

УДК 616.152.21-032-036.4

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-93-106>

ФАКТОРЫ, ИНДУЦИРУЕМЫЕ ГИПОКСИЕЙ: ДЕТАЛИ СОЗДАЮТ «КАРТИНУ». ЧАСТЬ I. HIF-1

ИГНАТЕНКО Г.А.*, БОНДАРЕНКО Н.Н., ТУМАНОВА С.В., ИГНАТЕНКО Т.С., КАЛУГА А.А., ВАЛИГУН Я.С.

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, Россия

Резюме

В обзоре представлен сравнительный анализ научных данных о структурно-функциональных особенностях субъединиц (HIF-1 α и HIF-1 β) транскрипционного фактора, индуцируемого гипоксией-1 (HIF-1). Описаны различия основной регуляторной субъединицы HIF-1 α и конститутивно экспрессируемой субъединицы HIF-1 β , чувствительность к эндо- и экзогенным регуляторам их стабильности, внутриклеточное содержание в зависимости от обеспеченности клетки кислородом (условия нормоксии и гипоксии). При нормоксии внутриклеточное содержание HIF-1 α определяется кислородзависимыми и кислороднезависимыми механизмами. Кислородзависимая ферментная деградация HIF-1 α осуществляется путем PHD-зависимого гидроксирования, VHL-зависимого убиквитинирования и FIH-1-зависимого гидроксирования. Кислород-независимые пути регуляции пула HIF-1 α включают: 1) транскрипцию генов HIF-1 α (Notch и/или NF- κ B-зависимых, STAT3 и Sp1 цитокин-зависимых), 2) трансляцию мРНК (сар-зависимый или IRES-зависимую, а также цитокин-зависимую активацию пути PI-3K/AKT при действии факторов роста и вазоактивных гормонов), 3) белок-белковые взаимодействия, 4) различные механизмы посттрансляционной модификации. Изменения активности ферментов цикла Кребса и активные формы кислорода обеспечивают стабильность HIF-1 α посредством ингибирования активности PHD и снижения убиквитин-протеасомной деградации. PHD-не-

зависимыми посттрансляционными стабилизаторами HIF-1 α являются цитозольная редуктаза NQO1, сиртуин-2, простагландин E₂, рецептор активированной протеинкиназы C1, конкурирующий с белком теплового шока 90, Hdm2 человека (природный ингибитор p53), гликогенсинтазкиназа 3 β , а негативными модификаторами выступают ферменты – метилтрансфераза SET7/9, лизин-специфическая деметилаза-1, поло-подобная киназа 3, β -аррестин-2, казеинкиназа-1. В гипоксических условиях негидроксилированные субъединицы HIF-1 α , мигрируют в ядро, где гетеродимеризуются с HIF-1 β , гетеродимеры HIF-1 α/β связывают основную консенсусную последовательность 5'-(A/G)CGTG-3' внутри элемента реакции на гипоксию (HRE) генов-мишеней, рекрутируют коактиваторы (p300, модифицирующие гистоны, ферменты, считыватели гистонов, белки ремоделирования хроматина и белки-посредники для стимуляции транскрипции генов-мишеней с помощью РНК-полимеразы II), в результате образуется HIF-1, действующий как фактор транскрипции генов-мишеней, обеспечивающих метаболическое перепрограммирование с окислительного фосфорилирования на анаэробный гликолиз (гены, кодирующие переносчики глюкозы (GLUT1 и GLUT3), гены гликолитических ферментов гексокиназы 1 и 2 (HK1 и HK2), фосфоглицераткиназы 1), а также гены эритропоэтина, фактора роста эндотелия сосудов и его рецепторов FLT1 и FLK1, эндотелина 1 и ангиопоэтина 1, результатом чего является адаптация к гипоксии.

Для цитирования:

Игнатенко Г.А., Бондаренко Н.Н., Туманова С.В., Игнатенко Т.С., Калуга А.А., Валигун Я.С. Факторы, индуцируемые гипоксией: детали создают «картину». Часть I. HIF-1. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(3): 93-106. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-93-106>

*Корреспонденцию адресовать:

Игнатенко Григорий Анатольевич, 283003, Россия, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр-т Ильича, д.16, E-mail: rektor@dnmu.ru
© Игнатенко Г. А. и др.

