

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

2021 №3

2011 йилдан чиқа бошлаган

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI
АХВОРОТНОМАСИ



ВЕСТНИК
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Тошкент

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENT

Бекжанова О.Е., Каюмова В.Р., Алимова С.Х. КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЙ ОБОНЯНИЯ И ВКУСА ПРИ COVID-19	Bekjanova O.E., Kayumova V.R., Alimova S.X. CLINICAL AND PATHOGENETIC ASPECTS OF SMELL AND TASTE DISORDERS IN COVID-19	8
Давлатов С.С., Амонов М.М., Хамдамов Б.З., Сайинаев Ф.К. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ГИГАНТСКИМИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМИ ВЕНТРАЛЬНЫМИ ГРЫЖАМИ	Davlatov S.S., Amonov M.M., Khamdamov B.Z., Sayinaev F.K. MODERN APPROACHES IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH GIANT INCISIONAL VENTRAL HERNIAS	11
Жумамуродов С.Т., Нурузова З.А. ИНФЕКЦИИ, СОПУТСТВУЮЩИЕ ТЕЧЕНИЮ COVID-19	Jumamurodov S.T., Nuruzova Z.A. COMBINED INFECTIONS DURING COVID-19 DISEASE	18
Киличев И.А., Адамбаев З.И., Сапаев Д.А., Абдуллаев Х.К., Изюмова Г.А. КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ COVID-19, НАПОМИНАЮЩИХ СИНДРОМ ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ (ВЕГЕНЕРА)	Kilichev I.A., Adambaev Z.I., Sapaev D.A., Abdullaev Kh.K., Izyumova G.A. CLINICAL OBSERVATIONS OF NEUROLOGICAL COMPLICATIONS COVID-19 REMINDING THE SYNDROME OF GRANULEMATOSIS WITH POLYANGIITIS (WEGENER)	21
Курбонов Н.А., Амонов М.М., Давлатов С.С. СИНДРОМ МИРИЗЗИ: СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ	Qurbonov N.A., Amonov M.M., Davlatov S.S. MIRIZZI SYNDROME: MODERN METHODS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT	27
Лочинов Ф.Н., Алимов О.Э., Норов А.Т., Ботиров Т.К., Пулатов М.М. НАЗНАЧЕНИЕ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКИХ ЭКСПЕРТИЗ ПРИ РАССЛЕДОВАНИИ АВИАЦИОННЫХ ПРОИСШЕСТВИЙ	Lochinov F.N., Alimov O.E., Norov A.T., Botirov T.K., Pulatov M.M. APPOINTMENT OF FORENSIC MEDICAL EXAMINATION IN THE INVESTIGATION OF AVIATION ACCIDENTS	30
Сайфутдинова З.А. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГИПОКСИИ-ИНДУЦИБЕЛЬНОМ ФАКТОРЕ-1 (HIF-1) – ВАЖНОМ ЗВЕНЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ТКАНЕЙ	Saifutdinova Z.A. MODERN CONCEPTS OF HYPOXIA-INDUCIBLE FACTOR-1 (HIF-1) – AN IMPORTANT LINK IN THE PATHOGENESIS OF ISCHEMIC TISSUE DAMAGE	33
Салимова М.У., Шамансурова З.М., Ходжаева Ф.С., Исмаилов С.И. ҚАЛҚОНСИМОН БЕЗ САРАТОНИНИ ТАШХИСЛАШДА ЛАБОРАТОР-ИНСТРУМЕНТАЛ ВА ЦИТОЛОГИК ТЕКШИРУВ УСУЛЛАРИНИ БАҲОЛАШ	Salimova M.U., Shamansurova Z.M., Khodjaeva F.S., Ismailov S.I. ASSESSMENT OF LABORATORY AND INSTRUMENTAL RESEARCH METHODS IN DIAGNOSTICS OF THYROID CANCER	37
Туйчиев Л.Н., Рахимбаева Г.С., Газиева Ш.Р., Атаниязов М.К. НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ПОСТКОВИДНЫЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ	Tuychiev L.N., Rakhimbaeva G.S., Gazieva Sh.R., Ataniyazov M.K. NEW CORONAVIRUS INFECTION AND AFTER COVIDES NEUROLOGICAL CONSEQUENCES OF THE DISEASE	45
Уразалиева И.Р., Иргашева М.Д. СУРУНКАЛИ КАСАЛЛИКЛАРНИНГ ОЛДИНИ ОЛИШ ВА ДАВОЛАШДА ҲАМШИРАЛАРНИНГ РОЛИ	Urazalieva I.R., Irgasheva M.D. ROLE OF NURSES IN THE PREVENTION OF CHRONIC DISEASES AND IN THE MANAGEMENT OF SUCH PATIENTS	51
Усмонов И.Х., Жумаев М.Ф. СОСТОЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЕГКИХ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ	Usmonov I.Kh., Jumaev M.F. THE STATE OF DRUG-RESISTANT FORMS OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN MODERN CONDITIONS	55
Яхшимуродов У.Р. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	Yakhshimurodov U.R. DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF PANCREATIC CARCINOMA	65
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА		
CLINICAL MEDICINE		
Бекназаров Ш.Й., Жуманиёзов Э.Х., Бекназаров Ж.Ш., Абдуллаев Ж., Исмоилов О. СОСТОЯНИЕ НИЖНИХ ЭПИФИЗОВ БЕДРЕННЫХ КОСТЕЙ КРЫСЯТ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ БЕРЕМЕННЫХ САМОК ПЕСТИЦИДАМИ	Beknazarov Sh.Y., Jumaniyozov E.Kh., Beknazarov J.Sh., Abdullaev J., Ismoilov O. THE STATE OF THE LOWER EPIPHYSIS OF THE THIGH BONES OF PREGNANT RAT WITH PESTICIDES	68
Хакимов Д.М., Садилов Р.А., Касимов Н.А., Носиров М.М. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БИОСОВМЕСТИМОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННОГО УГЛЕРОДНОГО НАНОПОРИСТОГО ГЕМОСОРБЕНТА	Khakimov D.M., Sadikov R.A., Kasimov N.A., Nosirov M.M. EXPERIMENTAL AND MORPHOLOGICAL STUDY OF BIOCOMPATIBILITY OF DOMESTIC CARBON NANOPOROUS HEMOSORBENT	72

