группа факторов, относящихся к гипоксия-индуцируемым факторам (HIFs). Наиболее изученный представитель группы этих факторов — гипоксия-индуцируемый фактор-1 (HIF1).

HIF1 является транскрипционным фактором, который активируется при гипоксическом состоянии, состоящий из α - и β -субъединиц. В настоящий момент список мишеней HIF1 насчитывает более 70 генов и постоянно расширяется. Эти гены кодируют белки, которые задействованы во многих аспектах клеточной физиологии: клеточный метаболизм, пролиферация, деление и апоптоз, формирование и функционирование структур цитоскелета, адгезия, подвижность клеток, ангиогенез, эритропоэз, сосудистый тонус и т. д., вплоть до лекарственной устойчивости. Неудивительно, что HIF1 играет решающую роль в развитии как физиологических процессов, таких как адаптация и регенерация, так и патологических — неопластический рост, тканевая гипоксия и ишемия [1–3].

Первоначальные исследования показали, что в условиях нормоксии субъединица HIF1 α подвергается быстрому разрушению, а в условиях гипоксии остается стабильной, тогда как субъединица HIF1 β является структурной, так как экспрессируется в обоих случаях [4]. В нормоксических условиях в присутствии кислорода и железа субъединица HIF1 α гидроксилируется ферментами пролилгидроксилазами. Затем модифицированной она распознается убиквитин-лигазным комплексом E3, который содержит pVHL (опухольный супрессор von Hippel-Lindau), полиубиквитинируется (рис. 1) и подвергается протеолизу.

В случае сниженной концентрации клеточного кислорода пролил-гидроксилирование естественным образом затормаживается, что приводит к увеличению уровня белка HIF1 α [5–13]. Субъединица HIF1 α гидроксилируется ферментом аспарагинилгидроксилазой в присутствии кислорода и железа [9, 14, 15]. При уменьшении концентрации кислорода аспарагинил-окисление

UBIQUITIN MEDIATED PROTEOLYSIS

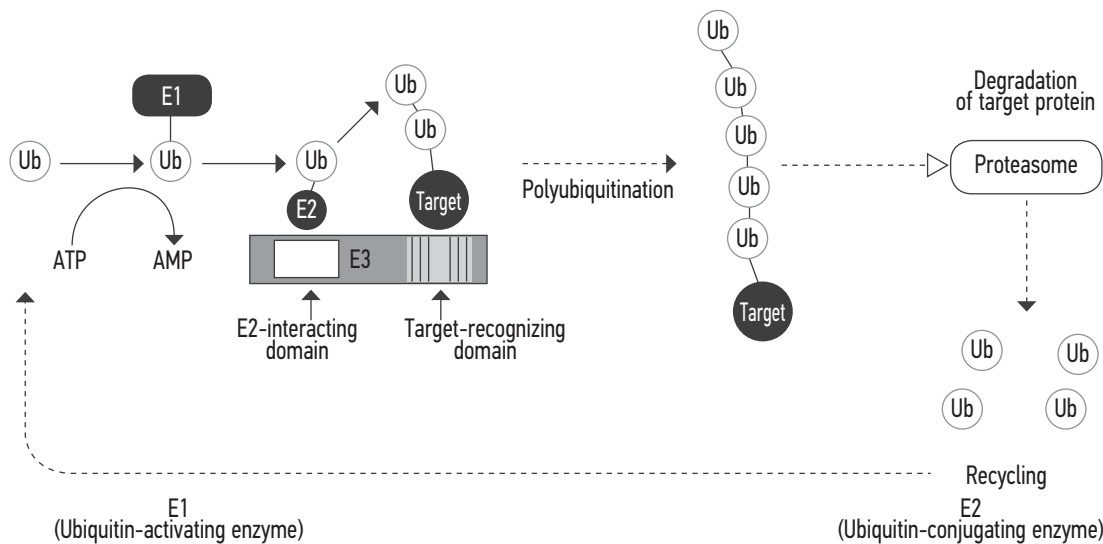


Рис. 1. Протеолитическое убиквитинирование HIF1 α [4]

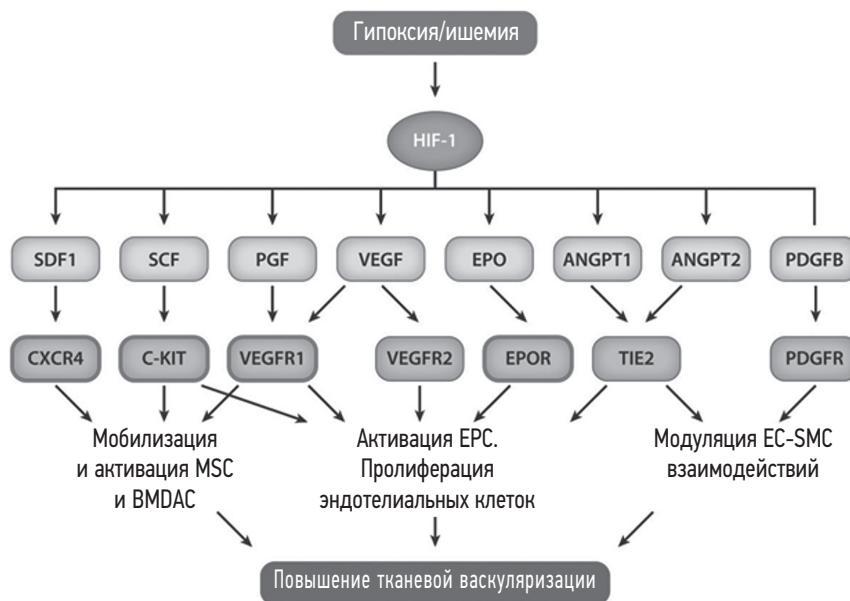


Рис. 2. Метаболиты HIF1. SDF1 — стромальный клеточный фактор 1, SCF — комплекс SCF, EPO — эритропоэтин, PDGFB — субъединица В тромбоцитарного фактора роста, CXCR4 — хемокиновый рецептор, C-KIT — рецептор тирозинкиназы c-kit, VEGFR2 — рецептор васкулярного эндотелиального фактора роста, EPOR — рецептор эритропоэтина, TIE2 — тирозинкиназный рецептор 2, PDGFR — рецептор тромбоцитарного фактора роста, MSC — миелоциты, BMDAC — миелоидные дендритные клетки, EPC — эндотелиальные прогениторные клетки, EC — энтерохромоафинные клетки, SMC — васкулярные гладкомышечные клетки. Адаптировано G. Semensa

белка HIF1 α блокируется. Стабилизированный и активированный белок HIF1 α транслицирует в ядро, где он гетеродимеризуется с субъединицей HIF1 β и связывается с HRE (hypoxia response elements), присутствующими на промоторах генов-мишеней HIF1 [16]. Этот комплекс запускает такие коактиваторы, как CBP/p300, и расширяет транскрипцию (рис. 2). В дополнение к гидроксигированию, активность HIF1 также регулируется другими посттрансляционными механизмами: фосфорилирование, ацетилирование, S-нитрозирование и убиквитинирование [17].

Использование HIF1 в качестве терапевтической мишени для профилактики и лечения ишемических повреждений и заболеваний представляет уникальную возможность кардинально изменить ситуацию с такими социально значимыми патологическими гипоксия-ассоциированными состояниями, как ишемическая болезнь сердца, ишемические повреждения головного мозга, и другими заболеваниями, связанными с недостаточностью снабжения органов и тканей кислородом.

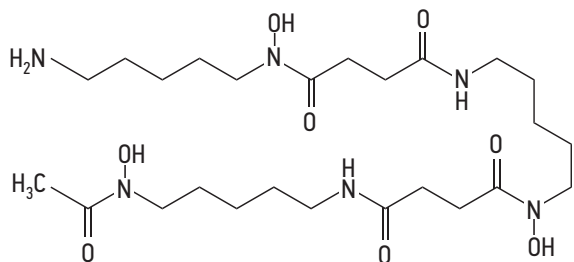


Рис. 3. Дефероксамин

Алкалоиды — производные аминокислот

Первым природным соединением, показавшим способность активировать HIF1, был дефероксамин (DFO) [18, 19]. Дефероксамин впервые был идентифицирован как сидерохром *Streptomyces pilosus*, который осуществляет хелацию ионов трехвалентного железа [Fe(III)] [8] (рис. 3).

