

ОБЗОРЫ

© Левченкова О.С., Новиков В.Е., 2014

УДК 615.015:616-001.8

ИНДУКТОРЫ РЕГУЛЯТОРНОГО ФАКТОРА АДАПТАЦИИ К ГИПОКСИИ

О.С. Левченкова, В.Е. Новиков

ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения РФ, г. Смоленск

В обзорной статье проведен анализ современных представлений о роли специфического регуляторного белка HIF-1 α (гипоксией индуцированный фактор-1 α) в механизмах адаптации организма к состоянию гипоксии. Обсуждаются экспериментальные и клинические результаты использования различных индукторов HIF-1 α (ингибиторы деградации и инактивации HIF-1 α , активаторы транскрипции и трансляции HIF-1 α) с целью активации процессов срочной и долговременной адаптации организма к гипоксии. Такой подход открывает перспективные возможности эффективной фармакотерапии сердечно-сосудистых и других заболеваний, в генезе которых имеют место состояния гипоксии и ишемии.

Ключевые слова: гипоксией индуцированный фактор (HIF-1 α), гипоксия, индукторы HIF-1 α , фармакологическая коррекция гипоксии.

Повышение резистентности организма к состояниям гипоксии и ишемии является актуальной задачей клинической медицины. Это обусловлено тем, что данные процессы в той или иной мере инициируют развитие и сопутствуют течению многих заболеваний, а также развиваются в результате воздействия на организм различных экстремальных факторов [2, 3, 9]. Определенные успехи в терапии гипоксических состояний связаны с внедрением в медицинскую практику группы лекарственных препаратов, объединенных названием «антигипоксанты» [6, 10, 11]. Препараты с антигипоксическим действием все чаще назначают в составе комбинированной фармакотерапии в различных областях клинической медицины. Широко их используют при сердечно-сосудистых заболеваниях в кардиологии и неврологии [1, 2]. Так, их применяют при ишемической болезни сердца, в комплексном лечении ишемических и травматических повреждений ЦНС. Однако имеющийся арсенал лекарственных

средств с антигипоксическим действием не отвечает в полной мере современным требованиям доказательной медицины, а большинство применяемых препаратов относится к категории «с недоказанной терапевтической эффективностью» [6, 12].

Благодаря успехам молекулярной биологии и экспериментальной фармакологии вскрыты фундаментальные механизмы формирования состояния гипоксии различного генеза и индуцируемых ею нарушений метаболических и функциональных процессов на уровне клетки и субклеточных структур. Выявлен ряд морфо-функциональных объектов, принимающих непосредственное участие в развитии срочной и долговременной адаптации клетки и всего организма к гипоксии [7, 27]. Эти объекты могут выступать специфическими мишенями для воздействия фармакологических агентов с целью регуляции процессов адаптации организма к гипоксии, что открывает перспективные возможности поиска и разработки новых эффективных лекарственных

средств с антигипоксическим действием [4, 12, 18].

Одним из таких объектов является специфический белковый фактор адаптации организма к гипоксии. Активность этого регуляторного фактора увеличивается при снижении напряжения кислорода в крови, то есть при гипоксии. Отсюда его название – гипоксией индуцированный фактор (HIF-1 α). Показано, что этот фактор играет главную роль в системном ответе организма на гипоксию, синтезируется во многих тканях организма, в том числе в нервной ткани, где его экспрессия максимальна в нейронах [5]. Фактор HIF-1 α ответственен за формирование основы долговременной адаптации к гипоксии. Изыскание лекарственных веществ, вступающих в роли индукторов его синтеза, является актуальным направлением в экспериментальной фармакологии, поскольку позволяет стимулировать процессы адаптации к гипоксии и более эффективно лечить многие заболевания, в генезе которых ведущую роль играет кислородная недостаточность.

ГИПОКСИЕЙ ИНДУЦИРОВАННЫЙ ФАКТОР (HIF-1 α)

HIF-1 α является субъединицей гетеродимерного белка HIF-1, бета-субъединица которого экспрессируется постоянно, альфа же субъединица регулируется кислородом (рис. 1). При нормальной концентрации кислорода происходит гидроксирование аминокислотных остатков пролина молекулы HIF-1 α в результате активности O² и/или Fe²⁺-зависимого фермента пролилгидроксилазы (PHD), который является молекулярным сенсором кислорода [16,31]. Измененная таким образом субъединица HIF-1 α через ряд стадий подвергается протеасомной деградации. При гипоксии белковая молекула HIF-1 α не гидроксится, остается стабильной и накапливается. Субъединицы HIF-1 α и HIF-1 β объединяются. Образовавшийся в результате этого транскрипционный белок HIF-1 в ядре клетки связывается с особыми последовательностями ДНК в генах, экспрессия которых индуцируется гипоксией [36].

