DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-207-213

Роль гипоксийного сигнального пути в адаптации клеток к гипоксии

О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, Е.С. Лебедева

НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлен анализ научных публикаций последних лет, посвященных исследованию клеточно-молекулярного механизма адаптации клеток к недостатку кислорода. При многих заболеваниях легких (хронической обструктивной болезни легких, хронической дыхательной недостаточности и др.) нарушается баланс между потребностью клеток в кислороде и его доставкой, что осложняет течение заболеваний и является потенцирующим фактором их прогрессирования. Микросреда в участках воспаления приобретает гипоксический характер (представляет собой так называемую воспалительную гипоксию). Формирование долгосрочной адаптации к патологической гипоксии сопряжено с экспрессией специфического гипоксией индуцируемого фактора (hypoxia-inducible factor, HIF), который выполняет функцию активатора транскрипции более 300 генов и ключевого регулятора различных клеточных и системных ответов на гипоксию, включая ангиогенез, пролиферацию, миграцию, регенерацию, презентацию антигенов, продукцию цитокинов и антимикробных пептидов, фагоцитоз, апоптоз, клеточное метаболическое перепрограммирование. Подробно рассматривается сложное перекрестное взаимодействие HIF-сигналинга и сигнального пути ядерного транскрипционного фактора κB (NF- κB), одного из основных регуляторов воспаления и иммунных реакций. Обсуждаются возможные терапевтические подходы к контролю воспаления и расстройств, связанных с иммунитетом, основанные на принципе регулирования HIF-сигнального пути.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: заболевания легких, гипоксия, гипоксией индуцируемый фактор, адаптация, воспаление, иммунитет, таргетная терапия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С. Роль гипоксийного сигнального пути в адаптации клеток к гипоксии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(4):207–213. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-207-213.

The role of the hypoxia signaling pathway in cellular adaptation to hypoxia

O.N. Titova, N.A. Kuzubova, E.S. Lebedeva

National Research Institute of Pulmonology of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

The review presents an analysis of scientific publications in recent years devoted to the study on the cellular-molecular mechanism of cellular adaptation to hypoxia. In many respiratory diseases (chronic obstructive pulmonary disease, chronic respiratory failure, etc.), the balance between the cells' need for oxygen and its delivery is disrupted. It complicates the course of the diseases and is a potential factor in their progression. The microenvironment in the inflammatory areas becomes hypoxic (so-called inflammatory hypoxia). The formation of long-term adaptation to pathological hypoxia is associated with the expression of a specific hypoxia-induced factor (HIF). It serves as a transcription activator for more than 300 genes and is a key regulator of various cellular and systemic responses to hypoxia, including angiogenesis, cell proliferation, cellular migration, regeneration, antigen presentation, cytokine and antimicrobial peptide production, phagocytosis, apoptosis, and cellular metabolic reprogramming. The article also considers the complex cross-interaction between HIF signaling and the nuclear transcription factor κB — NF- κB signaling pathway (one of the main regulators of inflammation and immune responses). Possible therapeutic methods for controlling inflammation and immune-related diseases based on the principle of regulating the HIF signaling pathway are discussed.

KEYWORDS: respiratory diseases, hypoxia, hypoxia-induced factor, adaptation, inflammation, immunity, targeted therapy.

FOR CITATION: Titova O.N., Kuzubova N.A., Lebedeva E.S. The role of the hypoxia signaling pathway in cellular adaptation to hypoxia. Russian Medical Inquiry. 2020;4(4):207–213. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-207-213.

ВВЕДЕНИЕ

При многих патологических состояниях, в частности хронических воспалительных заболеваниях легких, легочном фиброзе, хронической дыхательной недостаточности и др., нарушается баланс между потребностью

клеток в кислороде и его доставкой, что осложняет течение заболеваний и часто становится потенцирующим фактором их прогрессирования. Дефицит кислорода, конечного акцептора электронов в митохондриальной электронтранспортной дыхательной цепи, приводит к подавле-

нию биоэнергетической функции митохондрий, снижению продукции макроэргических молекул аденозинтрифосфата (АТФ) и нарушению обеспечения энергией многочисленных физиологических процессов. Микроокружение в участках воспаления часто приобретает гипоксический характер (так называемая воспалительная гипоксия) [1–3]. Потребление кислорода возрастает в очагах воспаления из-за высокой метаболической потребности мигрирующих воспалительных клеток (нейтрофилов, моноцитов), локальной клеточной пролиферации и активации экспрессии множества оксигеназ [2]. Патологическая гипоксия может стимулировать дисфункцию ткани и развитие заболевания посредством дисрегуляции иммунных клеток [4, 5]. Недавно стало ясно, что гипоксия, являясь следствием воспаления, в свою очередь, сама может активно воздействовать на воспалительные процессы посредством регуляции чувствительных к кислороду сигнальных путей во множественных подтипах иммунных клеток [5, 6].