Дефероксаминовый мезилат (Desferal Mesylate[®]) используется в клинике в качестве антагониста тяжелых металлов при отравлениях железом и алюминием [20]. DFO индуцирует ДНК-связывающую активность HIF1 и увеличивает уровни мРНК эритропоэтина, одной из мишеней HIF1, в культивируемых клетках [эксперимент проведен на клетках Hep3B и клетках яичника китайского хомячка (CHO)] [18]. С этого момента DFO широко используется в качестве миметика гипоксии и активации HIF1. DFO относится к водорастворимым соединениям и имеет сродство к хелатированию ионов Fe³⁺. Вероятно, что при блокаде поглощения ионов внутриклеточного железа происходит ингибирование пролил- и аспарагинилгидроксилаз, что соответственно приводит к активации HIF1.

Для получения ионов железа от белков хозяина микобактерии туберкулеза выделяют десферри-экзохелины (DFE, сифилофоры с высоким содержанием железа) [21]. Использование DFE722 SM вызывает внутриклеточную индукцию белка HIF1 α , что соответственно активирует комплекс HIF1, затем наблюдается экспрессия известных HIF1-мишеней, таких как VEGF (васкулярный эндотелиальный фактор роста) и NIP3 (активатор апоптоза) в клеточной линии MDA468 [22]. И DFO, и DFE, представляют собой высокоаффинные хелаторы Fe(III).

Циклопирокс оламин (Loprox®; 6-циклогексил-1-гидрокси-4-метил-2(1*H*)-пиридон 2-аминоэтанол) — широко известно противогрибковое средство, применяемое для лечения пациентов с инфекциями кожи и ногтей (рис. 4) [20, 23].

Циклопироксоламин стабилизируют белок HIF1α в клетках HepG2, индуцирует его транслокацию, облегчает связывание HIF1 с HRE, что способствует активации HIF1. Циклопироксоламин по меньшей мере в 10 раз более эффективен, чем дезферриоксамин при активации HIF1 *in vitro*. В то же время активация HIF1, индуцированная циклопироксоламином, может блокироваться ионами Fe²⁺ и Al²⁺. Вероятно, циклопироксоламин действует так же, как хелатор железа, и активирует HIF1 путем ингибирования HIF-пролил- и аспарагинилгидроксилаз. Известно, что циклопироксоламин индуцирует экспрессию мишеней HIF1, таких как VEGF, GLUT-1 (транспортер глюкозы-1) и альдолаза *in vitro* (клетки HepG2), и стимулирует ангиогенез, как следствие индукции VEGF *in vivo* [23–25].

Соединение 8-метилпиридоксатин, структурно связанное с циклопироксоламином, индуцирует экспрессию эритропоэтина в клетках Hep3В человека, активирует HIF1 по результатам отчетного анализа на основе CHO-клеток и индуцирует белок HIF1α в клетках HepG2 [24].

Известно, что уровень белка HIF1α снижается в течение длительной инкубации (24 ч) в условиях аноксии или жесткой гипоксии (0,1 % O₂) в клеточной линии RKO [26]. Это же исследование показало, что два производных индирубина (5-иодиндирубин-3'-оксим и 5-метилиндирубин-3'-оксим) препятствовали уменьшению концентрации белка HIF1α через механизм ингибирования киназы глюкогенсинтазы 3β (GSK3β) и увеличения трансляции белка HIF1α. Индирубин получают из растений рода индиго, он является действующим веществом в китайском растительном лекарственном средстве под названием «Dang Gui Long Hui Wan», которое используется в терапии хронического миелолейкоза.

Деполимеризаторы микротрубочек

Деполимеризаторы микротрубочек (MDA) разрушают микротубулярную сеть и блокируют деление опухолевых клеток. Алкалоиды растений винбластин и колхицин, а также синтетический MDA — нокодазол — индуцировали белок HIF1α в различных клеточных линиях: карцинома легких A549, MCF-7, Jurkat T-клеточная лейкомия и мышинный эмбриональный фибробласт NIH-3T3 [27–30]. В подтверждение этой теории, противоопухолевый препарат Таксол®, способствующий полимеризации и стабилизации микротрубочек, не вызывает активации HIF1.

Фенольные соединения

Дибензоилметан (DBM), обнаруженный в лакрице (*Glycyrrhiza glabra*), стабилизирует белок HIF1α в нескольких клеточных линиях: карцинома предстательной

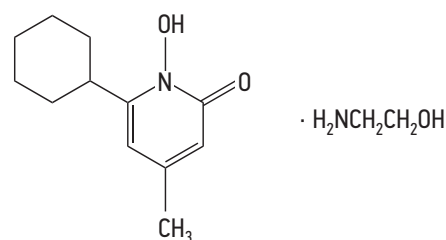


Рис. 4. Циклопироксоламин

железы человека LNCaP и PC-3, HEK 293 и первичные кардиомиоциты новорожденных крыс [31, 32]. Индукция белка HIF1α коррелировала с повышенной активностью HIF1 в линии HEK 293 и повышенной экспрессией VEGF на уровне секретируемого белка в линиях LNCaP и первичных кардиомиоцитов. В то же время два других структурно родственных соединения DBM (добензоилпропан и куркумин) не вызывали индукцию белка HIF1α в клетках линии HEK 293. Вероятно, за счет ингибирования пролилгидроксилазы DBM может препятствовать разрушению белка HIF1α. На это указывает отсутствие убиквитинирования HIF1α при индукции DBM.

Флавоноидный кверцетин встречается в красном вине, винограде и многих других растениях. Известно, что в нормоксических условиях кверцетин (3,3', 4', 5,7-пентагидроксифлавонон) активирует HIF1 в клеточной линии HeLa и эндотелиальных клетках мозга мышей (MBEC) [33]. Кверцетин стабилизирует белок HIF1α в клетках HeLa, индуцирует его транслокацию и увеличивает экспрессию мишеней HIF1 (VEGF и GLUT-1) в клетках MBEC. Снижение активности HIF1 наблюдалось при применении кверцетина в условиях гипоксии. Недавнее исследование показало, что кверцетин также подавляет аспарагинилгидроксилазу, по своей сути являющуюся ингибитором HIF (FIH), в нормальных условиях [34].

Зеленый чай (сушеные свежие листья растения *Camellia sinensis* L. Ktze., семейства *Theaceae*) — один из самых популярных напитков во всем мире. Считается, что катехины зеленого чая [эпикатехин (EC), эпигаллокатехин (EGC), эпикатехин-3-галлат (ECG) и эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG)] придают основные полезные свойства этому напитку. Было обнаружено, что в клетках T47D карциномы молочной железы человека ECG активирует HIF1 при высоких концентрациях (100 мкМ) [35]. Наиболее широко изучаемый катехин EGCG также показал умеренное увеличение активности HIF1. Несмотря на то что ECG и EGCG за исключением одной гидроксильной группы практически идентичны, EGCG относительно нестабилен в водном растворе [36, 37]. Дальнейшее исследование активации HIF1 показало, что ECG индуцирует накопление ядерного белка HIF1α и активирует экспрессию HIF1 мишеней, которые включают VEGF, GLUT-1 и CDKN1A (ингибитор циклически зависимости киназы 1A; p21^{waf1 / cip1}) [36].