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГИПОКСИИ-ИНДУЦИБЕЛЬНОМ ФАКТОРЕ-1 (HIF-1) – ВАЖНОМ ЗВЕНЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ТКАНЕЙ

Сайфутдинова З.А.

GIPOKSIYANI KELTIRIB CHIQRADIGAN OMIL-1 (HIF-1) NING ZAMONAVIY TUSHUNCHALARI ISHEMIK TO'QIMA SHIKASTLANISHINING PATOGENEZIDAGI MUHIM BO'G'IN SIFATIDA

Sayfutdinova Z.A.

MODERN CONCEPTS OF HYPOXIA-INDUCIBLE FACTOR-1 (HIF-1) – AN IMPORTANT LINK IN THE PATHOGENESIS OF ISCHEMIC TISSUE DAMAGE

Saifutdinova Z.A.

Ташкентская медицинская академия

Gipoksiyani keltirib chiqaradigan omil (HIF) -1 organizmning past kislorod konsentratsiyasi yoki gipoksiya holatiga ta'sirida muhim rol o'ynaydigan dimerik oqsil kompleksidir. HIF-1 gomeostatik jarayonda ishtirok etadigan asosiy genlardan biridir, bu mahalliy ishemiya va o'smalar kabi gipoksik sohalarda qon tomirlanishini kuchaytirishi mumkin. Bu o'nlab maqsadli genlar uchun transkripsiya omilidir; HIF-1 immunologik reaksiyalar uchun ham muhimdir va gomeostaz, vaskulyarizatsiya va anaerob metabolizmning muhim fiziologik regulyatori hisoblanadi. Bundan tashqari, HIF-1 terapevtik potentsiali tufayli tobora ko'proq o'rganilmoqda. Anjiyogenezni keltirib chiqarganligi sababli, ishemik bemorlarda ushbu genning regulyatsiyasi kislorod bilan ta'minlash uchun zarur bo'lgan qon tomirlarining ko'payishiga yordam berishi mumkin. Tadqiqotda HIF-1 yo'lining saraton va ishemiya kabi kasalliklarni davolash uchun terapevtik aralashuv sifatida potentsiali o'rganiladi.