Клеточно-молекулярный механизм адаптации к патологической гипоксии

Основным регулятором клеточного ответа на дефицит кислорода считается семейство индуцируемых гипоксией факторов (hypoxia inducible factors, HIFs) [4, 7, 8]. Открытие HIF-опосредованного молекулярного механизма клеточной адаптации к недостатку кислорода послужило основанием для присуждения трем исследователям (W.G. Kaelin, G.L. Semenza, P.J. Ratcliffe) Нобелевской премии в области физиологии и медицины за 2019 г. Формирование долгосрочной адаптации к недостаточному снабжению клеток кислородом генетически детерминировано и сопряжено с экспрессией специфического белкового фактора HIF, который выполняет функцию активатора транскрипции и ключевого регулятора различных клеточных и системных ответов на гипоксию [9].

HIF представляет собой гетеродимерный ДНК-связывающий транскрипционный фактор, состоящий из лабильной субъединицы HIF α и стабильно экспрессируемой субъединицы HIF-1 β , также известной как ядерный транслокатор арильных углеводородных рецепторов (ARNT). HIF представлен во всех типах клеток. Субъединица HIF-1 β /ARNT участвует в ряде процессов, не связанных с гипоксией, тогда как α -субъединица является гипоксически-регулируемым компонентом. При нормоксии HIF α в небольшом количестве обнаруживается в цитоплазме, но при гипоксии ее содержание резко возрастает и определяется исключительно в ядре. Идентифицированы три изоформы субъединицы HIF α (HIF-1 α , HIF-2 α , HIF-3 α), различающиеся по наборам генов-мишеней и функциям, выполняемым в клетке [10]. Роль недавно обнаруженной изоформы HIF-3 α в клеточном ответе на гипоксию пока не ясна [6, 11, 12].

Кислородозависимая регуляция субъединицы HIF α происходит на посттранскрипционном уровне и опосредуется семейством диоксигеназ (HIF-гидроксилазы), которое включает три пролилгидроксилазы (PHD1, 2, 3) и аспарагин-гидроксилазу — фактор, ингибирующий HIF (FIH) [7, 13]. В условиях нормоксии, когда снабжение клеток кислородом превышает потребность, пролилгидроксилазы гидроксилируют HIF и направляют его на опосредованное убиквитин-Е3-лигазой фон Гиппеля — Линдау (pVHL) убиквитинирование с последующей протеасомной

Рис. 1. Регуляция HIF-сигнального пути [14]

Fig. 1. Control of the HIF signalling pathway [14]

деградацией (рис. 1). Ген, кодирующий белок VHL, входит в число важнейших генов — супрессоров опухолей. Помимо убиквитинирования, pVHL может блокировать HIF, привлекая к нему белки-репрессоры, препятствующие активации транскрипции генов-мишеней. Еще один механизм подавления HIF обеспечивается фактором, ингибирующим HIF, который гидроксилирует HIF α по остатку аспарагина, препятствуя взаимодействию HIF α с белками-коактиваторами транскрипции (CBP и p300), вследствие чего заметно снижается уровень активации транскрипции генов-мишеней [5, 13].

Большая часть клеточного потребления кислорода при нормоксии происходит в митохондриях во время генерации молекул АТФ посредством окислительного фосфорилирования, но имеется некоторый запас немитохондриального кислорода, от наличия которого и зависит деградация субъединиц HIF α . Реакции гидроксилирования происходят при непосредственном участии молекулярного кислорода, а также ионов железа (Fe^{2+}) и α -кетоглутарата. При недостатке любого из этих компонентов реакция гидроксилирования становится невозможной, взаимодействие HIF α с белком VHL прекращается, что приводит к увеличению содержания белка HIF α .

Полноценный клеточный ответ на гипоксию развивается при снижении напряжения кислорода ($p\text{O}_2$) примерно на 1% нормы и ниже. При этих значениях $p\text{O}_2$ и отсутствии немитохондриального кислорода HIF-гидроксилазы теряют свою активность, что приводит к стабилизации субъединиц HIF α и образованию стабильных димеров HIF в результате соединения с HIF-1 β в ядре (см. рис. 1). Описаны две основные транскрипционно активные изоформы димеров HIF (HIF1 и HIF2), которые содержат наряду с HIF-1 β либо субъединицу HIF-1 α , либо субъединицу HIF-2 α и имеют различные, но во многом перекрывающиеся наборы экспрессируемых генов-мишеней. Образовавшиеся димеры HIF связываются с белками-коактиваторами транскрипции CBP/p300, инициируя формирование функци-

онально активного транскрипционного комплекса [5, 13]. После сборки комплекс HIF связывается с отвечающим на гипоксию элементом (HRE) генома — пентануклеотидной последовательностью ДНК, которая присутствует в промоторах генов-мишеней HIF (см. рис. 1). Таким образом, стабилизация HIF α является начальным этапом запуска канонического пути HIF и позволяет клетке осуществлять транскрипционную программу, регулируя «гипоксические» гены, участвующие в гипоксическом сигналинге [13].