Доноры оксида азота

Еще одна группа природных соединений, активаторов HIF1, полученных из аминокислот, — это доноры оксида азота (NO). Первоначальные исследования показали, что NO ингибирует активацию HIF1 в гипоксических условиях [38–43]. Сайт связывания HIF1 в VEGF-промоторе человека фактически определяет NO-индуцированную активацию транскрипции VEGF в условиях нормоксии [44]. NO-донор — S-нитрозо-N-ацетил-D, L-пеницилламин (SNAP) — индуцировал накопление белка HIF1 α , повышал активность связывания димера HIF1 и активировал транскрипцию из промотора VEGF в клетках глиобластомы человека A-172 и клетках Hep3B. Другой донор NO, 3-[гидрокси-1-(1-метилэтил)-2-нитрозогидразино]-1-пропанами́н (NOC5), также активировал промотор VEGF. В гладкомышечных клетках эндотелия легочной артерии и аорты крыс донор NO диазен-1-иум-1,2-диолат (NOC-18) индуцировал белок HIF1 α , увеличивал экспрессию белка HIF1 β и активировал экспрессию гена-мишени HIF1 — гем-оксигеназы-1 (HO-1) [45–47]. Степень индукции HIF1 NOC-18 имеет прямую дозо-временную зависимость (оптимальная индукция: 500 мкМ, 3–4 ч). Реверсированная NOC-18-индуцированная активация HIF1 дитиотреитолом (DTT) предполагает механизм, который включает внутриклеточное S-нитрозилирование или окисление белковых меркаптанов. Последующие исследования показали, что S-нитрозилирование стабилизирует белок HIF1 α и способствует взаимодействию между белком HIF1 α и коактиватором p300, тем самым усиливая активацию HIF1 [48, 49]. Биохимические исследования показывают, что в активных сайтах HIF-гидроксилаз NO может связываться с Fe²⁺, блокировать связывание O₂ и таким образом ингибировать реакцию гидроксирования [50–52]. Ингибирование гидроксилаз, дестабилизирующих и инактивирующих белок HIF1 α , также может способствовать NO-опосредованной активации HIF1 в экспериментальных условиях. Для активации различных сигнальных путей в нормальных условиях были протестированы различные пороги концентрации и время экспозиции NO, получаемого от структурно различных доноров [53]. Активация HIF1, вызванная NO, вероятно является результатом комбинированной модуляции различных сигнальных путей с подключением комбинации связанных между собой механизмов.

Терпены/стероиды

Эстроген 17 β -эстрадиол (E2) метаболизируется в печени ферментом цитохромом P450 в 2-гидроксиэстрадиол (2-OHE2) и 4-гидроксиэстрадиол (4-OHE2). Соединение 4-OHE2 в клетках карциномы яичников человека OVCAR-3 и A2780-CP70 индуцирует белок HIF1 α (оптимальная индукция наблюдалась при концентрации 100 мкМ и 3-часовой экспозиции). Наблюдалось

также увеличение концентрации VEGF. Предположительно, 4-OHE2 индуцирует белок HIF1 α и увеличивает секретируемый белок VEGF посредством сигнального пути PI3K/AKT/mTOR. В то же самое время E2 (100 нМ) ингибирует гипоксическую активацию HIF1 в клетках Hep3B [54].

Метаболит тестостерона дигидротестостерон (1 нМ) индуцирует белок HIF1 α и активирует HIF1 в андроген-зависимых клетках LNCaP [32]. Аналогичные эффекты наблюдались в присутствии метаболически стабильного синтетического андрогена метилтриенолона (R1881) при концентрации 0,1 нМ. Поскольку андрогены не являются прямыми стимуляторами HIF1, для его активации требуется значительно больше времени в отличие от действия таких прямых активаторов, как хелаторы железа или непосредственно гипоксии.

Углеводы и продукты гликолиза

Одна из групп генов-мишеней HIF1 представляет собой переносчики глюкозы и гликолитические ферменты, которые способствуют гликолизу [3]. Идентификация глюкозы и гликолитических конечных продуктов пирувата и лактата в качестве стимуляторов HIF1 помогла установить двустороннюю связь между гипоксией и аэробным гликолизом. Было показано, что в клетках глиомы человека (U87, U373 и U251) глюкоза, пируват и лактат в зависимости от дозы и экспозиции индуцируют ядерное накопление белка HIF1 α . Дальнейшее исследование с использованием фармакологических ингибиторов определило пируват в качестве основного гликолитического метаболита, который индуцирует белок HIF1, предотвращая его разрушение. Активация мишеней HIF1, включающих VEGF, EPO, GLUT3 и альдолазу A, наблюдалась в присутствии и глюкозы, и пирувата [55]. Одно промежуточное звено цикла Кребса (TCA) — оксалоацетат — индуцирует белок HIF1 α , активирует HIF1 и индуцирует экспрессию генов-мишеней HIF1 в клетках U87 и U251 [17].

Другие активаторы HIF1

К другим группам индукторов химической гипоксии относятся хелаторы железа и переходные металлы. Кобальт был первым переходным металлом, используемым для активации HIF1 [56–58]. Было показано, что никель, хром(VI) и медь активируют HIF1 [29, 59–63]. Органомеркулярное соединение мерсалил активирует HIF1 и его гены-мишени через инсулиноподобный рецептор фактора роста-1 и путь MAPK [64]. Было продемонстрировано, что кобальт и никель активируют HIF1, разрушая внутриклеточный аскорбат, кофактор для гидроксилаз HIF, дестабилизирующий и инактивирующий белок HIF1 [65].

Все больше появляется доказательств, что HIF1 выступает в роли общего регулятора клеточных реакций на внешние, а также внеклеточные и внутриклеточные

сигналы [66]. Негипоксические физиологические стимулы, такие как факторы роста, цитокины и гормоны, так же могут индуцировать белок HIF1 α и соответственно активировать HIF1. Активация HIF1 инсулином приводит к увеличению экспрессии генов-мишеней HIF1, таких как IGF-2, IGF-связывающий белок (IGFBP) 2 и IGFBP-3 [67, 68].

Перспективы использования прекондиционирования и HIF1 в качестве мишени воздействия

Вне зависимости от причин недостаточное поступление тканевого кислорода затормаживает или полностью останавливает энергетический обмен. На текущий момент в практической медицине нет универсального средства, способного запустить обходные пути бескислородного энергообмена. Одним из таких переходных тонких механизмов регуляции, саморегуляции и восстановления могут служить механизмы и пути энергообмена, отправной точкой которых является HIF1.

Доказательством этого может служить феномен preconditionирования, в том числе его наиболее изученный вариант — ишемический, все чаще используемый в хирургическом лечении пациентов с заболеваниями, связанными с недостаточностью кровоснабжения, а следовательно, и локальной гипоксией, который по своей сути является умышленным «ухудшением» окружающих условий и вызывает активацию механизмов адаптации на базе именно HIF1. В одном из наших исследований мы показали изменение концентрации HIF1 в ответ на экзогенный стресс в головном мозге [69], что также можно отнести к «ухудшению» окружающих условий. Оба метода: и ишемическое preconditionирование, и стрессогенное воздействие, вызывают количественное изменение концентрации HIF1. Однако они не могут быть широко применимы в клинической практике. Первый — из-за специфики применения методики и высокого риска возникновения дополнительных ишемических повреждений, второй — стрессогенное воздействие — по своей сути является экспериментальной моделью и невозможен к применению в практической медицине.

Отдельного упоминания заслуживают методики физической тренировки. Тренировочный процесс, безусловно, энергетически более затратен по сравнению с состоянием физиологического комфорта. При повышенной физической нагрузке организм находится в состоянии кислородного и энергетического «голода». И до определенного момента адаптация к нагрузке компенсируется на органном и системном уровнях в виде увеличения частоты дыхания, сердечных сокращений, перераспределении кровотока и изменении его скоростных характеристик. В обычной

повседневной жизнедеятельности человека этого вполне достаточно. Однако у спортсменов высокого уровня наблюдается более сдержанная реакция сердечно-сосудистой и дыхательной систем на стрессовую физическую нагрузку. Вероятно, регулярный тренировочный процесс, стресс от максимальных физических нагрузок вызывают адаптацию на более тонком тканевом, клеточном и субклеточном уровнях. Особенно показательны в этом плане адаптационные возможности организма при тренировках в условиях естественной гипоксии — гипоксической гипоксии. Результаты спортсменов, прошедших спортивные сборы в высокогорье, значительно превышают аналогичные показатели в обычных условиях. Похожее явление мы наблюдали в ходе одного из наших исследований, в котором были смоделированы длительные условия нормоксической гипоксии. При этом снижение концентрации кислорода было обеспечено вытеснением его из дыхательной смеси азотом [70]. Является ли непосредственно азот или сама гипоксия активатором адаптационных изменений в данном исследовании еще предстоит изучить, однако с уверенностью можно сказать, что токсического влияния выбранной концентрации азота дыхательной смеси на умственную и физическую работоспособность, когнитивные функции, функционирование внутренних органов и систем не обнаружено. С учетом того, что метаболиты азота — это природные активаторы HIF1, применение его в качестве фармакологического агента, запускающего феномен preconditionирования на базе HIF1, перспективно с точки зрения клинической медицины.