Известно, что увеличение уровня HIF-1 α приводит к повышению экспрессии генов, которые обеспечивают адаптацию клетки к гипоксии и стимулируют эритропоэз (гены эритропоэтина), ангиогенез (ген фактора роста эндотелия сосудов VEGF), ферменты гликолиза (ген альдолазы, лактатдегидрогеназы, фосфофруктокиназы, пируваткиназы и пр.). Кроме того, HIF-1 регулирует экспрессию генов, участвующих в обмене железа, регуляции сосудистого тонуса, клеточной пролиферации, апоптоза, липогенеза, формировании каротидных клубочков, развитии В-лимфоцитов, активации транспортера гликопротеина-P и др. [13, 20, 38].

Синтез HIF-1 α может реализовываться через кислород-независимые механизмы. Так, HIF-1 α синтезируется в реакциях, контролируемых такими сигнальными системами, как MAPK (mitogen activated proteinkinase – активируется на сигналы, способствующие пролиферации) и PI3K (фосфатидилинозитол-3киназа – регуляторный белок, находящийся на пересечении различных сигнальных путей и контролирующей ключевые функции клетки, особое значение имеет в регуляции таких функций, как рост, выживаемость, старение, опухолевая трансформация). Следует отметить, что PI3K относится к группе ферментов, объединенных под названием «киназы, спасающие от реперфузионных повреждений» (RISK). Эти киназы, как полагают, могут выступать в качестве мишеней для фармакологического воздействия при реперфузионных повреждениях, которые наряду с ишемическими повреждениями играют важное прогностическое значение. Активация этой группы ферментов приводит к ингибированию открытия митохондриальных пор, в результате чего и реализуется цитопротекторное действие. Активируются сигнальные системы MAPK и PI3K через рецептор тирозинкиназы, специфический сукцинат-зависимый рецептор GPR-91 и др. Агонистами рецепторов выступают тирозингидроксилаза, цитокины, факторы роста (например, инсулиноподобный фактор роста), сукцинат [7].

ИНДУКТОРЫ HIF-1 α И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Гипоксия является типовым патологическим процессом. В результате снижения внутриклеточного напряжения кислорода она приводит к функциональным, а затем структурным изменениям в органах и тканях [19]. Из этого следует, что индукторы HIF-1 α , как активаторы процессов адаптации организма к гипоксии, имеют большое клиническое значение в

терапии широкого круга заболеваний. Их применение патогенетически оправдано при ишемической болезни сердца и ишемии головного мозга (рис. 1). Повышение экспрессии фактора роста эндотелия сосудов через активацию HIF-1 α индуцирует образование новых кровеносных сосудов в области ишемии мозга и сердца, усиливая кровоток и кислородное обеспечение, тем самым, уменьшая ишемию.

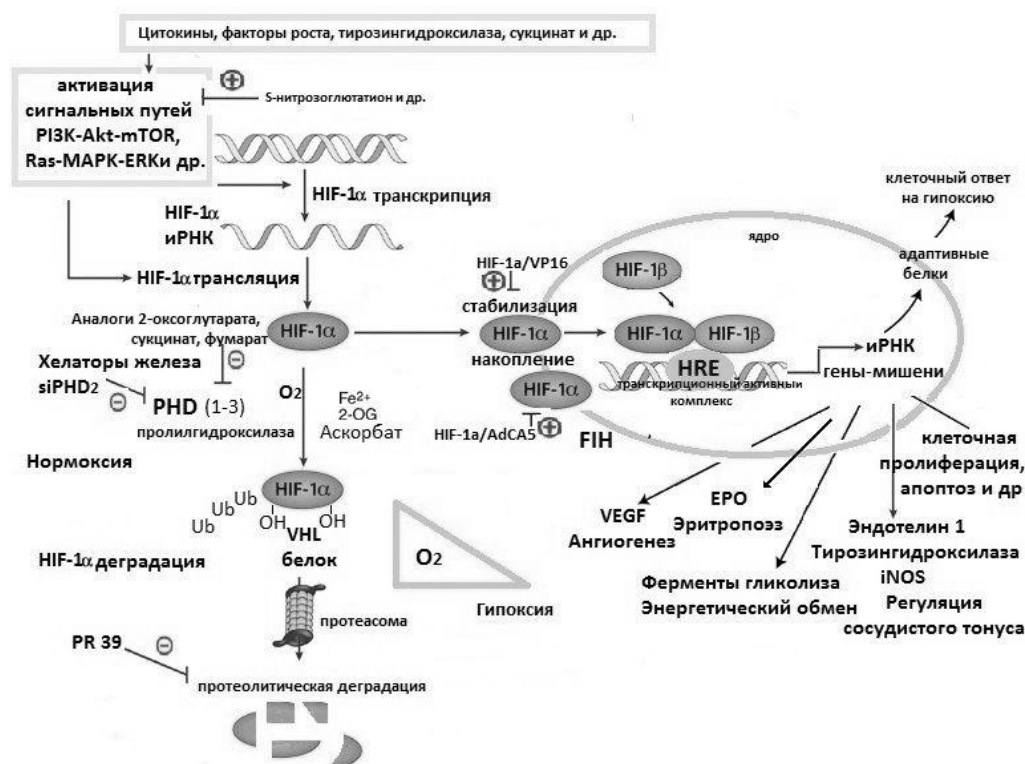


Рис. 1. Регуляция синтеза и стабилизации HIF-1 α с указанием возможных точек приложения для действия лекарственных веществ:

HRE (hypoxia-response element) – транскрипционный активный комплекс;
 PHD – пролилгидроксилаза; VHL – белок фон Хиппель-Линдау; Ub – убиквитин;
 VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; EPO – эритропоэтин; iNOS – индуцибельная NO-синтаза; PI3K (phosphoinositide 3-kinase) – фосфоинозитол 3 киназа;
 Akt – протеинкиназа B; mTOR (mammalian target of rapamycin) – белок «мишень рапамицина у млекопитающих»;
 MAPK (mitogen-activated protein kinase) – митогенактивируемая протеинкиназа; ERK (extracellular receptor-stimulated kinase) – регулируемая внеклеточным сигналом киназа; FIH (factor-inhibiting HIF-1 α) – аспарагинил гидроксилаза

К настоящему времени в научной литературе можно встретить описания большого количества попыток ученых активировать HIF-1 с помощью лекарственных веществ, однако большинство работ носит сугубо экспериментальный характер [25, 30, 32, 40].

Известные HIF-1 активаторы подразделяют на две основные группы в зависимости от их влияния на HIF-1 α :

- 1) ингибиторы деградации и инактивации HIF-1 α ;
- 2) активаторы транскрипции и трансляции HIF-1 α .

К средствам первой группы, осуществляющим ферментативную регуляцию HIF, относят, прежде всего, так называемые природные малые молекулы и их вторичные метаболиты, проявляющие свойство HIF-1 активаторов. Это относительно низкомолекулярные органические соединения, продуцируемые растениями, животными, микроорганизмами [34].

Поскольку HIF-пролилгидроксилазы в качестве кофакторов используют железо, 2-оксоглутарат и кислород, оказалось, что хелаторы железа, в частности, дефероксамин, препятствуют HIF-1 α протеасомной деградации, что в итоге вызывает экспрессию генов, обеспечивающих выживание клетки в условиях гипоксии. Дефероксамин впервые был идентифицирован как сидерохром из *Streptomyces pilosus*. Являясь хелатирующим веществом, образует комплексы путем присоединения ионов трехвалентного железа. Используется в клинике в качестве антагониста тяжелых металлов, прежде всего, в лечении отравлений железом и алюминием. Показано, что дефероксамин индуцирует ДНК-связывающую активность HIF-1 и увеличивает уровень иРНК эритропоэтина в культуре клеток [34]. Кроме дефероксамина, свойствами хелатора железа обладает диметилноксалилглицин (DMOG). DMOG ингибирует оксоглутарат-зависимые дегидрогеназы и тем самым индуцирует стабилизацию HIF-1 α . Диметилноксалилглицин значительно повышает экспрессию HIF-1 α и VEGF в культуре клеток эндотелия и увеличивает

выживаемость кожного лоскута *in vivo* на модели у крыс [39]. В экспериментах на мышцах показано, что транзиторная активация HIF с помощью DMOG стимулирует не только антиапоптотические пути, но и усиливает неоваскуляризацию с сопутствующим увеличением количества клеток-предшественников костного мозга [27]. Кроме того, есть исследование, продемонстрировавшее, что ингибирование пролилгидроксилазы с помощью DMOG сохраняет функцию эндотелия сосудов при моделировании ишемически-реперфузионных повреждений сосудов *in vitro* на изолированной аорте крыс и функцию гладкомышечных клеток аорты на модели холодовой ишемии / реперфузии теплым реперфузионным раствором [22].

Дихлорид кобальта (CoCl_2) оказывает аналогичное гипоксии, а также дефероксамину и диметилноксалилглицину действие на экспрессию мРНК HIF-1 α , что указывает на зависимость процесса экспрессии этой мРНК не только от уровня кислорода, но и от наличия ионов железа. Кобальт способен более прочно связываться с гемом, чем железо. Показано, что кобальт активирует HIF-1 за счет истощения внутриклеточного содержания аскорбиновой кислоты, кофактора для HIF-гидроксилазы, который дестабилизирует и инактивирует HIF-1 α [41]. CoCl_2 используется преимущественно *in vitro* для индукции и оценки гипоксии в культурах клеток млекопитающих. Возможно, антигипоксическая активность отечественного лекарственного средства кобазола (кобальтового комплекса с 1-винилимидазолом), обладающего свойством стимулятора кроветворения, связана со способностью этого металлокомплексного препарата влиять на стабилизацию HIF-1 [14].