Исследованиями последних лет установлено, что HIFs, индуцируя транскрипцию более 300 генов, являются центральными регуляторами многих врожденных и адаптивных иммунологических функций, включая ангиогенез, пролиферацию, миграцию, регенерацию, презентацию антигенов, продукцию цитокинов и антимикробных пептидов, фагоцитоз, аутофагию и апоптоз, клеточное метаболическое перепрограммирование [7, 14, 15]. HIF1 способствует гликолизу и подавляет окислительное фосфорилирование; HIF1 и HIF2 стимулируют сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF и выживаемость клеток, усиливают экспрессию и транскрипцию эндотелина-1 и ангиотензинпревращающего фермента [5, 16]. Установлено, что неканонический сигнальный путь HIF участвует в регуляции других сигнальных каскадов: Notch, с-Мус, p53, NF- κ B и др. [6].

ПЕРЕКРЕСТ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ HIF И NF- κ B

Воспаленная слизистая бронхов представляет собой гипоксическую среду, для которой характерно увеличение экспрессии HIF-1 α [17, 18]. Активация HIF-1 α подавляет врожденные иммунные механизмы защиты, присущие клеткам бронхоальвеолярного эпителия [19], усиливает апоптоз альвеолоцитов 2 типа, препятствуя заживлению эпителия после повреждения, изменяет профиль генной экспрессии альвеолоцитов 2 типа и угнетает экспрессию сурфактантных протеинов [20]. Тесное, перекрестное взаимодействие существует между HIF-сигналингом и сигнальной системой ядерного транскрипционного фактора κ B (NF- κ B), одного из основных регуляторов воспаления и иммунных реакций [5, 17]. Эти сигнальные пути имеют общие стимулы, общие регуляторы и гены-мишени [6, 21]. Пролонгированные, которые регулируют HIF, также обеспечивают чувствительность к гипоксии сигнального пути NF- κ B посредством кислородозависимого гидроксирования его ключевых компонентов [5, 22]. Повышенная каноническая активность NF- κ B, которая вызывается цитокинами или бактериальными лигандами (например, липополисахаридом), способствует транскрипции мРНК HIF-1 α , стимулируя тем самым активность HIF в условиях хронического воспаления [5]. Исследования *in vitro* показали, что HIF-1 α активирует NF- κ B, который в свою очередь контролирует транскрипцию HIF-1 α из генома. Активация HIF-1 α может происходить одновременно с ингибированием NF- κ B [5, 21]. Гипоксическая активация NF- κ B опосредована киназой I κ B (IKK) и TGF β -активированной киназой. Киназный комплекс фосфорилирует ингибитор I κ B, что приводит к его деградации и высвобождению/транслокации димеров NF- κ B в ядро. HIF-ингибирующие факторы способны снижать активность воспалительной киназы IKK и пода-

влять воспаление [1]. Истощение HIF-1 α в клетках млекопитающих приводит к увеличению транскрипционной активности NF- κ B [21]. Таким образом, HIF-1 α предотвращает чрезмерную активацию NF- κ B-провоспалительных реакций, способных оказать повреждающее действие на ткани. С другой стороны, NF- κ B является прямым модулятором экспрессии HIF-1 α при воспалении.

Примером перекреста сигнальных путей HIF и NF- κ B может служить их взаимодействие при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), для которой характерно персистирующее воспаление [23]. На модели ХОБЛ, созданной у крыс, блокирование транскрипционной активности NF- κ B путем ингибирования I κ B-киназы с помощью целекоксиба (селективного ингибитора циклооксигеназы-2) сопровождалось снижением экспрессии NF- κ B-регулируемых генов, к числу которых относится HIF-1 α , о чем свидетельствовало уменьшение содержания белка HIF-1 α в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) [24]. Возможный механизм торможения HIF-сигнального пути представлен на рис. 2. В цитоплазме NF- κ B находится в неактивном состоянии в комплексе с ингибиторным белком I κ B α . Под влиянием воспалительного стимула происходит фосфорилирование I κ B α (I κ B α -p) специфической I κ B-киназой с последующей деградацией ингибиторного белка убиквитинпротеасомной системой. Свободный NF- κ B поступает в ядро и активирует транскрипцию контролируемых генов, в данном случае HIF-1 α и циклооксигеназы-2 (cyclooxygenase-2, COX-2). Ингибирование I κ B-киназы (-), опосредованное целекоксибом, блокирует транскрипционную активность NF- κ B, вследствие чего подавляется экспрессия генов HIF-1 α и COX-2 и продукция соответствующих белков.

Следствием ингибирования активности гипоксического сигналинга было снижение содержания провоспалительного цитокина интерлейкина (IL) 17 в БАЛЖ, нейтрофильно-лимфоцитарного воспаления и восстановление структуры бронхоальвеолярного эпителия и его функциональной активности [24]. Результаты исследования подтвердили существование функциональной связи HIF-1 α - и NF- κ B-сигнальных каскадов, обеспечивающих интеграцию воспалительных и гипоксических регуляторных механизмов в патогенезе заболеваний дыхательных путей, что может стать основой для нового подхода к па-

Рис. 2. Возможный механизм подавления HIF-сигналинга [24]

Fig. 2. Possible mechanism of HIF signalling pathway inhibition [24]

тогенетическому лечению ХОБЛ. Крайне сложное перекрестное взаимодействие двух важнейших сигнальных систем представляет значительные трудности для изучения, но очень важно для определения механизмов этого взаимодействия при заболеваниях, при которых гипоксическое воспаление является преобладающим фактором, а также для разработки новых терапевтических стратегий.