Kalit so'zlar: gipoksiya, ishemiya, gipoksiya keltirib chiqaradigan omil, gomeostaz, anaerob glikoliz, Krebs sikli.

Hypoxia-inducible factor (HIF)-1 is a dimeric protein complex that plays an important role in the body's response to low oxygen concentrations or hypoxia. HIF-1 is one of the main genes involved in the homeostatic process, which can increase vascularization in hypoxic areas such as localized ischemia and tumors. It is a transcription factor for dozens of target genes; HIF-1 is also important for immunological responses and is an important physiological regulator of homeostasis, vascularization, and anaerobic metabolism. In addition, HIF-1 is increasingly being studied because of its putative therapeutic potential. Because it induces angiogenesis, upregulation of this gene in ischemic patients may promote vascular proliferation required for oxygenation. The review examines the potential of the HIF-1 pathway as a therapeutic intervention for the treatment of diseases such as cancer and ischemia.

Key words: hypoxia, ischemia, hypoxia-inducible factor, homeostasis, anaerobic glycolysis, Krebs cycle.

Кислород необходим клеткам большинства организмов для выработки достаточного количества АТФ, необходимого для метаболической активности. Гипоксия, или кислородное голодание возникает в тканях и клетках человека из-за множества состояний, включая заболевания сердца и легких, анемию и проблемы с кровообращением. В зависимости от степени тяжести может произойти необратимое повреждение тканей и клеток [7].

Однако гипоксия также может играть важную и полезную роль в физиологии и развитии человека. Это неотъемлемая часть правильного эмбрионального развития. Хотя точные механизмы неизвестны, напряжение кислорода связано с закрытием нервной трубки, опосредованием апоптоза и правильным морфологическим развитием во время беременности. Показано, что, помимо генетических сигналов, условия окружающей среды, такие как гипоксия, служат сигналами эмбрионального развития [9,13].

Многие организмы выработали механизмы адаптации к условиям гипоксии. Изменение уровня кислорода может привести к активации или репрессии определенных гомеостатических регуляторных генов, что позволяет тканям и клеткам выжить, несмотря на колебания условий окружающей среды. Гены, такие как HIF-1, активация которых вызвана гипоксическими условиями, могут взаимодействовать

с ферментами и другими факторами транскрипции, чтобы контролировать васкуляризацию и рост тканей. В то время как микросреда, окружающая раковые опухоли, чрезвычайно гипоксична, распространение таких масс часто становится возможным благодаря активации HIF-1, которая приводит к усилению ангиогенеза и, таким образом, к увеличению поступления кислорода в эту область [5,6].

Учитывая его важную функцию, манипулирование активностью HIF-1 в областях ишемии и опухолевых масс стало основным направлением усилий по разработке неинвазивных, фармацевтических вариантов лечения для пациентов с онкологическими и сердечными заболеваниями. Хотя ни один такой человеческий белок не был успешно отрегулирован научными методами, контроль активности HIF-1 становится все более осуществимым по мере выяснения деталей его структуры, функции и генетического пути.

HIF-1 представляет собой гетеродимерный фактор транскрипции, состоящий из конститутивно экспрессируемой β-субъединицы и регулируемой кислородом α-субъединицы. Оба белка HIF-1α и HIF-1β содержат основные мотивы спираль-петля-спираль, которые связывают ДНК и вызывают димеризацию субъединиц [1]. Обе субъединицы также имеют домен Per-ARNT-Sim (PAS) с аналогичными функциями.