Большое количество сигнальных путей, регулирующих синтез и функционирование HIF1, их запутанность и многовекторность, представляют определенную проблему поиска новых активаторов HIF1, имеющих терапевтический потенциал. Ишемизированные ткани имеют нарушенную систему кровоснабжения и находятся в хрупком энергетическом балансе. Индукция белка HIF1 α не обязательно приводит к активации HIF1 и адаптации к гипоксии: ингибиторы протеасом, такие как MG-132 и лактацистин, индуцируют белок HIF1 α , препятствуя его разрушению, в то же время эти соединения фактически сами ингибируют активацию HIF1 [71]. Помимо самого фармакологического агента, ключевым решением может служить и способ доставки его к органам-мишеням. К принудительной активации HIF1 следует относиться с осторожностью и рассматривать каскады адаптивных реакций на его основе как тонко устроенный процесс, поскольку его чрезмерная активность может вызвать нежелательные системные патологические последствия. Вопрос о применении в профилактических целях феномена фармакологического preconditionирования или в качестве лечебной методики остается открытым.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Huang L.E., Bunn H.F. Hypoxia-inducible factor and its biomedical relevance // *J Biol Chem.* 2003. Vol. 278. No. 22. P. 19575–19578. DOI: 10.1074/jbc.R200030200
2. Poellinger L., Johnson R.S. HIF1 and hypoxic response: the plot thickens // *Curr Opin Genet Dev.* 2004. Vol. 14. No. 1. P. 81–85. DOI: 10.1016/j.gde.2003.12.006
3. Semenza G.L. Targeting HIF1 for cancer therapy // *Nat Rev Cancer.* 2003. Vol. 3. P. 721–732. DOI: 10.1038/nrc1187
4. 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 // *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995. Vol. 92. No. 12. P. 5510–5514. DOI: 10.1073/pnas.92.12.5510
5. Dames S.A., Martinez-Yamout M., De Guzman R.N., et al. Structural basis for HIF1 α /CBP recognition in the cellular hypoxic response // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002. Vol. 99. No. 8. P. 5271–5276. DOI: 10.1073/pnas.082121399
6. Freedman S.J., Sun Z.Y., Poy F., et al. Structural basis for recruitment of CBP / p300 by hypoxia-inducible factor-1 α // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002. Vol. 99. No. 8. P. 5367–5372. DOI: 10.1073/pnas.082117899
7. Hewitson K.S., McNeill L.A., Riordan M.V., et al. Hypoxia-inducible factor (HIF) asparagine hydroxylase is identical to factor inhibiting HIF (FIH) and is related to the cupin structural family // *J Biol Chem.* 2002. Vol. 277. No. 29. P. 26351–26355. DOI: 10.1074/jbc.C200273200
8. Lando D., Peet D.J., Gorman J.J., et al. FIH-1 is an asparaginyl hydroxylase enzyme that regulates the transcriptional activity of hypoxia-inducible factor // *Genes Dev.* 2002. Vol. 16. P. 1466–1471. DOI: 10.1101/gad.991402
9. Lando D., Peet D.J., Whelan D.A., et al. Asparagine hydroxylation of the HIF transactivation domain a hypoxic switch // *Science.* 2002. Vol. 295. No. 5556. P. 858–861. DOI: 10.1126/science.1068592
10. Lin S.C., Liao W.L., Lee J.C., Tsai S.J. Hypoxia-regulated gene network in drug resistance and cancer progression // *Exp Biol Med (Maywood).* 2014. Vol. 239. No. 7. P. 779–792. DOI: 10.1177/1535370214532755
11. Mahon P.C., Hirota K., Semenza G.L. FIH-1: a novel protein that interacts with HIF1 α and VHL to mediate repression of HIF1 transcriptional activity // *Genes Dev.* 2001. Vol. 15. P. 2675–2686. DOI: 10.1101/gad.924501
12. McNeill L.A., Hewitson K.S., Claridge T.D., et al. Hypoxia-inducible factor asparaginyl hydroxylase (FIH-1) catalyses hydroxylation at the beta-carbon of asparagine-803 // *Biochem J.* 2002. Vol. 367. No. 3. P. 571–575. DOI: 10.1042/BJ20021162
13. Singh D., Arora R., Kaur P., et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor and metabolic pathways: possible targets of cancer // *Cell Biosci.* 2017. Vol. 7. P. 62. DOI: 10.1186/s13578-017-0190-2
14. Jin P., Kang J., Lee M.K., Park J.W. Ferritin heavy chain controls the HIF-driven hypoxic response by activating the asparaginylhydroxylase FIH // *Biochem Biophys Res Commun.* 2018. Vol. 499. No. 3. P. 475–481. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.03.173
15. Pugh C.W. Modulation of the Hypoxic Response // *Adv Exp Med Biol.* 2016. Vol. 903. P. 259–271. DOI: 10.1007/978-1-4899-7678-9_18
16. Wang V., Davis D.A., Yarchoan R. Identification of functional hypoxia inducible factor response elements in the human lysyl oxidase gene promoter // *Biochem Biophys Res Commun.* 2017. Vol. 490. No. 2. P. 480–485. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.06.066
17. Brahimi-Horn C., Mazure N., Pouyssegur J. Signalling via the hypoxia-inducible factor-1 α requires multiple posttranslational modifications // *Cell Signal.* 2005. Vol. 17. No. 1. P. 1–9. DOI: 10.1016/j.cellsig.2004.04.010
18. 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. Vol. 82. No. 12. P. 3610–3615. DOI: 10.1182/blood.V82.12.3610.3610
19. Li L., Yin X., Ma N., et al. Desferrioxamin regulates HIF1 α expression in neonatal rat brain after hypoxia-ischemia // *Am J Transl Res.* 2014. Vol. 6. No. 4. P. 377–383.
20. AHFS Drug Information 2004. McEvoy G.K., editor. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists. Inc. American Hospital Formulary Service, 2004. P. 2870–2873.
21. Gobin J., Moore C.H., Reeve J.R. Jr., et al. Iron acquisition by *Mycobacterium tuberculosis*: isolation and characterization of a family of iron-binding exochelins // *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995. Vol. 92. No. 11. P. 5189–5193. DOI: 10.1073/pnas.92.11.5189
22. Chong T.W., Horwitz L.D., Moore J.W., et al. A mycobacterial iron chelator, desferri-exochelin, induces hypoxia-inducible factors 1 and 2, NIP3, and vascular endothelial growth factor in cancer cell lines // *Cancer Res.* 2002. Vol. 62. P. 6924–6927.
23. Shen T., Huang S. Repositioning the Old Fungicide Ciclopirox for New Medical Uses // *Curr Pharm Des.* 2016. Vol. 22. No. 28. P. 4443–4450. DOI: 10.2174/1381612822666160530151209
24. Wanner R.M., Spielmann P., Stroka D.M., et al. Epolones induce erythropoietin expression via hypoxia-inducible factor-1 α activation // *Blood.* 2000. Vol. 96. No. 4. P. 1558–1565. DOI: 10.1182/blood.V96.4.1558
25. Linden T., Katschinski D.M., Eckhardt K., et al. The antimycotic ciclopirox olamine induces HIF1 α stability, VEGF expression, and angiogenesis // *FASEB J.* 2003. Vol. 17. No. 6. P. 761–763. DOI: 10.1096/fj.02-0586fje
26. Schnitzer S.E., Schmid T., Zhou J., et al. Inhibition of GSK3 β by indirubins restores HIF1 α accumulation under prolonged periods of hypoxia / anoxia // *FEBS Lett.* 2005. Vol. 579. No. 2. P. 529–533. DOI: 10.1016/j.febslet.2004.12.023
27. Cheng Y.C., Liou J.P., Kuo C.C., et al. MPT0B098, a novel microtubule inhibitor that destabilizes the hypoxia-inducible factor-1 α mRNA through decreasing nuclear-cytoplasmic translocation of RNA-binding protein HuR // *Mol Cancer Ther.* 2013. Vol. 12. No. 7. P. 1202–1212. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-12-0778
28. Jung Y.J., Isaacs J.S., Lee S., et al. Microtubule disruption utilizes an NF κ B-dependent pathway to stabilize HIF1 α protein // *J Biol Chem.* 2003. Vol. 278. No. 9. P. 7445–7452. DOI: 10.1074/jbc.M209804200
29. Shen J., Zhang J.H., Xiao H., et al. Mitochondria are transported along microtubules in membrane nanotubes to rescue distressed cardiomyocytes from apoptosis // *Cell Death Dis.* 2018. Vol. 9. No. 2. P. 81. DOI: 10.1038/s41419-017-0145-x
30. Zhou X., Xu Z., Li A., et al. Double-sides sticking mechanism of vinblastine interacting with α , β -tubulin to get activity against cancer cells // *J Biomol Struct Dyn.* 2019. Vol. 37. No. 15. P. 4080–4091. DOI: 10.1080/07391102.2018.1539412
31. Guo C., Wang L., Jiang B., Shi D. Bromophenol curcumin analog BCA-5 exerts an antiangiogenic effect through the HIF1 α /VEGF/Akt signaling pathway in human umbilical vein endothelial cells // *Anticancer Drugs.* 2018. Vol. 29. No. 10. P. 965–974. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000671