Ключевые слова: фактор, индуцируемый гипоксией-1, регуляция стабильности HIF-1 α , тканевая гипоксия, внутриклеточное метаболическое перепрограммирование.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Собственные средства.

Список сокращений: АМФ – аденозинмонофосфат, АТФ – аденозинтрифосфат, мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота, АМПК – АМФ-активируемая протеинкиназа, С-TAD – С-концевой домен трансактивазии HIF-1, Fe²⁺

– ион железа, FIH-1 – фактор, ингибирующий HIF-1, GLUT1 – переносчик глюкозы 1, GLUT3 – переносчик глюкозы 3, HIF-1 α – фактор, индуцируемый гипоксией, 1 α , HIFs – суперсемейство транскрипционных факторов, индуцируемых гипоксией, HK1 – гексокиназа 1, HK2 – гексокиназа 2, HRE – элементы реакции на гипоксию, HSP90 – белок теплового шока 90, N-TAD – С-концевой домен трансактивазии, ODD – домен кислород-зависимой деградации, PHD – пролилгидроксилаза, pVHL – белок фон Хиппеля-Линдау, SIRT 2 – сиртуин 2, TGF- β 1 – трансформирующий фактор роста бета1, TNF- α – фактор некроза опухоли- α , VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

REVIEW ARTICLE

HYPOXIA-INDUCIBLE FACTORS: DETAILS CREATE A PICTURE. PART I. HIF-1

GRIGORIY A. IGNATENKO *, NADEZHDA N. BONDARENKO, SVETLANA V. TUMANOVA, TATYANA S. IGNATENKO, ALEXANDER A. KALUGA, YANINA S. VALIGUN

M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk People's Republic, Donetsk, Russian Federation

English ►

Abstract

The review presents a comparative analysis of scientific data on the structural and functional characteristics of subunits (HIF-1 α and HIF-1 β) of hypoxia-inducible transcription factor-1 (HIF-1). Differences between the main regulatory HIF-1 α subunit and the constitutively expressed HIF-1 β subunit, sensitivity to endo- and exogenous regulators of their stability, and intracellular content depending on the cell's oxygen supply state (normoxia and hypoxia conditions) are described. In normoxia, the intracellular content of HIF-1 α is determined by oxygen-dependent and oxygen-independent mechanisms. Oxygen-dependent enzymatic degradation of HIF-1 α occurs by PHD-dependent hydroxylation, VHL-dependent ubiquitination, and FIH-1-dependent hydroxylation. Oxygen-independent pathways of HIF-1 α pool regulation include: 1) HIF-1 α gene tran-

scription (Notch and/or NF- κ B-dependent, STAT3 and Sp1 cytokine-dependent), 2) mRNA translation (cap-dependent or IRES-dependent, as well as cytokine-dependent activation of the PI-3K/AKT pathway activation under the effect of growth factors and vasoactive hormones), 3) protein-protein interactions, 4) various mechanisms of post-translational modification. Changes in Krebs cycle enzyme activity and active oxygen forms confer HIF-1 α stability through PHD activity inhibition and reduction of ubiquitin-proteasome degradation. PHD-independent post-translational stabilizers of HIF-1 α are: cytosolic reductase NQO1, sirtuin-2, prostaglandin E2, activated protein kinase C1 receptor competing with heat shock protein 90, human Hdm2 (a natural inhibitor of p53), glycogen synthase kinase 3 β , and negative modifiers are enzymes - methyltransferase SET7/9, lysine-specific demethylase-1, sex-like kinase 3, β -arrestin-2, ca-

For citation:

Grigoriy A. Ignatenko, Nadezhda N. Bondarenko, Svetlana V. Tumanova, Tatyana S. Ignatenko, Alexander A. Kaluga, Yanina S. Valigun. Hypoxia-inducible factors: details create a picture. Part I. HIF-1. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(3): 93-106. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-93-106>

*Corresponding author:

Prof. Grigoriy A. Ignatenko, 16, Ilyich Avenue, Donetsk, Donetsk People's Republic, 283003, Russian Federation, E-mail: rektor@dnmu.ru
© Prof. Grigoriy A. Ignatenko, et al.