К другим конкурентным ингибиторам пролилгидроксилазы, действующим не через железо, а через ещё один кофактор фермента 2-оксоглутарат, относится L-мимозин. Показано, что активаторы HIF ускоряют регенерацию костной ткани, улучшая кровоснабжение и формирование костей после перенесенных травм опорно-двигательного аппарата. Вводи-

мые инъекционно непосредственно в место перелома бедренной кости у мышей дефероксамин, диметилноксалилглицин и L-мимозин ингибировали РНД, что увеличивало васкуляризацию и размер костной мозоли [40].

Доказано, что свойствами хелатора железа обладает также лактоферрин (ЛФ) – белок из семейства трансферринов, осуществляющий перенос железа в клетки и контролирующий уровень свободного железа в крови и во внешних секретах. ЛФ является одним из основных белков секрета большинства экзокринных желез человека, содержится в плазме крови, нейтрофилах, участвует в системе неспецифического гуморального иммунитета и др. Отечественными учеными на модели острой гипоксии с гиперкапнией у мышей продемонстрировано дозо-зависимое антигипоксическое действие апо-формы ЛФ человека (апоЛФ). Показано, что у мышей, получавших апоЛФ, происходит накопление HIF-1 α во многих тканях. Обнаружено достоверное повышение концентрации эритропоэтина в сыворотке крови мышей, получавших апоЛФ внутривенно. АпоЛФ рекомендуют исследовать в качестве нейропротектора, поскольку он выгодно отличается от других хелаторов железа способностью проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и отсутствием многих побочных эффектов, характерных для последних [17].

Существуют и другие хелаторы железа, проникающие через ГЭБ, например, вещества M30 и HLA20, которые продемонстрировали нейропротективную активность *in vitro* и *in vivo* в эксперименте на животных при повреждениях, применимых к различным нейродегенеративным заболеваниям, таким как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и боковой амиотрофический склероз. При этом исследователи делают акцент на способность соединений M30 и HLA20 активировать HIF-1 сигнальный путь [21, 43].

Идентифицирован и в разной степени исследован ряд других ингибиторов HIF-пролилгидроксилаз, например, N-оксалил-2S-аланин, 3-карбоксиметил-

N-гидроксисукцинимид, 3-карбокси-N-гидрокси-пирролидон и другие [34, 42]. Для связывания пролилгидроксилазы считается возможным использование аналогов 2-оксоглутарата (2-оксоглутарата, сукцината, фумарата). Так, например, сукцинат ингибирует HIF-пролилгидроксилазы в цитозоле, стабилизирует HIF-1 α белок и, как результат, активирует HIF-1 [32]. Перорально используемый ингибитор пролилгидроксилазы GSK360A оказывает кардиопротекторное действие при сердечной недостаточности после инфаркта миокарда. Кроме того, он оказывает благотворное воздействие за счет увеличения толерантности к гипоксии скелетных мышц путем перепрограммирования основного обмена. Соединение GSK360A оказывало защитное действие на модели ишемически-реперфузионных повреждений у мышей [37].

Блокировать деградацию HIF-1 α можно с помощью некоторых пептидов, например, PR 39. Этот пептид, выделенный из макрофагов, индуцирует HIF-1 α путем ингибирования протеасомной деградации. Показана кардиопротекторная способность PR39 при ишемии-реперфузии у мышей [29].

Спорным до некоторых пор был вопрос о влиянии монооксида азота на активность HIF-1 в условиях гипоксии. В настоящее время показана возможность для некоторых донаторов NO индуцировать HIF-1 α -накопление и HIF-1 активность (S-нитрозо-N-ацетил-D,L-пеницилламин; S-нитрозоглутатион и др.). Выявлено, что для повышения активности HIF-1 с помощью донаторов NO требуется присутствие NO, этот процесс независим от cGMP, активирует PI3K/AKT/mTOR сигнальный путь для увеличения синтеза HIF-1 α белка и чувствителен к колебаниям редокс-потенциала клетки. NO может связываться с железом HIF-гидроксилаз, блокировать связывание с ними кислорода и тем самым подавлять реакцию гидроксирования [32]. Кроме того, при гипоксии белок фон Хиппель-Линдау (pVHL, т.е. белок, участвующий в деградации HIF-1 α) S-нитрозилируется и не

распознается HIF-1 α . Как концентрацию, так и время высвобождения NO из разных по химической структуре донаторов NO рекомендуют принимать во внимание при интерпретации результатов по активации HIF-1 с их помощью. Показано также, что в условиях нормоксии разная пороговая концентрация NO активирует различные сигнальные пути [23].

Ещё одним подходом для стабилизации HIF-1 α является использование коротких интерферирующих РНК (siRNA), понижающих экспрессию специфических генов. В частности, в эксперименте показана эффективность использования особых молекул коротких РНК для выключения экспрессии гена пролилгидроксилазы (siPHD). Развивается так называемое «молчание» гена PHD, что позволяет увеличить транскрипционную активность HIF. Внутривенное введение siPHD2 мышам с ишемией-реперфузией миокарда, ишемией нижних конечностей обеспечивало значимое улучшение роста сосудов в ишемизированных тканях [25].