В α -субъединице присутствует домен кислородзависимой дегградации (ODD), который гидроксимируется пролин-гидроксилазой-2 (PHD-2), делая α -субъединицу уязвимой для протеасомной дегградации в нормоксических клеточных условиях [4].

Цель исследования

Определение значения гипоксии-индуцибельного фактора-1 в развитии ишемии.

Субъединица HIF-1 α также содержит два домена трансаактивации (TAD), которые регулируют гены-мишени HIF-1. CREB-связывающий белок (CBP) и p300, два коактиватора транскрипции HIF-1, взаимодействуют с карбоксиконцевым доменом трансаактивации (C-TAD) HIF-1 α .

Оба активатора необходимы для транскрипции HIF-1 и, следовательно, являются мишенями для регуляции экспрессии HIF-1; ингибирование взаимодействий HIF-1 α C-TAD путем гидроксирования пролина подавляет экспрессию гена HIF-1, предотвращая нормальную транскрипцию и трансляцию [2,3,8]. HIF-1 β содержит только одну такую аналогичную область, которая не нужна для комплексной функции HIF-1 [7,10,12]. Недавние сообщения показывают, что HIF-1 β идентичен ранее обнаруженному белку позвоночных, ядерному транслокатору рецептора арильных углеводов (ARNT).

HIF-1 является основным регулятором кислородного гомеостаза в клетках. Как фактор транскрипции, он влияет и регулирует экспрессию десятков генов, участвующих в поддержании гомеостаза при изменении концентрации кислорода [11]. HIF-1 дополнительно опосредует клеточные ответы на гипоксию, регулируя поглощение глюкозы и анаэробное дыхание в обедненных кислородом средах [14,15].

Одна из важных функций HIF-1 – способствовать ангиогенезу; HIF-1 направляет миграцию зрелых эндотелиальных клеток в гипоксическую среду [12,16]. Это осуществляется посредством HIF-1 регуляции транскрипции фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). VEGF является основным регулятором ангиогенеза, который способствует миграции эндотелиальных клеток в сторону гипоксической области. Во время гипоксии HIF-1 связывает регуляторную область гена VEGF, индуцируя его транскрипцию и иницируя его экспрессию [18]. Такие эндотелиальные клетки в конечном итоге помогают формировать новые кровеносные сосуды, снабжая данную область насыщенной кислородом кровью [19].

HIF-1 регулирует переход к анаэробному метаболизму. HIF-1 может также регулировать анаэробный метаболизм. Когда кислород доступен, большинство клеток производят АТФ посредством окислительного фосфорилирования. Однако в гипоксической среде происходит сдвиг в сторону анаэробного метаболизма для выработки клеточной энергии. HIF-1 является одним из основных генов, координирующих этот сдвиг, индуцируя различные гликолитические ферменты и переносчики глюкозы, такие как альдолаза А и пируваткиназа М, которые помогают клеткам эффективно вырабатывать энергию в гипоксической среде. Помимо увеличе-

ния экспрессии этих ферментов, HIF-1 снижает потребление кислорода митохондриями за счет активации киназы I пируватдегидрогеназы и остановки цикла лимонной кислоты [17].

Рак, воспаление и гипоксия. Среда, окружающая метастазирующие опухолевые массы, часто бывает гипоксической. HIF-1 является важнейшим белком в таких массах; он делает возможным прогрессирование опухоли за счет индукции альтернативных метаболических путей в раковых клетках, как обсуждалось выше в контексте физиологической гипоксии.

Распространение опухоли. Благодаря своей роли в гипоксии HIF-1 играет решающую роль в пролиферации опухолей [20]. По мере развития и роста опухоли создается гипоксическая среда из-за чрезвычайных потребностей в энергии многочисленных быстро делящихся клеток. Такие клеточные массы часто индуцируют ангиогенез для удовлетворения потребностей в повышенном кислороде, энергии и кровоснабжении [26]. Одновременно HIF-1 способствует переходу к анаэробному метаболизму. Важность этого фактора транскрипции в выживаемости опухолевых клеток отражена в обнаружении, что уровни HIF-1 α в опухолевых клетках глиомы увеличиваются пропорционально степени злокачественности опухоли [23].