HIF — ОСНОВНОЙ РЕГУЛЯТОР МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ИММУННЫХ КЛЕТОК

Основной механизм, с помощью которого HIF регулирует эффекторную функцию иммунных клеток, а следовательно, влияет на развитие воспаления, заключается в контроле клеточного метаболизма [14, 25–27]. Мигрируя в очаги воспаления из сосудистого русла, иммунные клетки оказываются в гипоксическом микроокружении и должны соответствующим образом адаптироваться. Контролируемый HIF-сигнальной системой гликолиз является основным источником продукции АТФ в гранулоцитах [26]. HIF-сигналинг — один из ключевых ассоциированных с митохондриями механизмов клеточной регуляции. Обе изоформы, HIF-1 α и HIF-2 α , одинаково уменьшают зависимость клетки от митохондриального окислительного фосфорилирования, подавляя цикл трикарбоновых кислот и стимулируя ремоделирование клеточного метаболизма в сторону увеличения анаэробной продукции АТФ [28–30].

Гипоксия является общей чертой микросреды физиологических и патологических иммунологических ниш [5]. При физиологической гипоксии HIF способствует гомеостазу врожденных и адаптивных иммунных клеток, тогда как при патологической гипоксии передача сигналов HIF может вызывать повреждение тканей и дисфункцию иммунных клеток [5]. HIF оказывает специфическое влияние на экспрессию генов различных типов иммунных клеток и присущую им эффекторную функцию [3, 4]. В нейтрофилах HIF играет ключевую роль в регуляции продолжительности жизни, продукции антимикробных пептидов и апоптозе [31, 32]. Активация HIF-сигнального пути в нейтрофилах мыши и человека увеличивает их выживаемость, экспрессию β_2 -интегрина, продукцию антимикробных пептидов и экспрессию ключевых гликолитических ферментов [26, 31, 32]. Отсутствие HIF-1 α в нейтрофилах ингибирует генерацию АТФ, что приводит к ухудшению воспалительного ответа из-за уменьшения агрегации и подвижности нейтрофилов, снижает их способность проникать в ткани и убивать бактерии.

HIF-сигналинг принадлежит важная роль в регуляции фенотипической поляризации макрофагов (M1 и M2) [32]. Делеция гена HIF-1 α нарушает выработку АТФ, что отрицательно влияет на выживаемость, инвазию, подвижность, агрегацию и бактерицидную активность макрофагов [32]. Показано, что HIF-1 α усиливает миграцию макрофагов в очаг заражения, увеличивая экспрессию рецептора хемокина CXCR4 и уменьшая экспрессию рецептора хемокина CCR5 [14]. Мишенью для HIF-1 α является IL-8. Увеличение секреции этого цитокина альвеолярными макрофагами рассматривается как фактор риска быстрого развития острого респираторного дистресс-синдрома. Современные данные свидетельствуют о том, что HIF-опосредованное метаболическое перепрограммирование участвует

в активации, дифференцировке, пролиферации, миграции и апоптозе дендритных клеток [14, 31, 33]. HIF является важным регулятором синтеза интерферона- γ (IFN- γ), а также продукции IL-22 и IL-10 в дендритных клетках человека и мыши [14]. В условиях гипоксического микроокружения в дендритных клетках усиливается экспрессия рецепторов хемокинов, привлекающих нейтрофилы [14, 31].

HIF-1 α играет ключевую роль в регуляции выживания в Т-клетках человека, что затем было подтверждено на мышиных моделях с нокаутами HIF-1 α и pVHL [14]. HIF-1 α -сигналинг контролирует метаболическое перепрограммирование, дифференцировку и функцию регуляторных (Treg) клеток, а также баланс Th17/Treg-клеток, имеющий значение для патогенеза аутоиммунных заболеваний [14, 34]. Активация HIF-1 α в CD8 $^+$ -Т-клетках способствует гликолитическому метаболизму, который необходим для эффекторной функции и генерации популяции CD8 $^+$ -Т-клеток с противоопухолевой активностью [35]. Гликолитический метаболизм в CD8 $^+$ -Т-клетках, вызванный условным нокаутом гена VHL, способствует ускоренной дифференцировке долгоживущих эффекторных CD8 $^+$ -Т-клеток памяти против вирусной инфекции [36]. В исследовании A. Palazon et al. [37] гипоксия и сигнальный путь HIF влияли на инфильтрацию опухоли цитотоксическими Т-клетками, а делеция гена HIF-1 α приводила к уменьшению инфильтрации и снижению киллинга опухолевых клеток. В условиях гипоксии сигнальная система HIF усиливает гликолитический метаболизм в В-лимфоцитах, что влияет на их развитие, пролиферацию, апоптоз и выработку высокоаффинных антител [14, 38].