Для активации HIF-1 α транскрипции и трансляции используется генноинженерный метод – генотерапия с использованием вирусных векторов для доставки генетической информации в геном клеток. Так, например, показано, что введение животным HIF1 α /VP16 гибрида увеличивает ангиогенез и уменьшает размеры инфаркта миокарда в эксперименте [32]. HIF1 α /VP16 гибрид представляет собой ДНК-связывающий и димеризационный домен от HIF1 α и транскрипционный домен белка VP16 вируса герпеса. Кроме того, HIF-1 α /VP16 увеличивает образование коллатеральных сосудов и кровотоков на модели ишемии задних конечностей.

В результате 1 фазы клинических испытаний у пациентов с критической ишемией нижних конечностей HIF-1 α /VP16 показал себя как безопасное лекарственное средство, уменьшающее боль в покое и способствующее заживлению трофических язв у некоторых пациентов. Однако при проведении рандомизированного двойного слепого плацебо-

контролируемого исследования был сделан вывод, что генотерапия с внутримышечным введением HIF-1 α не является эффективной терапией для пациентов с заболеваниями периферических артерий, а именно тяжелым течением перемежающейся хромоты. Широко используются для введения генов в геном человека и аденовирусные векторы. Конститутивная экспрессия HIF-1 α с использованием рекомбинантных аденовирусных векторов (например, AdCA5) защищает культуру кардиомиоцитов крыс от ишемически-реперфузионных повреждений. Эти результаты позволяют предполагать, что HIF-1-активаторы могут предупреждать или ослаблять проявления ишемически-реперфузионных повреждений, запуская феномен preconditionирования. Введение AdCA5 кроликам с ишемией задних конечностей, мышам с моделью диабетической ишемии задних конечностей стимулировало процесс восстановления кровообращения в конечностях путем возрастания плотности капиллярной сети и увеличения просвета артерий [32, 35].

Обобщая информацию о целесообразности поиска и применения имеющихся активаторов HIF-1 α , следует отметить их эффективность при ишемии тканей и связанных с нею заболеваний. К состояниям, когда индукторы HIF-1 α могут оказаться полезны, следует отнести анемию при хронических заболеваниях, ишемическую болезнь сердца, ишемию сосудов головного мозга, период реперфузии после инфаркта миокарда или инсульта, некоторые нарушения периферического кровообращения [28,37]. Особенно перспективным может оказаться их применение при острой предсказуемой ишемии, например, ишемии миокарда при операциях на сердце или сосудах (аортокоронарного шунтирования) или при трансплантации органов, поскольку обсуждается возможность запуска феномена preconditionирования с помощью индукторов HIF-1 α [12]. С практической точки зрения метод фармакологического preconditionирования удобнее в сравнении с инвазивным ишемическим преко-

ционированием или гипоксическим, который требует специального оборудования и доступен не всем пациентам.

Активация HIF-1 α , который стимулирует ангиогенез через экспрессию многих ангиогенных факторов, может оказаться более эффективной, чем воздействие одним каким-либо ангиогенным фактором [8]. Однако системная активация ангиогенеза вызывает побочные эффекты у больных с ангиомой, раком, артритом, ретинопатиями, атеросклерозом в фазу прогрессирования. Поэтому к использованию индукторов HIF-1 α следует подходить осторожно, тем более, что общий результат зависит от состояния больного и характера стимула. В некоторых моделях присутствие HIF-1 α только ухудшает эффект ишемии. Наличие пролиферативных заболеваний служит противопоказанием для применения активаторов HIF-1 α .

HIF-1 – активность и экспрессия регулируемых им генов, таких как фактор роста эндотелия сосудов и эритропоэтин, изменяются при ряде нейродегенеративных заболеваний, что может расширить применение активаторов этого фактора в их лечении, в частности, в лечении болезни Паркинсона [43]. Постоянный уровень HIF-1 отвечает за синтез эритропоэтина, в том числе, и в головном мозге при гипоксии. Эритропоэтин оказывает положительный протективный эффект у больных паркинсонизмом. Более того, тирозингидроксилаза – фермент, лимитирующий скорость синтеза катехоламинов, в частности, превращающий L-тирозин в предшественник дофамина L-ДОФА, является геном-мишенью HIF-фактора. Есть данные, позволяющие рассматривать HIF-1 в качестве потенциальной мишени для средств, используемых и при болезни Альцгеймера [33]. В исследованиях *in vitro* и на различных моделях нейродегенеративных заболеваний у животных было подтверждено нейропротекторное действие указанного выше вещества M30 и его способность регулировать уровень предшественника бета-амилоида (APP) и самого бета-амилоида. M30 представляет собой комбинацию особого хелатора же-

леза с ингибитором МАО-В – разагилином. Показано, что M30 повышает активность HIF-1, увеличивает транскрипцию HIF-1 α -зависимых генов, в том числе VEGF, эритропоэтина, p21 и тирозингидроксилазы в корковых клетках у крыс. Кроме того, M30 увеличивает экспрессию нейротрофического фактора мозга (BDNF) и нейромодулина (GAP-43). Что касается аспектов, непосредственно имеющих отношение к болезни Альцгеймера, то выявлено, что M30 ослабляет фосфорилирование тау-белка, оказывает протекторное действие на культуры корковых нейронов против токсичности бета-амилоида (A β 25-35) [24].