Механизмы выживания опухоли, опосредованной HIF-1, частично раскрыты в работе G.L. Semenza и соавт. [30] на VHL-дефицитные клетки карциномы почки. Было обнаружено, что HIF-1 снижает потребление кислорода в этих клетках за счет ингибирования C-MYC, фактора транскрипции, который регулирует массу митохондрий и потребление кислорода и, как известно, подавляется при различных раковых заболеваниях человека. G.L. Semenza и соавт. [30] сообщают, что HIF-1 снижает уровни C-MYC за счет увеличения транскрипции MXI1, репрессора C-MYC и за счет увеличения скорости протеасомной дегградации белка C-MYC. Было обнаружено, что пониженные уровни C-MYC в этих раковых клетках в конечном итоге приводят к усилению гликолиза и снижению митохондриального дыхания – важнейшим характеристикам раковых клеток, которые выживают и размножаются в гипоксических условиях микросреды опухоли.

Сверхэкспрессия HIF-1 вызывает апоптоз.

В настоящее время проводится множество исследований роли HIF-1 в индуцированном гипоксией апоптозе различных типов клеток. Например, S. Krick и соавт. [18] недавно сообщили, что избыточная экспрессия HIF-1 в альвеолярных эпителиальных клетках приводит к усилению апоптоза. Хотя точные пути и механизмы, вовлеченные в этот процесс, остаются неясными, данные свидетельствуют о том, что в условиях гипоксии активируется опухолевый супрессор p53. Благодаря взаимодействию с белком HIF-1, p53 стабилизируется и начинает активировать гены, такие как p21, которые, в свою очередь, вызывают гибель клеток [21,25].

HIF-1 поддерживает воспалительные реакции и гипоксическое восстановление. Было пока-

зано, что помимо других ролей в адаптации к гипоксии, HIF-1 играет роль в воспалении. D.R. Mole и соавт. [22] показали, что HIF-1 необходим для метаболизма в миелоидных клетках. Сверхэкспрессия HIF-1 *in vivo* приводила к усилению локализованного воспаления, в то время как потеря гена HIF-1 снижала способность миелоидных клеток к агрегации, миграции и стимулированию бактерицидных ответов. Эта зависимость миелоидных клеток от HIF-1 может быть связана с их зависимостью от анаэробного дыхания как средства производства энергии. Миелоидные клетки, лишённые этого гена, не могут эффективно продуцировать АТФ, эффективно мигрировать в поврежденные ткани или уничтожать чужеродных захватчиков [24]. Кроме того, экспрессия HIF-1 α играет роль в дифференцировке миелоидных клеток в моноциты и макрофаги [27].

Напротив, HIF-1 может предотвращать повреждение тканей и сердца, вызванное ишемией, что может привести к множеству долгосрочных сердечных проблем. Сверхэкспрессия HIF-1 в таких тканях может вызывать ангиогенез и, таким образом, увеличивать оксигенацию области [28,31]. Это служит основой для текущих усилий по поиску фармацевтических и других неинвазивных методов лечения ишемии и связанных с ней заболеваний.

Пути активации и подавления. Нормоксия вызывает деградацию; гипоксия позволяет активировать. В нормоксических условиях HIF-1 α расщепляется протеасомами. Субъединица HIF-1 α «помечена» для такой деградации пролин-гидроксилазой-2 (PHD-2) и комплексами фон-Хиппель-Линдау (VHL) – убиквитинлигаза. Следовательно, HIF-1 не функционирует в присутствии достаточного количества кислорода [29]. Инактивации HIF-1 в нормоксических условиях способствует также белок, ингибирующий фактор HIF-1 (FIH), который гидроксимирует HIF-1, предотвращая взаимодействие этой субъединицы с коактиваторами p300 и CBP. Экспрессия и стабилизация комплекса HIF-1 регулируются посредством ингибирования обратной связи, поскольку сам PHD-2 активируется HIF-1 [33].