sein kinase-1. Under hypoxic conditions, non-hydroxylated HIF-1 α subunits migrate to the nucleus where they heterodimerize with HIF-1 β , HIF-1 α/β heterodimers bind the main 5'-(A/G)CGTG-3' consensus sequence within the hypoxia-reaction element (HRE) of the target genes, and recruit co-activators (p300, histone modifying enzymes, histone readers, chromatin remodeling proteins, and mediator proteins for target genes transcription enhancement with the aid of RNA polymerase II), resulting in the formation of HIF-1, acting as a transcription factor for the target genes providing metabolic reprogramming from oxidative phosphorylation to anaerobic glycolysis (genes encoding

glucose transporters (*GLUT1* and *GLUT3*), genes for glycolytic enzymes hexokinase 1 and 2 (*HK1* and *HK2*), phosphoglycerate kinase 1), as well as genes for erythropoietin, vascular endothelial growth factor and its receptors FLT1 and FLK1, endothelin 1 and angiotensin 1, resulting in adaptation to hypoxia.

Keywords: hypoxia inducible factor-1, regulation of HIF-1 α stability, tissue hypoxia, intracellular metabolic reprogramming

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

Введение

В основе жизнедеятельности каждой клетки организма (выполнение неспецифических и специфических функций) лежит внутриклеточный энергетический гомеостаз, который подчиняется первому закону термодинамики биологических систем и обеспечивается непрерывным чередованием управляемых биохимических процессов продукции (синтеза) и потребления (расщепления) аденозинтрифосфата (АТФ) для оптимального неравновесного термодинамического состояния [1]. Согласно принципам детерминизма, клеточное энергообразование и энерготраты происходят по определенным устойчивым схемам, что подразумевает автоматическое включение универсальной реакции на внешнее событие. Одним из таких «возмущающих» внешних событий является гипоксия – дефицит внутриклеточного O₂ для поддержания физиологических энергозависимых процессов, возникающий в результате повышенного потребления O₂ и/или снижения его поступления в ткани [2].

Закономерным видится возникновение при гипоксии неблагоприятных условий для протекания O₂-зависимых метаболических реакций - аэробного гликолиза, окислительного декарбоксилирования пирувата, цикла трикарбоновых кислот и окислительного фосфорилирования, что проявляется снижением энергообразования и запускает внутриклеточные реакции адаптационного характера. Универсальной адаптационной реакцией клеток на гипоксию является перестройка энергообразующей метаболической стратегии с преимущественно митохондриального дыхания на альтернативный цитоплазматический метабо-

лический путь – анаэробный гликолиз с целью сохранения определенного уровня АТФ и удовлетворения своих энергетических потребностей [3]. Это метаболическое переключение в ответ на гипоксию инициируется аллостерическим контролем гликолитических ферментов с помощью АТФ.

Когда в условиях гипоксии окислительное фосфорилирование ингибируется, вырабатывается малое количество молекул АТФ, при этом снижается соотношение аденозинтрифосфат/аденозинмонофосфат [АТФ]/[АМФ], характеризующего сопряженность энергопродуцирующих и энергопотребляющих внутриклеточных процессов [4]. Это уменьшение [АТФ]/[АМФ] снижает аллостерическое ингибирование АТФ на гликолитическом ферменте фосфофруктокиназе, в результате чего активированный фермент использует АТФ для производства фруктозо-1,6-бисфосфата - соединения, которое может легко расщепляться на фосфорилированные трехуглеродные фрагменты, из которых на последующих этапах извлекается энергия. Кроме того, в условиях гипоксии уменьшение [АТФ]/[АМФ] снижает аллостерическое ингибирование АТФ на пируваткиназе, что приводит к образованию пирувата из фосфоенолпирувата, при этом фруктозо-1,6-бисфосфат активирует пируваткиназу, чтобы способствовать полному прохождению через гликолитический путь. Таков стереотипный алгоритм адаптивных реакций эукариотической клетки, направленных на восстановление внутриклеточного пула АТФ при дефиците O₂ [3].

Вслед за аллостерической регуляцией гликолиза в условиях гипоксии имеет место изменение экспрессии генов и транскрипции бел-

ков (переносчиков глюкозы и гликолитических ферментов) с помощью метаболического переключателя - гипоксией индуцируемых факторов (HIFs, hypoxia-inducible factors) [5]. HIFs представляет собой суперсемейство транскрипционных факторов, активация которых является следствием снижения количества O_2 в клетках и выполняет главную роль в клеточных ответах на снижение доступности кислорода посредством экспрессии сотен генов, зависящих от гипоксии [6]. Эти гены участвуют в таких процессах, как ангиогенез, энергетический обмен, эритропоэз и выживание клеток, следовательно, способствуют кислородному гомеостазу в гипоксических тканях [7, 8].