При изучении индукторов HIF-1 α следует учитывать, что множественность эффектов HIF-1 α приводит к увеличению его нежелательных побочных явлений. Например, HIF-1 α усиливает как ангиогенез, так и эритропоэз. Усиление последнего приводит к полицитемии (повышение вязкости крови, замедление кровотока и нарушение микроциркуляции), что осложняет лечение, направленное на поддержку ангиогенеза. В то же время именно за счет усиления эритропоэза активаторы HIF-1 α имеют перспективы быть использованными при лечении анемий, связанных с почечной недостаточностью.

Среди лекарственных средств с антигипоксической активностью в последнее время широко распространено применение различных органических сукцинатсодержащих соединений (этилметилгидроксипиридина сукцинат, меглюмина натрия сукцинат и др.) [6,9,15]. Возможно, в механизме цитопротекторного действия антигипоксантов прямого энергизирующего действия, к которым относятся сукцинатсодержащие соединения, имеет место влияние этих соединений на активность HIF-пролилгидроксилаз. Интересный факт обнаружен в отношении биофлавоноида кверцетина, который, как оказывается, в условиях нормоксии активирует HIF-1 в различных клеточных культурах, увеличивает экспрессию в них VEGF и GLUT-1 (см. рис. 1). Кверцетин блокирует аспарагинил-гидроксилазу,

которая инактивирует HIF-1 α в условиях нормоксии [32]. По данным литературы средства растительного происхождения, содержащие хинонную структуру в молекуле, в том числе кверцетин, оказывают прямое влияние на работу 1-го митохондриального ферментного комплекса и проявляют выраженный протекторный эффект на различных моделях гипоксии.

Заключение

Таким образом, проведенный анализ результатов экспериментальных и клинических исследований свидетельствует о том, что объективным показателем развития гипоксии может служить активность специфического регуляторного фактора адаптации к гипоксии (гипоксией индуцированный фактор-1 α , HIF-1 α), который играет ведущую роль в реализации функционально взаимосвязанных компенсаторно-адаптационных реакций клеток, тканей и всего организма на гипоксию [26]. Современный уровень знаний патофизиологических и патофизиохимических процессов, индуцируемых состоянием гипоксии в живом организме, позволяет проводить патогенетическую коррекцию метаболических и морфофункциональных изменений с помощью лекарственных средств, относящихся к группе антигипоксантов. Перспективное значение в лечении многих заболеваний, сопровождаемых состоянием гипоксии и ишемии, могут иметь лекарственные вещества, являющиеся индукторами HIF-1 α .

Гипоксией индуцированный фактор-1 α регулирует процессы адаптации организма к состоянию гипоксии и его можно использовать в качестве специфической мишени для фармакологического воздействия. Такой подход открывает новые направления поиска эффективных лекарственных средств, стимулирующих процессы срочной и долговременной адаптации организма к гипоксии и является актуальным в лечении сердечно-сосудистых и других заболеваний, в генезе которых имеют место состояния гипоксии и ишемии. Индукторы HIF-1 α могут быть эффективными для стимуляции заживления ран, ожогов, регенерации костной ткани

после переломов, в лечении нейродегенеративных заболеваний, хронических анемий [28]. Поэтому поиск активаторов экспрессии и ингибиторов деградации HIF-1 α также актуален, как и изучение влияния известных лекарственных средств с антигипоксическим действием на уровень этого информативного при гипоксии фактора. Изучение влияния известных препаратов с антигипоксической активностью на уровень HIF-1 α может изменить представления об их фармакодинамике и показаниях к применению. Как можно предположить, лекарственные препараты в зависимости от дозы и схемы применения могут по-разному влиять на этот фактор и проявлять собственно антигипоксические свойства, а могут, напротив, выступая в качестве гипоксантов, вызывать фармакологическое прекондиционирование и повышать резистентность организма к последующему гипоксическому воздействию.

Литература

1. Рациональная нейропротекция / И.Ф. Беленичев [и др.]. – Донецк: Издатель А.Ю. Заславский, 2009. – 262 с.
2. Зарубина И.В. Современные представления о патогенезе гипоксии и ее фармакологической коррекции / И.В. Зарубина // Обзоры по клинич. фармакологии и лекарственной терапии. – 2011. – Т. 9, №3. – С. 31-48.
3. Илюхин С.А. Влияние антигипоксантов на эффективность кислоты ацетилсалициловой при остром воспалении / С.А. Илюхин, В.Е. Новиков // Вестн. Смоленской гос. мед. академии. – 2012. – Т. 11, №4. – С. 46-51.
4. Кирова Ю.И. Влияние гипоксии на динамику содержания HIF-1 α в коре головного мозга и формирование адаптации у крыс с различной резистентностью к гипоксии / Ю.И. Кирова // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2012. – № 3. – С. 51-55.
5. Регуляция гомеостаза кислорода. Фактор, индуцированный гипоксией (HIF) и его значение в гомеостазе кислорода / А.А. Левина [и др.] //