Однако в условиях гипоксии белок HIF-1 стабилен и активен, поскольку гидроксилазы, белки VHL и FIH ингибируются недостатком кислорода. Затем HIF-1 может взаимодействовать со своими коактиваторами и может димеризоваться со своей конститутивно экспрессируемой β -субъединицей. После стабилизации белок HIF-1 может связываться с регуляторными областями своих генов-мишеней, вызывая их экспрессию [32].

Кислороднезависимые стимулы. Различные стимулы HIF-1 действуют независимо от концентрации кислорода. Эти стимулы представляют собой в первую очередь белки, которые регулируют трансляцию HIF-1, резко контрастируя с гипоксическими стимулами этого гена, которые действуют на уже экспрессированную α -субъединицу. Протеинкиназа C (PKC) увеличивает скорость транскрипции HIF-1 α и функционирует вместе с фосфатидилинозитол-3-киназным путем (PI3K), который также уси-

ливает трансляцию HIF-1 α . Путь PKC активирует экспрессию рибосомного белка S6, который специфически распознает транскрипты мРНК, такие как HIF-1 α . Посредством фосфорилирования белка S6 в нормоксических условиях скорость трансляции мРНК HIF-1 α может быть значительно увеличена, эффективно противодействуя эффектам протеасомной деградации этой субъединицы и повышая уровень комплекса HIF-1 в клетке. Путь PI3K был идентифицирован как основное средство, с помощью которого различные медиаторы, такие как липополисахариды, влияют на активацию HIF-1 α в гладкомышечных клетках сосудов и макрофагах [35].

Терапевтические цели на пути HIF-1: ишемия. Сверхэкспрессия. В случае лечения ишемии активация HIF-1 α может стимулировать ангиогенез и увеличивать кровоток. Многие гены, участвующие в ангиогенезе, такие как VEGF, матриксная металлопротеиназа 2 (MMP2), катепсин D (CATHD) и кератин (KRT), являются мишенями транскрипционного комплекса HIF-1. Считается, что повышенные уровни HIF-1 приводят к пропорциональному увеличению этих белков [34]. В нескольких недавних исследованиях мыши, которым вводили ДНК HIF-1 α без ODDD, демонстрировали повышенное кровоснабжение раненых или ишемизированных областей, что свидетельствует о том, что повышение уровней HIF-1 α может способствовать снабжению кровью, кислородом и питательными веществами участков очаговой ишемии [36].

Введение конститутивно стабильного гибрида HIF-1 α в кардиомиоциты крысы привело к снижению ишемического повреждения. Этот гибрид состоял из ДНК-связывающих доменов и доменов димеризации из HIF-1 α и домена трансактивации белка VP16 HSV [38]. Сверхэкспрессия HIF-1 α в моделях инфаркта миокарда у мышей уменьшает размер инфаркта, тем самым сохраняя сердечную функцию [37]. Повышение экспрессии HIF-1 может оказаться успешным лекарственным средством для лечения пациентов с ишемией, которым хирургическое вмешательство невозможно.

Прямые модификации HIF-1. Прямое фосфорилирование субъединицы HIF-1 α может увеличивать активность HIF-1, предположительно, препятствуя распознаванию протеасомы/VHL. Хотя очень мало известно о фосфорилировании HIF-1 α , протеинкиназы, активируемые митогеном p42/p44, фосфорилируют этот белок *in vitro*. *In vivo* такое фосфорилирование необходимо для функции HIF-1. Активация пути p42/p44 приводит к увеличению уровней транскрипции HIF-1 α . Это фосфорилирование может быть оптимальной ступенью пути HIF-1 для индукции сверхэкспрессии [33].