Структура и свойства фактора, индуцируемого гипоксией-1 и его субъединиц

В 1995 г. G.L.Wang и G.L.Semenza [9] с помощью ионообменной диэтиламиноэтилцеллюлозы и ДНК-аффинной хроматографии очистили и идентифицировали гетеродимерный ДНК-связывающий белок (фактор транскрипции), состоящий из двух субъединиц: основной регуляторной субъединицы HIF-1 α (120 кДа) и конститутивно экспрессируемой субъединицы HIF-1 β (91-94 кДа). HIF-1 α называют также кислород-лабильной субъединицей, специфичной для ответа на гипоксию, которая гетеродимеризуется с субъединицей HIF-1 β (известной как ядерный транслокатор арилуглеводородного рецептора или ARNT, участвующий в клеточном ответе на токсины окружающей среды) с образованием фактора транскрипции HIF-1. Субъединица HIF-1 β нечувствительна к концентрации кислорода, и ее экспрессия в клетках не зависит от нормоксии или гипоксии [10]. Следует подчеркнуть, что во многих публикациях при обсуждении молекулярных механизмов действия HIF-1, состоящего из α - и β -субъединиц, исследователи часто отождествляют с ним α -субъединицу, которая опосредует большую часть эффектов HIF-1, хотя физиологические эффекты данных белков различны [11], а прикладное значение HIF-1 в реализации лечебного действия гипокситерапии – велико [12].

Кроме молекулярной массы, HIF-1 α и HIF-1 β отличаются своими свойствами. Так, белок HIF-1 β конститутивно активен, постоянно находится в ядре клеток и стабилен в отношении эндо- и экзогенных регуляторов, независимо от метаболического состояния клетки (аэробное или гипоксическое), тогда как цитоплазматиче-

ский белок HIF-1 α в нормоксических условиях быстро расщепляется и практически не выявляется, обнаруживается только в условиях гипоксии [13]. Период полужизни HIF-1 α в условиях физоксии составляет всего несколько минут. HIF-1 α содержит два трансактивационных домена, называемых N-TAD (N-концевой трансактивационный домен) и C-TAD (C-концевой трансактивационный домен), необходимые для активации генов-мишеней. Недавнее исследование показало, что при нормоксии C-TAD неактивен из-за гидроксирования специфического остатка аспарагина с помощью диоксигеназы FIH-1 (фактор, ингибирующий HIF), а N-TAD активен. Домен кислород-зависимой деградации (ODD) представляет собой высококонсервативный домен, контролирующей активность и стабильность HIF-1 α , поскольку он содержит ключевые остатки аспарагина (N) и пролина (P), предназначенные для гидроксирования в нормоксических условиях и перекрывает N-TAD [14].

Контроль экспрессии HIF-1 α может избирательно регулироваться на уровне транскрипции, трансляции и стабильности белка. В 1999 г. G.L.Semenza [15] показал, что экспрессия HIF-1 α и транскрипционная активность HIF-1 увеличиваются экспоненциально по мере снижения концентрации клеточного O_2 . По мере получения новых фактов сформировались две точки зрения относительно взаимозависимости данных двух факторов: 1) концентрация O_2 строго регулирует содержание белка HIF-1, 2) HIF-1 функционирует как главный регулятор гомеостаза O_2 .

У млекопитающих мРНК HIF-1 α и HIF-1 β обнаружены во всех тканях и типах клеток человека, что может свидетельствовать об универсальности и стереотипности реакций, обеспечиваемых HIF-1. Подтверждением данной гипотезы служит заключение В. А. Приходько и соавт. [16] о том, что нарушение доставки кислорода в клетку при гипоксии и уменьшение продукции энергии, приводящее к уменьшению уровня внутриклеточного АТФ ниже физиологической нормы и сопряженному подавлению энергозависимых процессов, проявляется мультисистемностью и полиорганностью ассоциированных с гипоксией функционально-метаболических нарушений. HIF-1, в свою очередь, регулирует транскрипцию многих генов, участвующих в клеточных и системных реакциях на гипоксию, включая дыхание, вазо-

дилатацию, анаэробный метаболизм, эритропоэз и ангиогенез.