32. Mabweesh N.J., Willard M.T., Harris W.B., et al. Dibenzoylmethane, a natural dietary compound, induces HIF1 α and increases expression of VEGF // *Biochem Biophys Res Commun.* 2003. Vol. 303. No. 1. P. 279–286. DOI: 10.1016/s0006-291x(03)00336-x
33. Wilson W.J., Poellinger L. The dietary flavonoid quercetin modulates HIF1 α activity in endothelial cells // *Biochem Biophys Res Commun.* 2002. Vol. 293. No. 1. P. 446–450. DOI: 10.1016/S0006-291X(02)00244-9
34. Welford R.W., Schlemminger I., McNeill L.A., et al. The selectivity and inhibition of AlkB // *J Biol Chem.* 2003. Vol. 278. No. 12. P. 10157–10161. DOI:10.1074/jbc.M211058200
35. Zhou Y.D., Kim Y.P., Li X.C., et al. Hypoxia-inducible factor-1 activation by (–)-epicatechin gallate: potential adverse effects of cancer chemoprevention with high-dose green tea extracts // *J Nat Prod.* 2004. Vol. 67. P. 2063–2069. DOI: 10.1021/np040140c
36. Hong J., Lu H., Meng X., et al. Stability, cellular uptake, biotransformation, and efflux of tea polyphenol (–)-epigallocatechin-3-gallate in HT-29 human colon adenocarcinoma cells // *Cancer Res.* 2002. Vol. 62. P. 7241–7246.
37. Demeule M., Michaud-Levesque J., Annabi B., et al. Green tea catechins as novel antitumor and antiangiogenic compounds // *Curr Med Chem Anti-Canc Agents.* 2002. Vol. 2. No. 4. P. 441–463. DOI: 10.2174/1568011023353930
38. Burnley-Hall N., Willis G., Davis J., et al. Nitrite-derived nitric oxide reduces hypoxia-inducible factor 1 α -mediated extracellular vesicle production by endothelial cells // *Nitric Oxide.* 2017. Vol. 63. P. 1–12. DOI: 10.1016/j.niox.2016.12.005
39. Huang L.E., Willmore W.G., Gu J., et al. Inhibition of hypoxia-inducible factor 1 activation by carbon monoxide and nitric oxide. Implications for oxygen sensing and signaling // *J Biol Chem.* 1999. Vol. 274. No. 13. P. 9038–9044. DOI: 10.1074/jbc.274.13.9038
40. La Padula P.H., Etchegoyen M., Czerniczyniec A., et al. Cardioprotection after acute exposure to simulated high altitude in rats. Role of nitric oxide // *Nitric Oxide.* 2018. Vol. 73. P. 52–59. DOI: 10.1016/j.niox.2017.12.007
41. Liu Y., Christou H., Morita T., et al. Carbon monoxide and nitric oxide suppress the hypoxic induction of vascular endothelial growth factor gene via the 5' enhancer // *J Biol Chem.* 1998. Vol. 273. No. 24. P. 15257–15262. DOI: 10.1074/jbc.273.24.15257
42. Sogawa K., Numayama-Tsuruta K., Ema M., et al. Inhibition of hypoxia-inducible factor 1 activity by nitric oxide donors in hypoxia // *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998. Vol. 95. No. 13. P. 7368–7373. DOI: 10.1073/pnas.95.13.7368
43. Vetrov O., Sarieva K., Galkina O., et al. Neuroprotective Mechanism of Hypoxic Post-conditioning Involves HIF1-Associated Regulation of the Pentose Phosphate Pathway in Rat Brain // *Neurochem Res.* 2019. Vol. 44. P. 1425–1436. DOI: 10.1007/s11064-018-2681-x
44. Kimura H., Weisz A., Kurashima Y., et al. Hypoxia response element of the human vascular endothelial growth factor gene mediates transcriptional regulation by nitric oxide: control of hypoxia-inducible factor-1 activity by nitric oxide // *Blood.* 2000. Vol. 95. No. 1. P. 189–97. DOI: 10.1182/blood.V95.1.189
45. Arandarcikaite O., Jokubka R., Borutaite V. Neuroprotective effects of nitric oxide donor NOC-18 against brain ischemia-induced mitochondrial damages: role of PKG and PKC // *Neurosci Lett.* 2015. Vol. 586. P. 65–70. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.09.012
46. Palmer L.A., Gaston B., Johns R.A. Normoxic stabilization of hypoxia-inducible factor-1 expression and activity: redox-dependent effect of nitrogen oxides // *Mol Pharmacol.* 2000. Vol. 58. No. 6. P. 1197–203. DOI: 10.1124/mol.58.6.1197
47. Yang C., Hwang H.H., Jeong S., et al. Inducing angiogenesis with the controlled release of nitric oxide from biodegradable and biocompatible copolymeric nanoparticles // *Int J Nanomedicine.* 2018. Vol. 13. P. 6517–6530. DOI: 10.2147/IJN.S174989
48. Sumbayev V.V., Budde A., Zhou J., Brune B. HIF1 α protein as a target for S-nitrosation // *FEBS Lett.* 2003. Vol. 535. No. 1–3. P. 106–112. DOI: 10.1016/s0014-5793(02)03887-5
49. Yasinska I.M., Sumbayev V.V. S-nitrosation of Cys-800 of HIF1 α protein activates its interaction with p300 and stimulates its transcriptional activity // *FEBS Lett.* 2003. Vol. 549. No. 1–3. P. 105–109. DOI: 10.1016/s0014-5793(03)00807-x
50. Frise M.C., Cheng H.Y., Nickol A.H., et al. Clinical iron deficiency disturbs normal human responses to hypoxia // *J Clin Invest.* 2016. Vol. 126. No. 6. P. 2139–2150. DOI: 10.1172/JCI85715
51. Shah Y.M., Xie L. Hypoxia-inducible factors link iron homeostasis and erythropoiesis // *Gastroenterology.* 2014. Vol. 146. No. 3. P. 630–642. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.12.031
52. Schofield C.J., Ratcliffe P.J. Oxygen sensing by HIF hydroxylases // *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2004. Vol. 5. P. 343–354. DOI: 10.1038/nrm1366
53. Thomas D.D., Espey M.G., Ridnour L.A., et al. Hypoxic inducible factor 1 α , extracellular signal-regulated kinase, and p53 are regulated by distinct threshold concentrations of nitric oxide // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004. Vol. 101. No. 24. P. 8894–8899. DOI: 10.1073/pnas.0400453101
54. Mukundan H., Kanagy N.L., Resta T.C. 17- β estradiol attenuates hypoxic induction of HIF1 α and erythropoietin in Hep3B cells // *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004. Vol. 44. No. 1. P. 93–100. DOI: 10.1097/00005344-200407000-00013
55. Lu H., Forbes R.A., Verma A. Hypoxia-inducible factor 1 activation by aerobic glycolysis implicates the Warburg effect in carcinogenesis // *J Biol Chem.* 2002. Vol. 277. No. 26. P. 23111–23115. DOI: 10.1074/jbc.M202487200
56. Wang G.L., Semenza G.L. General involvement of hypoxia-inducible factor 1 in transcriptional response to hypoxia // *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993. Vol. 90. No. 9. P. 4304–4308. DOI: 10.1073/pnas.90.9.4304
57. Wang G.L., Semenza G.L. Purification and characterization of hypoxia-inducible factor 1 // *J Biol Chem.* 1995. Vol. 270. No. 3. P. 1230–1237. DOI: 10.1074/jbc.270.3.1230
58. Muñoz-Sánchez J., Cháñez-Cárdenas M.E. The use of cobalt chloride as a chemical hypoxia model // *J Appl Toxicol.* 2018. Vol. 39. No. 4. P. 556–570. DOI: 10.1002/jat.3749
59. Luczak M.W., Zhitkovich A. Nickel-induced HIF1 α promotes growth arrest and senescence in normal human cells but lacks toxic effects in transformed cells // *Toxicol Appl Pharmacol.* 2017. Vol. 331. P. 94–100. DOI: 10.1016/j.taap.2017.05.029
60. Salnikow K., An W.G., Melillo G., et al. Nickel-induced transformation shifts the balance between HIF1 and p53 transcription factors // *Carcinogenesis.* 1999. Vol. 20. No. 9. P. 1819–1823. DOI: 10.1093/carcin/20.9.1819
61. Salnikow K., Blagosklonny M.V., Ryan H., et al. Carcinogenic nickel induces genes involved with hypoxic stress // *Cancer Res.* 2000. Vol. 60. P. 38–41.
62. Kim D., Dai J., Park Y.H., et al. Activation of Epidermal Growth Factor Receptor/p38/Hypoxia-inducible Factor-1 α Is Pivotal for Angiogenesis and Tumorigenesis of Malignantly Transformed Cells Induced by Hexavalent Chromium // *J Biol Chem.* 2016. Vol. 291. No. 31. P. 16271–16281. DOI: 10.1074/jbc.M116.715797