Гидроксилазы HIF-1 состоят из нескольких родственных молекул, в том числе белков HIF, ингибирующих фактор (FIH), и белков пролилгидроксилазного домена (PHD). Поскольку VHL опосредует протеасомную деградацию гидроксимирированного HIF-1 α , уровни HIF-1 α могут быть увеличены путем подавления HIF-1 α -пролил-4 гидроксилазы-2

(PHD2). Ингибирование PHD2 с помощью siRNA также приводит к уменьшению размера инфаркта миокарда у мышей. Эти пути можно изменить с помощью фармакологических подходов [34].

Ингибиторы малых молекул. Несколько небольших молекул, таких как диметилкоксалилглицин, ингибитор пролилгидроксилазы, активируют HIF-1. Активность гидроксилазы может быть устранена путем мутации определенных областей или путем добавления в клетку ионов кобальта, которые предположительно конкурируют за сайты связывания железа [35]. Некоторые гидроксилазы семейства пролилов могут избирательно ингибироваться адриамицином *in vitro* [36]. Ионы кобальта (II) и никеля (II) в клетках увеличивают активность HIF-1, предположительно, поскольку такие ионы вытесняют железо из активных центров гидроксилаз 2 OG.

Низкомолекулярная терапия может быть полезна не только для подавления HIF-1, но и для его активации при лечении ишемических заболеваний [7]. Гормоны, такие как ангиотензин II и тромбоцитарный фактор роста, стимулируют путь HIF, увеличивая уровни белка HIF-1 α за счет продукции активных форм кислорода (ROS) в клетке. Хотя точный механизм неясен, он, по-видимому, полностью отличается от путей гипоксии. Тромбин и другие факторы роста усиливают ангиогенез за счет механизмов агонистов белка HIF-1 α [14,33]. Инсулин также активирует HIF-1 α , активируя множество протеинкиназ, необходимых для экспрессии и функционирования [37].

В другом исследовании активации HIF-1 гомозиготная делеция гена p53 привела к активации HIF-1 [38]. Следовательно, p53, ответственный за промотирование убиквитинирования HIF-1 α , может быть другой возможной мишенью.

В конечном итоге генная терапия может быть использована для повышения уровня HIF-1 и облегчения осложнений ишемии. Например, доставка стабилизированной рекомбинантной формы HIF-1 α через аденоассоциированный вирус (AAV) для сверхэкспрессии HIF-1 в скелетных мышцах приве-

ла к значительному увеличению числа капилляров [38]. В то время как подходы к генной терапии, направленные на процесс и эффекты ангиогенеза, продолжают развиваться и изучаться, в настоящее время ведутся поиски более высоких уровней успеха в доклинических испытаниях, прежде чем начнется клиническое применение. Одним из наиболее заметных из оставшихся препятствий на пути генной терапии является способ доставки. Поиск наиболее эффективного вектора доставки продолжается.

Со списком литературы можно ознакомиться в редакции

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГИПОКСИИ-ИНДУЦИБЕЛЬНОМ ФАКТОРЕ-1 (HIF-1) КАК ВАЖНОГО ЗВЕНА В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ТКАНЕЙ

Сайфутдинова З.А

Гипоксия-индуцибельный фактор (HIF) -1 представляет собой димерный белковый комплекс, который играет важную роль в реакции организма на низкие концентрации кислорода или гипоксию. HIF-1 является одним из основных генов, участвующих в гомеостатическом процессе, который может увеличивать васкуляризацию в гипоксических областях, таких как локализованная ишемия и опухоли. Это фактор транскрипции для десятков генов-мишеней; HIF-1 также важен для иммунологических реакций и является важным физиологическим регулятором гомеостаза, васкуляризации и анаэробного метаболизма. Кроме того, HIF-1 все чаще изучается из-за его предполагаемого терапевтического потенциала. Поскольку он вызывает ангиогенез, усиление этого гена у пациентов с ишемией может способствовать пролиферации сосудов, необходимой для оксигенации. В обзоре рассматривается потенциал пути HIF-1 в терапевтическом вмешательстве для лечения таких заболеваний, как рак и ишемия.

Ключевые слова: гипоксия, ишемия, гипоксия-индуцибельный фактор, гомеостаз, анаэробный гликолиз, цикл Кребса.