Стабилизация HIF-1 α играет существенную роль в выживании и функционировании эозинофилов и тучных клеток. Активация сигнального пути HIF-1 α индуцирует синтез провоспалительных цитокинов IL-8 и TNF α тучными клетками после стимуляции лигандами Toll-подобных рецепторов и экспрессию гена гистидиндекарбоксилазы, катализируя образование гистамина [14]. В тучных клетках бронхиального эпителия активация HIF-1 стимулирует экспрессию VEGF, приводя к повышенной проницаемости сосудов, экстравазации белка в альвеолярное пространство и отеку дыхательных путей [14]. HIF-1 α и HIF-2 α контролируют хемотаксис эозинофилов, участвуя в патогенезе бронхиальной астмы [39]. HIF-1 α -сигналинг поддерживает базофильную активность в процессе хронического воспаления [40]. Недавние исследования выявили связь между HIF и образованием внеклеточных ловушек тучных клеток и нейтрофилов, обеспечивающих антимикробную защиту [41, 42].

HIF-ЗАВИСИМАЯ РЕГУЛЯЦИЯ МИТОХОНДРИЙ

Регуляция HIF может быть опосредована митохондриями, поскольку активные формы кислорода (АФК), продуцируемые комплексами электротранспортной дыхательной цепи, могут ингибировать его деградацию. Митохондриальные АФК необходимы для стабилизации белка HIF-1 α при гипоксии [43]. Показано, что применение антиоксиданта эбселена, поглощающего АФК, предотвращает стабилизацию HIF-1 α и его связывание с отвечающим на гипоксию элементом генома [44]. Предполагается, что механизм, с помощью которого АФК приводят к стабилизации HIF, обусловлен их влиянием на окислительно-восстановительное состояние кофактора железа в активном центре доме-

на пролилгидроксилазы [44]. При окислении АФК железа до трехвалентного состояния (Fe^{3+}) снижается гидроксилирование HIF-1 α и его узнавание белком VHL. При воспалении выработка АФК повышена, и механизмы эндогенной антиоксидантной защиты могут оказаться несостоятельными, что приводит к оксидативному стрессу, влияющему на профиль активности HIF в клетках и их эффекторную функцию. АФК модулируют путь HIF, однако механизмы, с помощью которых АФК регулируют экспрессию и активность HIF, до конца не ясны [43, 44].

ВОЗМОЖНЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ ЭКСПРЕССИИ HIF

Активность HIF может стимулироваться семейством чувствительных к стрессу гистоновых деацетилаз, которые влияют на транскрипцию генов, метаболизм, репарацию ДНК и продолжительность жизни, действуя в качестве датчиков окислительно-восстановительного состояния клеток [45]. В качестве возможных регуляторов уровней экспрессии HIF активно изучается роль малых некодирующих РНК (микроРНК) [46]. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что мишенью HIF-опосредованного восприятия клеточного стресса является фактор транскрипции Forkhead box O3 (FOXO3a) [47]. FOXO3a рассматривается как основной регулятор клеточного гомеостаза, поскольку может модулировать различные стрессовые реакции на дефицит питательных веществ, окислительный стресс, гипоксию, повреждение ДНК и пр. Было показано, что HIF-активация FOXO3a происходит на уровне транскрипции, поскольку подавление экспрессии гена HIF-1 α снижает уровни мРНК и белка FOXO3a [47]. Гипотеза о том, что FOXO3a является прямой мишенью для HIF, подтверждается данными о взаимодействии белок-белок между FOXO3a и HIF-1 α , а также наличием в FOXO3a промоторе трех консервативных HIF-связывающих сайтов, называемых элементами, отвечающими на гипоксию (hypoxia-response element — HRE) [47].

ВОЗМОЖНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ НА ОСНОВЕ HIF-РЕГУЛИРОВАНИЯ

Вмешательство в сигнальную систему HIF может быть потенциальным терапевтическим подходом для контроля воспаления, расстройств, связанных с иммунитетом и злокачественным ростом. Пока все сведения о физиологическом и терапевтическом потенциале HIF-сигналинга получены из доклинических исследований. Предложено множество белковых факторов для модуляции путей HIF, но их применение для HIF-таргетной терапии ограничено. Одна из главных причин такого положения — тесное, многоуровневое, перекрестное взаимодействие HIF-сигнального пути с другими сигнальными системами организма, участвующими в регуляции воспаления, иммунитета, метаболизма, регенерации и т. д. Учитывая многофункциональность HIF как регуляторного сигнального пути, в зависимости от вида патологии необходимо искать различные способы фармакологического контроля, нацеленные либо на активацию, либо на подавление HIF-сигналинга.

Существует ряд фармакологических вариантов вмешательства в сигнальный путь HIF. Наиболее изученными из них являются ингибиторы гидроксилазы, которые активируют путь HIF блокированием гидроксилирования HIF.