- Педиатрия. – 2009. – Т. 87, №4. – С. 92-98.
6. Левченкова О.С. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов / О.С. Левченкова, В.Е. Новиков, Е.В. Пожилова // Обзоры по клинич. фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т. 10, №3. – С. 3-12.
 7. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции / Л.Д. Лукьянова // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2011. – №1. – С. 3-19.
 8. Мисюрин А.В. Молекулярный патогенез миелопролиферативных заболеваний / А.В. Мисюрин // Клинич. онкогематология. – 2009. – Т. 2, №3. – С. 211-219.
 9. Новиков В.Е. Гастропротекторные свойства мексидола и гипоксена / В.Е. Новиков, А.С. Новиков, Н.О. Крюкова // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2010. – № 5. – С. 15-18.
 10. Новиков В.Е. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперименте / В.Е. Новиков, С.А. Илюхин, Е.В. Пожилова // Обзоры по клинич. фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т. 10, №4. – С. 63-66.
 11. Новиков В.Е. Влияние гипоксена на эффективность кислоты ацетилсалициловой при остром воспалении / В.Е. Новиков, С.А. Илюхин // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2013. – Т. 76, №4. – С. 32-35.
 12. Новиков В.Е. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия / В.Е. Новиков, О.С. Левченкова // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2013. – Т. 76, №5. – С. 37-47.
 13. Павлов А.Д. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. Молекулярные и клинические аспекты / А.Д. Павлов, Е.Ф. Моршакова, А.Г. Румянцев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 299 с.
 14. Петухова Н.Ф. Синергизм в действии кобазола и гипоксена / Н.Ф. Петухова, В.Е. Новиков // Обзоры по клинич. фармакологии и лекарственной терапии. – 2011. – Т. 9, №2. – С. 51-54.
 15. Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина / Е.В. Пожилова, В.Е. Новиков, А.В. Новикова // Вестн. СГМА. – 2013. – Т. 12, №3. – С. 56-66.
 16. Фазовые изменения энергетического метаболизма / В.И. Портниченко [и др.] // Физиол. журн. – 2012. – Т. 58, №4. – С. 3-20.
 17. Апо-лактоферрин грудного молока – физиологический миметик гипоксии / А.В. Соколов [и др.] // Патогенез. – 2011. – Т. 9, №3. – С. 61-62.
 18. Основные механизмы формирования защиты головного мозга при адаптации к гипоксии / А.А. Солкин [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2012. – Т. 11, №1. – С. 6-14.
 19. Метаболические корректоры гипоксии / П.Д. Шабанов [и др.]. – СПб., 2010. – 916 с.
 20. Якушева Е.Н. Влияние экспериментальной подострой гипобарической гипоксической гипоксии на функциональную активность гликопротеина-Р / Е.Н. Якушева, И.В. Черных // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2013. – № 1. – С. 60-64.
 21. Up-regulation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α and HIF-target genes in cortical neurons by the novel multifunctional iron chelator anti-Alzheimer drug, M30 / Y. Avramovich-Tirosh [et al.] // Curr. Alzheimer Res. – 2010. – Vol. 7, №4. – P. 300-306.
 22. Prolyl-hydroxylase inhibition preserves endothelial cell function in a rat model of vascular ischemia reperfusion injury / E. Barnucz [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2013. – Vol. 345, №1. – P. 25-31.
 23. Mitochondrial nitric oxide synthase: a masterpiece of metabolic adaptation, cell growth, transformation, and death / P.V. Finocchietto [et al.] // Exp. Biol. Med. – 2009. – Vol. 234. – P. 1020-1028.
 24. Freeman R.S. Targeting hypoxia-inducible factor (HIF) as a therapeutic