In vitro в большинстве культур клеточных линий уровни мРНК HIF-1 α демонстрируют стационарную экспрессию независимо от напряжения кислорода в клетках и отсутствие ассоциации с гипоксией. В отличие от условий *in vitro*, уровни мРНК HIF-1 α *in vivo* значительно увеличиваются в ответ на гипоксию в органах с высоким уровнем потребления O₂: головном мозге, сердце, почках, легких и скелетных мышцах [17]. Тем не менее, и в других органах с менее выраженным окислительным фосфорилированием отмечается значимые уровни мРНК HIF-1 α при дефиците доставки O₂.

При тканевой нормоксии HIF-1 α конститутивно синтезируется и подвергается разрушению убиквитин-протеасомным путем (период полураспада <5 мин). Этот процесс опосредован кислородзависимым протеолизом HIF-1 α пролилгидроксилазами, специфическим связыванием pVHL (продукта гена-супрессора опухоли фон Хиппеля-Линдау) [18]. pVHL является частью мультибелкового комплекса, включающего элонгин В, элонгин С, Rbx1 и Cul2 и функционирующего как убиквитинлигаза E3, которая только в присутствии O₂ напрямую связывается с HIF-1 α и нацелена на ее полиубиквитинирование и протеасомозависимую деградацию [19].

Внутриклеточный O₂, не вовлеченный в окислительное фосфорилирование, выступает в роли ко-фактора семейства Fe²⁺ и 2-оксоглутарат-зависимых (2-OG) диоксигеназ, называемых ферментами домена пролилгидроксилазы – PHD1-3, и одиночной аспарагингидроксилазы, называемой фактором, ингибирующим HIF (FIH) [20]. Эти ферменты используют O₂ в качестве ко-субстрата, обеспечивающего молекулярную основу для кислородочувствительной функции, что определяет зависимость их активности от степени физоксии и гипоксии, а также позволило назвать их датчиками кислорода ввиду способности регулировать стабильность HIF-1 α соответственно уровня внутриклеточного O₂ [21]. Путем изотопных исследований установлено, что PHD и FIH1 включают в свои продукты два атома молекулярного кислорода – один атом кислорода используется при окислительном декарбокислировании 2-оксоглутарата (2OG) с образованием сукцината и CO₂, а другой встраивается непосредственно в окисленный аминокислотный остаток HIF-1 α .

Экспрессия мРНК ферментов PHD имеет тканеспецифические особенности, что принципиально важно для оценки содержания субъединиц HIF-1 α в различных клетках. Поскольку PHD нуждается в кислороде и 2-оксоглутарате в качестве субстратов, а Fe²⁺ и аскорбат в качестве кофакторов для их диоксигеназных эффектов на P402 и P564 HIF-1 α , генные продукты, влияющие на внутриклеточные уровни этих молекул, модулируют активность HIF-1 α в нормоксических условиях [22].

В условиях тканевой нормоксии семейство пролил-4-гидроксилаз (PHD1-4), в первую очередь PHD2 (известная также как EGLN1), гидроксилируют чувствительные к кислороду HIF-1 α , что дестабилизирует ее посттрансляционным образом [23]. Механизм дестабилизации HIF-1 α заключается в транс-4-гидроксилировании специфических остатков пролина в NH₂-концевом домене кислородзависимой деградации (NODD, Pro402 на HIF-1 α), в COOH-концевом домене деградации кислорода (CODD, Pro564 на HIF-1 α) и остатка аспарагина в С-концевом домене трансактивации (Asn-803). Модифицированные таким образом субъединицы HIF-1 α с фрагментами P402 / P564 и ацетиленовыми фрагментами K532 распознаются комплексом убиквитинлигазы E3 (белок фон Хиппеля-Линдау, pVHL) и метятся для убиквитинирования, протеасомной деградации и, как результат, сопровождаются снижением трансактивационной активности HIF-1 α [24]. Помимо убиквитинирования, pVHL может блокировать HIF, привлекая к нему белки-репрессоры, препятствующие последующей активации транскрипции генов-мишеней.