В доклинических исследованиях было показано, что ингибиторы HIF-гидроксилаз могут эффективно уменьшать выраженность воспаления [4]. На модели пневмонии, вызванной у мышей *Pseudomonas aeruginosa*, применение ингибитора HIF-гидроксилазы диметилалосалицилина за 48 ч до заражения уменьшало интернализацию бактерий в эпителиальные клетки и значительно снижало смертность [48]. Ингибиторы HIF-гидроксилазы предохраняли от развития стерильного сепсиса, который был вызван введением мышам бактериального липополисахарида, но усугубляли летальный исход от бактериального сепсиса [49]. Недавно было показано, что микроРНК, которые эндогенно регулируют экспрессию генов посредством РНК-интерференции, играют ключевую роль в переключении сигнальных систем, реагирующих на гипоксию, что открывает новые терапевтические возможности для селективного модулирующего воздействия на HIF [50]. Влияние специфических фармакологических ингибиторов HIF-сигнального пути на воспаление и иммунитет практически не изучено, но представляет направление потенциально высокой терапевтической значимости. В опытах на модели ХОБЛ ингибирование HIF достигалось торможением активации NF- κ B-сигналинга и экспрессии NF- κ B-регулируемых генов, в т. ч. HIF-1 α , что предотвращало деструкцию бронхоальвеолярного эпителия, аномальное ремоделирование дыхательных путей и легочной ткани, позволяло сохранить защитную и барьерную функцию бронхиального эпителия [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Индуктируемый гипоксией транскрипционный фактор-1 является важнейшим фактором, отвечающим за регуляцию экспрессии генов при патологических состояниях, связанных с клеточным энергодефицитом. При многих заболеваниях легких (ХОБЛ, хронической дыхательной недостаточности и др.) нарушается баланс между потребностью клеток в кислороде и его доставкой, что осложняет течение заболеваний и потенцирует их прогрессирование. Исследования последних лет, направленные на изучение механизмов HIF-опосредованной адаптации клеток к гипоксии и на поиск способов регуляторного воздействия на активность HIF-сигнального пути, способствуют пониманию патогенеза многих патологических процессов, особенно сопряженных с воспалением, и открывают возможности для разработки новых терапевтических подходов к их профилактике и лечению на основе таргетного фармакологического воздействия на HIF-1 α .

Литература/References

1. Eltzschig H.K., Carmeliet P. Hypoxia and inflammation. *N Engl J Med*. 2011;364(7):656–665. DOI: 10.1056/NEJMra0910283.
2. Colgan S.P., Campbell E.L., Kominsky D.J. Hypoxia and mucosal inflammation. *Ann Rev Pathol*. 2016;11:77–100. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012615-044231.
3. Cummins E.P., Keogh C.E., Crean D., Taylor C.T. The role of HIF in immunity and inflammation. *Mol Aspects Med*. 2016;47–48:24–34. DOI: 10.1016/j.mam.2015.12.004.
4. Taylor C.T., Doherty G., Fallon P.G., Cummins E.P. Hypoxia-dependent regulation of inflammatory pathways in immune cells. *J Clin Invest*. 2016;126(10):3716–3724. DOI: 10.1172/JCI84433.
5. Taylor C.T., Colgan S.P. Regulation of immunity and inflammation by hypoxia in immunological niches. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(12):774–785. DOI: 10.1038/nri.2017.103.