63. Gao N., Jiang B.H., Leonard S.S., et al. p38 Signaling-mediated hypoxia-inducible factor 1 α and vascular endothelial growth factor induction by Cr(VI) in DU145 human prostate carcinoma cells // *J Biol Chem*. 2002. Vol. 277. No. 47. P. 45041–45048. DOI: 10.1074/jbc.M202775200

64. Agani F., Semenza G.L. Mersalyl is a novel inducer of vascular endothelial growth factor gene expression and hypoxia-inducible factor 1 activity // *Mol Pharmacol*. 1998. Vol. 54. No. 5. P. 749–754. DOI: 10.1124/mol.54.5.749

65. Salnikow K., Donald S.P., Bruick R.K., et al. Depletion of intracellular ascorbate by the carcinogenic metals nickel and cobalt results in the induction of hypoxic stress // *J Biol Chem*. 2004. Vol. 279. No. 39. P. 40337–40344. DOI: 10.1074/jbc.M403057200

66. Wu Z., Zhang W., Kang Y.J. Copper affects the binding of HIF1 α to the critical motifs of its target genes // *Metallomics*. 2019. Vol. 11. No. 2. P. 429–438. DOI: 10.1039/c8mt00280k

67. Zelzer E., Levy Y., Kahana C., et al. Insulin induces transcription of target genes through the hypoxia-inducible factor HIF1 α /ARNT // *EMBO J*. 1998. Vol. 17. No. 17. P. 5085–5094. DOI: 10.1093/emboj/17.17.5085

68. Feldser D., Agani F., Iyer N.V., et al. Reciprocal positive regulation of hypoxia-inducible factor 1 α and insulin-like growth factor 2 // *Cancer Res*. 1999. Vol. 59. P. 3915–3918.

69. Черкашин Д.В., Любимов А.В. HIF1 α как молекулярный маркер феномена прекондиционирования ранней висцеральной гипоксемии // *Терапевтический архив*. 2020. Т. 92, № 4. С. 121–126. DOI: 10.26442/00403660.2020.04.000473

70. Любимов А.В., Иванов А.О., Безкишкий Э.Н., и др. Оценка влияния длительного непрерывного пребывания в искусственной гипоксической газовой среде при нормальном атмосферном давлении на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы человека // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2018. Т. 16, № 3. С. 47–53. DOI: 10.17816/RCF16347-53

71. Mabeesh N.J., Post D.E., Willard M.T., et al. Geldanamycin induces degradation of hypoxia-inducible factor 1 α protein via the proteasome pathway in prostate cancer cells // *Cancer Res*. 2002. Vol. 62. P. 2478–2482.

REFERENCES

1. Huang LE, Bunn HF. Hypoxia-inducible factor and its biomedical relevance. *J Biol Chem*. 2003;278(22):19575–19578. DOI: 10.1074/jbc.R200030200

2. Poellinger L, Johnson RS. HIF1 and hypoxic response: the plot thickens. *Curr Opin Genet Dev*. 2004;14(1):81–85. DOI: 10.1016/j.gde.2003.12.006

3. Semenza GL. Targeting HIF1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2003;3:721–732. DOI: 10.1038/nrc1187

4. Wang GL, Jiang BH, Rue EA, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92(12):5510–5514. DOI: 10.1073/pnas.92.12.5510

5. Dames SA, Martinez-Yamout M, De Guzman RN, et al. Structural basis for HIF1 α /CBP recognition in the cellular hypoxic response. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(8):5271–5276. DOI: 10.1073/pnas.082121399

6. Freedman SJ, Sun ZY, Poy F, et al. Structural basis for recruitment of CBP/p300 by hypoxia-inducible factor-1 α . *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(8):5367–5372. DOI: 10.1073/pnas.082117899

7. Hewitson KS, McNeill LA, Riordan MV, et al. Hypoxia-inducible factor (HIF) asparagine hydroxylase is identical to factor inhibiting HIF (FIH) and is related to the cupin structural family. *J Biol Chem*. 2002;277(29):26351–26355. DOI: 10.1074/jbc.C200273200

8. Lando D, Peet DJ, Gorman JJ, et al. FIH-1 is an asparaginyl hydroxylase enzyme that regulates the transcriptional activity of hypoxia-inducible factor. *Genes Dev*. 2002;16:1466–1471. DOI: 10.1101/gad.991402

9. Lando D, Peet DJ, Whelan DA, et al. Asparagine hydroxylation of the HIF transactivation domain a hypoxic switch. *Science*. 2002;295(5556):858–861. DOI: 10.1126/science.1068592

10. Lin SC, Liao WL, Lee JC, Tsai SJ. Hypoxia-regulated gene network in drug resistance and cancer progression. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2014;239(7):779–792. DOI: 10.1177/1535370214532755

11. Mahon PC, Hirota K, Semenza GL. FIH-1: a novel protein that interacts with HIF1 α and VHL to mediate repression of HIF1 transcriptional activity. *Genes Dev*. 2001;15:2675–2686. DOI: 10.1101/gad.924501

12. McNeill LA, Hewitson KS, Claridge TD, et al. Hypoxia-inducible factor asparaginyl hydroxylase (FIH-1) catalyses hydroxylation at the

beta-carbon of asparagine-803. *Biochem J*. 2002;367(3):571–575. DOI: 10.1042/BJ20021162

13. Singh D, Arora R, Kaur P, et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor and metabolic pathways: possible targets of cancer. *Cell Biosci*. 2017;7:62. DOI: 10.1186/s13578-017-0190-2

14. Jin P, Kang J, Lee MK, Park JW. Ferritin heavy chain controls the HIF-driven hypoxic response by activating the asparaginylhydroxylase FIH. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;499(3):475–481. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.03.173

15. Pugh CW. Modulation of the Hypoxic Response. *Adv Exp Med Biol*. 2016;903:259–271. DOI: 10.1007/978-1-4899-7678-9_18

16. Wang V, Davis DA, Yarchoan R. Identification of functional hypoxia inducible factor response elements in the human lysyl oxidase gene promoter. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;490(2):480–485. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.06.066

17. Brahimi-Horn C, Mazure N, Pouyssegur J. Signalling via the hypoxia-inducible factor-1 α requires multiple posttranslational modifications. *Cell Signal*. 2005;17(1):1–9. DOI: 10.1016/j.cellsig.2004.04.010

18. Wang GL, Semenza GL. Desferrioxamine induces erythropoietin gene expression and hypoxia-inducible factor 1 DNA-binding activity: implications for models of hypoxia signal transduction. *Blood*. 1993;82(12):3610–3615. DOI: 10.1182/blood.V82.12.3610.3610

19. Li L, Yin X, Ma N, et al. Desferrioxamin regulates HIF1 alpha expression in neonatal rat brain after hypoxia-ischemia. *Am J Transl Res*. 2014;6(4):377–383.