- strategy for CNS disorders / R.S. Freeman, M.C. Barone // *Curr. Drug Targets CNS & Neurol. Disord.* – 2005. – Vol. 4. – P. 85-92.
25. Inhibition of prolyl hydroxylase domain proteins promotes therapeutic revascularization / C. Loinard [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 7. – P. 50-59.
26. Lukyanova L.D. Role of proinflammatory factors, nitric oxide, and some parameters of lipid metabolism in the development of immediate adaptation to hypoxia and HIF-1 α accumulation / L.D. Lukyanova, G.V. Sukoyan, Y.I. Kirova // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2013. – Vol. 154, №5. – P. 597-601.
27. Systemic preconditioning by a prolyl hydroxylase inhibitor promotes prevention of skin flap necrosis via HIF-1-induced bone marrow-derived cells / T. Mitsuru [et al.] // *PLOS ONE.* – 2012. – Vol. 7, №8. – P. 1-9.
28. Muchnik E. HIF prolyl hydroxylase inhibitors for anemia / E. Muchnik, J. Kaplan // *Expert Opin. Investig. Drugs.* – 2011. – Vol. 20, №5. – P. 645-656.
29. Protection against myocardial ischemia-reperfusion injury by the angiogenic Masterswitch protein PR 39 gene therapy: the roles of HIF1 α stabilization and FGFR1 signaling / E.D. Muinck [et al.] // *Antioxid. Redox Signal.* – 2007. – Vol. 9, №4. – P. 437-445.
30. Prolyl hydroxylase domain enzyme 2 is the major player in regulating hypoxic responses in rheumatoid arthritis / B. Muz [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2012. – Vol. 64, №9. – P. 2856-2867.
31. Myllyharju J. Hypoxia-inducible factor prolyl 4-hydroxylases: common and specific roles / J. Myllyharju, P. Koivunen // *Biol Chem.* – 2013. – Vol. 394, №4. – P. 435-448.
32. Nagle D.G. Natural Product-Derived Small Molecule Activators of Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1) / D.G. Nagle, Zhou Yu-Dong // *Curr. Pharm. Des.* – 2006. – Vol. 12, №21. – P. 2673-2688.
33. Ogunshola O. Contribution of hypoxia to Alzheimer's disease: is HIF-1 α a mediator of neurodegeneration? / O. Ogunshola, X. Antoniou // *Cell Mol. Life Sci.* – 2009. – Vol. 66, №22. – P. 3555-3563.
34. Oommen D. KNK437, abrogates hypoxia-induced radioresistance by dual targeting of the AKT and HIF-1 α survival pathways / D. Oommen, K.M. Prise // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2012. – Vol. 421, №3. – P. 538-543.
35. Semenza G.L. Evaluation of HIF-1 inhibitors as anticancer agents / G.L. Semenza // *Drug Discov. Today.* – 2007. – Vol. 12, № 19-20. – P. 853-859.
36. Semenza G.L. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 / G.L. Semenza // *Physiology (Bethesda).* – 2009. – Vol. 24. – P. 97-106.
37. HIF-prolyl hydroxylases and cardiovascular diseases / S. Sen Banerjee [et al.] // *Toxicol. Mech. Methods.* – 2012. – Vol. 22, №5. – P. 347-358.
38. HIF-1 antagonizes p53-mediated apoptosis through a secreted neuronal tyrosinase / A. Sandoel [et al.] // *Nature.* – 2010. – Vol. 465. – P. 577-583.
39. Dimethyloxalylglycine stabilizes HIF-1 α in cultured human endothelial cells and increases random-pattern skin flap survival in vivo / M. Shafighi [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2011. – Vol. 128, №2. – P. 415-422.
40. Prolyl hydroxylase inhibitors increase neoangiogenesis and callus formation following femur fracture in mice / X. Shen [et al.] // *J. Orthop. Res.* – 2009. – Vol. 27, №10. – P. 1298-1305.
41. Cobalt promotes angiogenesis via hypoxia-inducible factor and protects tubulointerstitium in the remnant kidney model / T. Tanaka [et al.] // *Laboratory Investigation.* – 2005. – Vol. 85. – P. 1292-1307.
42. Prolyl hydroxylase 3 (PHD3) is essential for hypoxic regulation of neutrophilic inflammation in humans and mice / S.R. Walmsley [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2011. – Vol. 121, №3. – P. 1053-1063.
43. Hypoxia Inducible Factor-1 as a target for neurodegenerative diseases / Z. Zhang [et al.] // *Current Medicinal*

Chemistry. – 2011. – Vol. 18, №28. – P. 4335-4343.

INDUCERS OF THE REGULATORY FACTOR TO HYPOXIA ADAPTATION

O.S. Levchenkova, V.E. Novikov

The review is devoted to the analysis of the modern conceptions about role of specific regulatory protein HIF-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α) in the mechanisms of adaptation to hypoxia. Experimental and clinical results of using of different HIF-1 α inducers (inhibitors of HIF-1 α degradation and inactivation, activators of transcription and translation of HIF-1 α) to activate the processes of immediate and delayed organism adaptation to hypoxia is discussed in the article. This approach opens promising opportunities for effective pharmacotherapy of cardiovascular and other diseases with hypoxia and ischemia in their pathogenesis.

Keywords: *hypoxia-inducible factor (HIF-1 α), hypoxia, inducers of HIF-1 α , pharmacological correction of hypoxia.*

Новиков В.Е. – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой фармакологии Смоленской государственной медицинской академии.

214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28. Смоленская государственная медицинская академия, кафедра фармакологии.

Тел.: 8 (4812) 55-47-22.

E-mail: novikov.farm@yandex.ru.

Левченкова О.С. – канд. мед. наук, ст. преподаватель кафедры фармакологии Смоленской государственной медицинской академии.

214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28. Смоленская государственная медицинская академия, кафедра фармакологии.

E-mail: levchenkova-o@yandex.ru.