6. Biddlestone J., Bandarra D., Rocha S. The role of hypoxia in inflammatory disease (review). *Int J Mol Med*. 2015;35(4):859–869. DOI: 10.3892/ijmm.2015.2079.
7. Semenza G.L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*. 2012;148(3):399–408. DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.021.
8. Ratcliffe P.J. Oxygen sensing and hypoxia signalling pathways in animals: the implications of physiology for cancer. *J Physiol*. 2013;591(8):2027–2042. DOI: 10.1113/jphysiol.2013.251470.
9. Лукьянова Л.Д., Кирова Ю.И., Сукоян Г.В. Сигнальные механизмы адаптации к гипоксии и их роль в системной регуляции. Биологические мембраны. 2012;29(4):238–252. [Lukyanova L.D., Kirova Yu.I., Sukoyan G.V. Signaling mechanisms of adaptation to hypoxia and its role in systemic regulation. *Biologicheskie membrany*. 2012;29(4): 238–252 (in Russ.)].
10. Moniz S., Biddlestone J., Rocha S. Grow2: the HIF system, energy homeostasis and the cell cycle. *Histol Histopathol*. 2014;29(5):589–600. DOI: 10.14670/HH-29.10.589.
11. Zhang P., Yao Q., Lu L. et al. Hypoxia-inducible factor 3 is an oxygen-dependent transcription activator and regulates a distinct transcriptional response to hypoxia. *Cell Rep*. 2014;6(6):1110–1121. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.02.011.
12. Duan C. Hypoxia-inducible factor 3 biology: complexities and emerging themes. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 2016;310(4): C260–269. DOI: 10.1152/ajpcell.00315.2015.
13. Kaelin W.G., Ratcliffe P.J. Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway. *Mol. Cell*. 2008;30(4):393–402. DOI: 10.1016/j.molcel.2008.04.009.
14. Krzywinska E., Stockmann C. Hypoxia, metabolism and immune cell function. *Biomedicine*. 2018;6(2):56. DOI: 10.3390/biomedicine6020056.
13. Dengler V.L., Galbraith M., Espinosa J.M. Transcriptional regulation by hypoxia inducible factors. *Crit Rev. Biochem. Mol. Biol*. 2014;49(1):1–15. DOI: 10.3109/10409238.2013.838205.
16. Lenihan C.R., Taylor C.T. The impact of hypoxia on cell death pathways. *Biochem Soc Trans*. 2013;41(2):657–663. DOI: 10.1042/BST20120345.
17. D'Ignazio L., Bandarra D., Rocha S. NF- κ B and HIF crosstalk in immune responses. *FEBS J*. 2016;283(3):413–424. DOI: 10.1111/febs.13578.
18. Hoenderdos K., Lodge K.M., Hirs R.A. et al. Hypoxia upregulates neutrophil degranulation and potential for tissue injury. *Thorax*. 2016;71(11):1030–1038. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207604.
19. Polke M., Seiler F., Lepper P.M. et al. Hypoxia and the hypoxia-regulated transcription factor HIF-1 α suppress the host defence of airway epithelial cells. *Innate Immun*. 2017;23(4):373–380. DOI: 10.1177/1753425917698032.
20. Ito Y., Ahmad A., Kewley E., Mason R.J. Hypoxia-inducible factor regulates expression of surfactant protein in alveolar type II cells in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;45(5):938–945. DOI: 10.1165/rcmb.2011-0052OC.
21. Bandarra D., Biddlestone J., Mudie S. et al. HIF-1 α restricts NF- κ B-dependent gene expression to control innate immunity signals. *Dis Model Mech*. 2015;8(2):169–181. DOI: 10.1242/dmm.017285.
22. Scholz C.C., Taylor C.T. Hydroxylase-dependent regulation of the NF- κ B pathway. *Biol Chem*. 2013;394(4):479–493. DOI: 10.1515/hsz-2012-0338.
23. Schuliga M. NF- κ B signaling in chronic inflammatory airway disease. *Biomolecules*. 2015;5(3):1266–1283. DOI: 10.3390/biom5031266.
24. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С. и др. Противовоспалительный и регенеративный эффект подавления гипоксического сигналинга на модели хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2018;28(2):169–176. [Titova O.N., Kuzubova O.N., Lebedeva E.S. et al. Anti-inflammatory and regenerative effects of hypoxic signaling inhibition in a model of COPD. *Russian Pulmonology Journal*. 2018;28(2):169–176 (in Russ.)]. DOI:10.18093/0869-0189-2018-28-2-169-176].
25. Tao J.H., Barbi J., Pan F. Hypoxia-inducible factors in T lymphocyte differentiation and function. A Review in the theme: Cellular responses to hypoxia. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2015;309(9):580–589. DOI: 10.1152/ajpcell.00204.2015.
26. Corcoran S.E., O'Neill L.A. HIF1 α and metabolic reprogramming in inflammation. *J Clin Invest*. 2016;126(10):3699–3707. DOI: 10.1172/JCI84431.
27. Золотухин П.В., Беланова А.А., Празднова Е.В. и др. Митохондрии как сигнальный узел и мишень для отключения фенотоза. Биохимия. 2016;81(4):465–475. [Zolotuhin P.V., Belanova A.A., Prazdnova E.V. et al. Mitochondria as a signaling hub and target for phenoptosis shutdown. *Biochemistry (Moscow)*. 2016;81(4):465–475 (in Russ.)].
28. Briston T., Stephen J.M., Thomas L.W. et al. VHL-mediated regulation of CHCHD4 and mitochondrial function. *Front Oncol*. 2018;8:388. DOI: 10.3389/fonc.2018.00388.
29. O'Neill L.A., Kishton R.J., Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(9):553–565. DOI: 10.1038/nri.2016.70.
30. Halligan D.N., Murphy S.J., Taylor C.T. The hypoxia-inducible factor (HIF) couples immunity with metabolism. *Semin Immunol*. 2016;28(5):469–477. DOI: 10.1016/j.smim.2016.09.004.
31. Harris A.J., Thompson A.R., Whyte M.K., Walmsley S.R. HIF-mediated innate immune responses: cell signaling and therapeutic implications. *Hypoxia (Auckl)*. 2014;2:47–58. DOI: 10.2147/HP.S50269.
32. Lin N., Simon M.C. Hypoxia-inducible factors: key regulators of myeloid cells during inflammation. *J Clin Invest*. 2016;126(10):3661–3671. DOI: 10.1172/JCI84426.
33. Hammami A., Charpentier T., Smans M., Stäger S. IRF-5-mediated inflammation limits CD8 $^{+}$ T Cell expansion by inducing HIF-1 α and impairing dendritic cell functions during Leishmania infection. *PLoS Pathog*. 2015;11(6): e1004938. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004938.
34. Mascanfroni I.D., Takenaka M.C., Yeste A. et al. Metabolic control of type 1 regulatory T cell differentiation by AHR and HIF1- α Nat. Med. 2015;21(6):638–646. DOI: 10.1038/nm.3868.
35. Tyrakis P.A., Palazon A., Macias D. et al. S-2-hydroxyglutarate regulates CD8 $^{+}$ T-lymphocyte fate. *Nature*. 2016;540(7632):236–241. DOI: 10.1038/nature20165.
36. Phan A.T., Doedens A.L., Palazon A. et al. Constitutive glycolytic metabolism supports CD8 $^{+}$ T cell effector memory differentiation during viral infection. *Immunity*. 2016;45(5):1024–1037. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.10.017.
37. Palazon A., Tyrakis P.A., Macias D. et al. An HIF-1 α /VEGF-A axis in cytotoxic T cells regulates tumor progression. *Cancer Cell*. 2017;32(5):669–683.e5. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.10.003.
38. Cho S.H., Raybuck A.L., Stengel K. et al. Germinal centre hypoxia and regulation of antibody qualities by a hypoxia response system. *Nature*. 2016;537(7619):234–238. DOI: 10.1038/nature19334.
39. Crotty Alexander L.E., Akong-Moore K., Feldstein S. et al. Myeloid cell HIF-1 α regulates asthma airway resistance and eosinophil function. *J Mol Med*. 2013;91(5):637–644. DOI: 10.1007/s00109-012-0986-9.
40. Loftus R.M., Finlay D.K. Immunometabolism: Cellular metabolism turns immune regulator. *J Biol Chem*. 2016;291(1):1–10. DOI: 10.1074/jbc.R115.693903.
41. Branitzki-Heinemann K., Möllerherm H., Völlger L. et al. Formation of neutrophil extracellular traps under low oxygen level. *Front. Immunol*. 2016;7:518. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00518.
42. Möllerherm H., von Köckritz-Blickwede M., Branitzki-Heinemann K. Antimicrobial activity of mast cells: Role and relevance of extracellular DNA traps. *Front. Immunol*. 2016;7:265. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00265.
43. Diebold L., Chandel N.S. Mitochondrial ROS regulation of proliferating cells. *Free Radic Biol Med*. 2016;100:86–93. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.198.
44. Thomas L.W., Ashcroft M. Exploring the molecular interface between hypoxia-inducible factor signalling and mitochondria. *Cell Mol. Life Sci*. 2019;76(9):1759–1777. DOI: 10.1007/s00018-019-03039-y.
45. Singh C.K., Chhabra G., Ndiaye M.A. et al. The role of sirtuins in antioxidant and redox signaling. *Antioxid. Redox Signal*. 2018;28(8):643–661. DOI: 10.1089/ars.2017.7290.
46. Ivan M., Kaelin W.G., Jr. The EGLN-HIF O $_2$ -sensing system: multiple inputs and feedbacks. *Mol Cell*. 2017;66(6):772–779. DOI: 10.1016/j.molcel.2017.06.002.
47. Fasano C., Disciglio V., Bertora S. et al. FOXO3a from the nucleus to the mitochondria: A round trip in cellular stress response. *Cells*. 2019;8(9): pii: E1110. DOI: 10.3390/cells8091110.
48. Schaible B., McClean S., Selfridge A. et al. Hypoxia modulates infection of epithelial cells by *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS One*. 2013;8(2): e56491. DOI: 10.1371/journal.pone.0056491.
49. Hams E., Saunders S.P., Cummins E.P. et al. The hydroxylase inhibitor dimethylallyl glycine attenuates endotoxic shock via alternative activation of macrophages and IL-10 production by B1 cells. *Shock*. 2011;36(3):295–302. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318225ad7e.
50. Serocki M., Bartoszewski S., Janaszak-Jasiecka A. et al. miRNAs regulate the HIF switch during hypoxia: a novel therapeutic target. *Angiogenesis*. 2018;21(2):183–202. DOI: 10.1007/s10456-018-9600-2.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Титова Ольга Николаевна — д.м.н., профессор, директор, НИИ пульмонологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корп. 44; ORCID iD 0000-0003-4678-3904.