20. AHFS Drug Information 2004. McEvoy, GK., editor. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, Inc. American Hospital Formulary Service; 2004. P. 2870–2873.

21. Gobin J, Moore CH, Reeve JR Jr, et al. Iron acquisition by Mycobacterium tuberculosis: isolation and characterization of a family of iron-binding exochelins. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92(11):5189–5193. DOI: 10.1073/pnas.92.11.5189

22. Chong TW, Horwitz LD, Moore JW, et al. A mycobacterial iron chelator, desferri-exochelin, induces hypoxia-inducible factors 1 and 2, NIP3, and vascular endothelial growth factor in cancer cell lines. *Cancer Res*. 2002;62:6924–6927.

23. Shen T, Huang S. Repositioning the Old Fungicide Ciclopirox for New Medical Uses. *Curr Pharm Des.* 2016;22(28):4443–4450. DOI: 10.2174/1381612822666160530151209
24. Wanner RM, Spielmann P, Stroka DM, et al. Epolones induce erythropoietin expression via hypoxia-inducible factor-1 α activation. *Blood.* 2000;96(4):1558–1565. DOI: 10.1182/blood.V96.4.1558
25. Linden T, Katschinski DM, Eckhardt K, et al. The antimycotic ciclopirox olamine induces HIF1 α stability, VEGF expression, and angiogenesis. *FASEB J.* 2003;17(6):761–763. DOI: 10.1096/fj.02-0586fje
26. Schnitzer SE, Schmid T, Zhou J, et al. Inhibition of GSK3 β by indirubins restores HIF1 α accumulation under prolonged periods of hypoxia / anoxia. *FEBS Lett.* 2005;579(2):529–533. DOI: 10.1016/j.febslet.2004.12.023
27. Cheng YC, Liou JP, Kuo CC, et al. MPT0B098, a novel microtubule inhibitor that destabilizes the hypoxia-inducible factor-1 α mRNA through decreasing nuclear-cytoplasmic translocation of RNA-binding protein HuR. *Mol Cancer Ther.* 2013;12(7):1202–1212. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-12-0778
28. Jung YJ, Isaacs JS, Lee S, et al. Microtubule disruption utilizes an NF κ B-dependent pathway to stabilize HIF1 α protein. *J Biol Chem* 2003;278(9):7445–7452. DOI: 10.1074/jbc.M209804200
29. Shen J, Zhang JH, Xiao H, et al. Mitochondria are transported along microtubules in membrane nanotubes to rescue distressed cardiomyocytes from apoptosis. *Cell Death Dis.* 2018;9(2):81. DOI: 10.1038/s41419-017-0145-x
30. Zhou X, Xu Z, Li A, et al. Double-sides sticking mechanism of vinblastine interacting with α , β -tubulin to get activity against cancer cells. *J Biomol Struct Dyn.* 2019;37(15):4080–4091. DOI: 10.1080/07391102.2018.1539412
31. Guo C, Wang L, Jiang B, Shi D. Bromophenol curcumin analog BCA-5 exerts an antiangiogenic effect through the HIF1 α /VEGF/Akt signaling pathway in human umbilical vein endothelial cells. *Anticancer Drugs.* 2018;29(10):965–974. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000671
32. Mabweesh NJ, Willard MT, Harris WB, et al. Dibenzoylmethane, a natural dietary compound, induces HIF1 α and increases expression of VEGF. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;303(1):279–286. DOI: 10.1016/s0006-291x(03)00336-x
33. Wilson WJ, Poellinger L. The dietary flavonoid quercetin modulates HIF1 α activity in endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;293(1):446–450. DOI: 10.1016/S0006-291X(02)00244-9
34. Welford RW, Schlemminger I, McNeill LA, et al. The selectivity and inhibition of AlkB. *J Biol Chem.* 2003;278(12):10157–10161. DOI: 10.1074/jbc.M211058200
35. Zhou YD, Kim YP, Li XC, et al. Hypoxia-inducible factor-1 activation by (–)-epicatechin gallate: potential adverse effects of cancer chemoprevention with high-dose green tea extracts. *J Nat Prod.* 2004;67:2063–2069. DOI: 10.1021/np040140c
36. Hong J, Lu H, Meng X, et al. Stability, cellular uptake, biotransformation, and efflux of tea polyphenol (–)-epigallocatechin-3-gallate in HT-29 human colon adenocarcinoma cells. *Cancer Res.* 2002;62:7241–7246.
37. Demeule M, Michaud-Levesque J, Annabi B, et al. Green tea catechins as novel antitumor and antiangiogenic compounds. *Curr Med Chem Anti-Canc Agents.* 2002;2(4):441–463. DOI: 10.2174/1568011023353930
38. Burnley-Hall N, Willis G, Davis J, et al. Nitrite-derived nitric oxide reduces hypoxia-inducible factor 1 α -mediated extracellular vesicle production by endothelial cells. *Nitric Oxide.* 2017;63:1–12. DOI: 10.1016/j.niox.2016.12.005
39. Huang LE, Willmore WG, Gu J, et al. Inhibition of hypoxia-inducible factor 1 activation by carbon monoxide and nitric oxide. Implications for oxygen sensing and signaling. *J Biol Chem.* 1999;274(13):9038–9044. DOI: 10.1074/jbc.274.13.9038
40. La Padula PH, Etchegoyen M, Czerniczyniec A, et al. Cardioprotection after acute exposure to simulated high altitude in rats. Role of nitric oxide. *Nitric Oxide.* 2018;73:52–59. DOI: 10.1016/j.niox.2017.12.007
41. Liu Y, Christou H, Morita T, et al. Carbon monoxide and nitric oxide suppress the hypoxic induction of vascular endothelial growth factor gene via the 5' enhancer. *J Biol Chem.* 1998;273(24):15257–15262. DOI: 10.1074/jbc.273.24.15257
42. Sogawa K, Numayama-Tsuruta K, Ema M, et al. Inhibition of hypoxia-inducible factor 1 activity by nitric oxide donors in hypoxia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95(13):7368–7373. DOI: 10.1073/pnas.95.13.7368
43. Vetrovov O, Sarieva K, Galkina O, et al. Neuroprotective Mechanism of Hypoxic Post-conditioning Involves HIF1-Associated Regulation of the Pentose Phosphate Pathway in Rat Brain. *Neurochem Res.* 2019;44:1425–1436. DOI: 10.1007/s11064-018-2681-x
44. Kimura H, Weisz A, Kurashima Y, et al. Hypoxia response element of the human vascular endothelial growth factor gene mediates transcriptional regulation by nitric oxide: control of hypoxia-inducible factor-1 activity by nitric oxide. *Blood.* 2000;95(1):189–197. DOI: 10.1182/blood.V95.1.189
45. Arandarcikaite O, Jokubka R, Borutaite V. Neuroprotective effects of nitric oxide donor NOC-18 against brain ischemia-induced mitochondrial damages: role of PKG and PKC. *Neurosci Lett.* 2015;586:65–70. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.09.012
46. Palmer LA, Gaston B, Johns RA. Normoxic stabilization of hypoxia-inducible factor-1 expression and activity: redox-dependent effect of nitrogen oxides. *Mol Pharmacol.* 2000;58(6):1197–1203. DOI: 10.1124/mol.58.6.1197
47. Yang C, Hwang HH, Jeong S, et al. Inducing angiogenesis with the controlled release of nitric oxide from biodegradable and biocompatible copolymeric nanoparticles. *Int J Nanomedicine.* 2018;13:6517–6530. DOI: 10.2147/IJN.S174989
48. Sumbayev VV, Budde A, Zhou J, Brune B. HIF1 α protein as a target for S-nitrosation. *FEBS Lett.* 2003;535(1–3):106–112. DOI: 10.1016/s0014-5793(02)03887-5
49. Yasinska IM, Sumbayev VV. S-nitrosation of Cys-800 of HIF1 α protein activates its interaction with p300 and stimulates its transcriptional activity. *FEBS Lett.* 2003;549(1–3):105–109. DOI: 10.1016/s0014-5793(03)00807-x
50. Frise MC, Cheng HY, Nickol AH, et al. Clinical iron deficiency disturbs normal human responses to hypoxia. *J Clin Invest.* 2016;126(6):2139–2150. DOI: 10.1172/JCI85715
51. Shah YM, Xie L. Hypoxia-inducible factors link iron homeostasis and erythropoiesis. *Gastroenterology.* 2014;146(3):630–642. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.12.031
52. Schofield CJ, Ratcliffe PJ. Oxygen sensing by HIF hydroxylases. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2004;5:343–354. DOI: 10.1038/nrm1366
53. Thomas DD, Espey MG, Ridnour LA, et al. Hypoxic inducible factor 1 α , extracellular signal-regulated kinase, and p53 are regulated by distinct threshold concentrations of nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(24):8894–8899. DOI: 10.1073/pnas.0400453101
54. Mukundan H, Kanagy NL, Resta TC. 17- β estradiol attenuates hypoxic induction of HIF1 α and erythropoietin in Hep3B cells. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004;44(1):93–100. DOI: 10.1097/00005344-200407000-00013