Кузубова Наталия Анатольевна — д.м.н., заместитель директора по научной работе, НИИ пульмонологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корп. 44; ORCID iD 0000-0002-1166-9717.

Лебедева Елена Сергеевна — к.б.н., ведущий научный сотрудник, НИИ пульмонологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корп. 44; ORCID iD 0000-0001-6887-0166.

Контактная информация: Кузубова Наталия Анатольевна e-mail: kuzubova@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 19.03.2020, поступила после рецензирования 30.03.2020, принята в печать 11.04.2020.**

ABOUT THE AUTHORS:

Olga N. Titova — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director; National Research Institute of Pulmonology of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 bld. 44, L. Tolstogo str., Saint-Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4678-3904.

Natalia A. Kuzubova — Dr. of Sci. (Med.), Deputy Research Officer; National Research Institute of Pulmonology of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 bld. 44, L. Tolstogo str., Saint-Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1166-9717.

Elena S. Lebedeva — Cand. of Sci. (Biol.), Leading Researcher; National Research Institute of Pulmonology of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 bld. 44, L. Tolstogo str., Saint-Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6887-0166.

Contact information: Natalia A. Kuzubova e-mail: kuzubova@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interest.** **Received 19.03.2020, revised 30.03.2020, accepted 11.04.2020.**

ЦИКЛ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ СЕССИЙ ДЛЯ ВРАЧЕЙ ПОЛИКЛИНИК АМБУЛАТОРНЫЙ ПРИЁМ

Сессия № 33 | 14 декабря 2020
«Код поликлинического баланса»

УЧАСТИЕ В СЕССИЯХ БЕСПЛАТНОЕ!