55. Lu H, Forbes RA, Verma A. Hypoxia-inducible factor 1 activation by aerobic glycolysis implicates the Warburg effect in carcinogenesis. *J Biol Chem.* 2002;277(26):23111–23115. DOI: 10.1074/jbc.M202487200
56. Wang GL, Semenza GL. General involvement of hypoxia-inducible factor 1 in transcriptional response to hypoxia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993;90(9):4304–4308. DOI: 10.1073/pnas.90.9.4304
57. Wang GL, Semenza GL. Purification and characterization of hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem.* 1995;270(3):1230–1237. DOI: 10.1074/jbc.270.3.1230
58. Muñoz-Sánchez J, Cháñez-Cárdenas ME. The use of cobalt chloride as a chemical hypoxia model. *J Appl Toxicol.* 2018;39(4):556–570. DOI: 10.1002/jat.3749
59. Luczak MW, Zhitkovich A. Nickel-induced HIF1 α promotes growth arrest and senescence in normal human cells but lacks toxic effects in transformed cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2017;331:94–100. DOI: 10.1016/j.taap.2017.05.029
60. Salnikow K, An WG, Melillo G, et al. Nickel-induced transformation shifts the balance between HIF1 and p53 transcription factors. *Carcinogenesis.* 1999;20(9):1819–1823. DOI: 10.1093/carcin/20.9.1819
61. Salnikow K, Blagosklonny MV, Ryan H, et al. Carcinogenic nickel induces genes involved with hypoxic stress. *Cancer Res.* 2000;60:38–41.
62. Kim D, Dai J, Park YH, et al. Activation of Epidermal Growth Factor Receptor/p38/Hypoxia-inducible Factor-1 α Is Pivotal for Angiogenesis and Tumorigenesis of Malignantly Transformed Cells Induced by Hexavalent Chromium. *J Biol Chem.* 2016;291(31):16271–16281. DOI: 10.1074/jbc.M116.715797
63. Gao N, Jiang BH, Leonard SS, et al. p38 Signaling-mediated hypoxia-inducible factor 1 α and vascular endothelial growth factor induction by Cr(VI) in DU145 human prostate carcinoma cells. *J Biol Chem.* 2002;277(47):45041–45048. DOI: 10.1074/jbc.M202775200
64. Agani F, Semenza GL. Mersalyl is a novel inducer of vascular endothelial growth factor gene expression and hypoxia-inducible factor 1 activity. *Mol Pharmacol.* 1998;54(5):749–754. DOI: 10.1124/mol.54.5.749
65. Salnikow K, Donald SP, Bruick RK, et al. Depletion of intracellular ascorbate by the carcinogenic metals nickel and cobalt results in the induction of hypoxic stress. *J Biol Chem.* 2004;279(39):40337–40344. DOI: 10.1074/jbc.M403057200
66. Wu Z, Zhang W, Kang YJ. Copper affects the binding of HIF1 α to the critical motifs of its target genes. *Metallomics.* 2019;11(2):429–438. DOI: 10.1039/c8mt00280k
67. Zelzer E, Levy Y, Kahana C, et al. Insulin induces transcription of target genes through the hypoxia-inducible factor HIF1 α /ARNT. *EMBO J.* 1998;17(17):5085–5094. DOI: 10.1093/emboj/17.17.5085
68. Feldser D, Agani F, Iyer NV, et al. Reciprocal positive regulation of hypoxia-inducible factor 1 α and insulin-like growth factor 2. *Cancer Res.* 1999;59:3915–3918.
69. Cherkashin DV, Lyubimov AV. The molecular marker of the preconditioning phenomenon HIF1 α is a new pathway for early detection of visceral hypoxic conditions. *Therapeutic archive.* 2020;92(4):121–126. (In Russ.) DOI: 10.26442/00403660.2020.04.000473
70. Lyubimov AV, Ivanov AO, Bezkishkii EN, et al. Assessment of the effect of long-term continuous stay in the artificial hypoxic gas-air environment at normal atmospheric pressure on the functional state of the cardiovascular system. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2018;16(3):47–53. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF16347-53
71. Mabeesh NJ, Post DE, Willard MT, et al. Geldanamycin induces degradation of hypoxia-inducible factor 1 α protein via the proteasome pathway in prostate cancer cells. *Cancer Res.* 2002;62:2478–2482.

ОБ АВТОРАХ

***Андрей Владимирович Любимов**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 197376, Санкт-Петербург,
ул. Академика Павлова, д. 12;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9829-4681>;
eLibrary SPIN: 5307-4186; e-mail: lyubimov_av@mail.ru

Дмитрий Викторович Черкашин, д-р мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1363-6860>;
eLibrary SPIN: 2781-9507; e-mail: cherkashin-dmitr@mail.ru

Семен Валерьевич Ефимов, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0384-3359>;
eLibrary SPIN: 6351-6823; e-mail: sve03@helper@rambler.ru

Андрей Евгеньевич Аланичев, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4135-5815>;
eLibrary SPIN: 6223-7758; e-mail: alanichevae80@mail.ru

Валерий Сергеевич Иванов, ст. ординатор клиники;
eLibrary SPIN: 1965-4741; e-mail: ivanovmed84@mail.ru

Геннадий Геннадьевич Кутелев, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6489-9938>;
eLibrary SPIN: 5139-8511; e-mail: gena08@yandex.ru

AUTHORS' INFO

***Andrey V. Lyubimov**, PhD (Med.);
address: 12 Academika Pavlova str., 197376, Saint Petersburg, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9829-4681>;
eLibrary SPIN: 5307-4186; e-mail: lyubimov_av@mail.ru

Dmitriy V. Cherkashin, PhD (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1363-6860>;
eLibrary SPIN 2781-9507; e-mail: cherkashin-dmitr@mail.ru

Semen V. Efimov, PhD (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0384-3359>;
eLibrary SPIN: 6351-6823; e-mail: sve03@helper@rambler.ru

Andrey E. Alanichev, PhD (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4135-5815>;
eLibrary SPIN: 6223-7758; e-mail: alanichevae80@mail.ru

Valeriy S. Ivanov, Senior Clinic Resident;
eLibrary SPIN: 1965-4741; e-mail: ivanovmed84@mail.ru

Gennadiy G. Kutelev, PhD (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6489-9938>;
eLibrary SPIN: 5139-8511; e-mail: gena08@yandex.ru