Иной кислородзависимый основной механизм негативной регуляции пути HIF-1 α при нормоксии заключается в контроле трансактивации HIF-1 α без участия pVHL. При этом кислородзависимое гидроксилирование остатка аспарагина (Asn 803) домена трансактивации С-TAD с помощью фактора, ингибирующего HIF-1 (FIH-1, аспаргинилгидроксилаза), приводит к его конформационным изменениям и блокирует последующее связывание с белками-коактиваторами транскрипции (CREB-связывающим белком и p300), отменяя последующую опосредованную HIF-1 транскрипцию гена [25]. Обращает внимание и способность FIH поддерживать свою активность при более низком напряжении O₂ за счет более высокого сродства к кислороду, чем PHD [26].

Таким образом, при нормоксии подавление активности HIF-1 осуществляется путем активации различных кислород-зависимых механизмов деградации HIF-1 α – опосредованных PHD-зависимым гидроксированием, VHL-зависимым убиквитинированием и FIH-1-зависимым гидроксированием [27].

Кислород-независимая регуляция активности HIF-1 α в условиях нормоксии

Накопленная в последнее десятилетие информация позволила установить многочисленные дополнительные, не зависящие от кислорода механизмы регуляции активности HIF-1 на уровне инициации транскрипции, инициации трансляции мРНК, образования гетеродимера, транслокации в ядро и трансактивации, белок-белкового взаимодействия [28, 29].

Важным этапом регуляции экспрессии HIF-1 α является инициация трансляции мРНК. Трансляция инициируется через сар-зависимый или IRES-зависимый механизм, а также используя PI3K/Akt путь [30]. Также было обнаружено, что Y-бокс-связывающие белки (YB-1) напрямую связываются с уникальной вторичной структурой 5'-нетранслируемой области мРНК HIF-1 α и усиливают инициацию ее трансляции [17].

Однако наибольшее влияние на активность HIF-1 оказывает посттрансляционная модификация белка HIF-1 α , которая может быть реализована различными путями (фосфорилирование, SUMOилирование, ацетилирование, метилирование, фосфорилирование, убиквитинирование и эпигенетическая модификация) и вызывать как позитивные, так и негативные эффекты.

Путь HIF-1 α может дополнительно модулироваться транскрипционными факторами, такими как NF- κ B, микроРНК (миРНК), длинными некодирующими РНК (LncRNA) и множественными посттрансляционными модификациями [31]. В условиях нормоксии IL-1 β активирует белок HIF-1 α и HIF-1-чувствительный ген фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) посредством пути, зависящего от ядерного фактора карра В (NF κ B). Опосредованная ИЛ-1 β индукция HIF-1 α использует посттранскрипционный механизм, антагонистичный VHL-зависимой деградации HIF-1 α , что приводит к повышению стабильности белка HIF-1 α . Опосредованная ИЛ-1 β экспрессия NF κ B-зависимой циклооксигеназы-2 служила положительным эффектором для индукции HIF-1 α ,

хотя простагландин E₂ (физиологический продукт циклооксигеназы-2), индуцировал белок HIF-1 α дозозависимым образом [32]. Цитокины (инсулин, инсулиноподобный фактор роста 1, фактор роста тромбоцитов, вазоактивные гормоны – ангиотензин II и тромбин) и онкоген v-Src приводят к активации пути PI-3K/AKT и, как результат, увеличению экспрессии гена HIF-1 α с последующей транскрипцией и созданием мРНК HIF-1 α , трансляцией и синтезом белков-субъединиц HIF-1 α в цитоплазме клетки [33]. TGF- β 1 повышает стабильность белка HIF-1 α путем ингибирования экспрессии пролилгидроксилазы 2 (PHD2). Кроме того, стабилизация HIF-1 α в присутствии передачи сигналов TGF- β 1, дефицита Fe²⁺, митохондриальной дисфункции и гипоксии позволяет активировать элемент ответа на гипоксию (HRE) [34]. HRE активирует гликолитические ферменты и лактатдегидрогеназу, чтобы поддерживать быстрое производство АТФ за счет превращения пирувата в лактат. В отношении роли фактора некроза опухоли- α (TNF- α) в стабилизации HIF-1 α до настоящего времени существуют противоречия [35]. С одной стороны, получены данные о транскрипционной индукции HIF-1 α с помощью TNF- α , который активирует NF- κ B посредством фосфорилирования ингибиторного κ B (I κ B), а затем связывается с консенсусным сайтом в промоторе HIF-1 α , тем самым повышая уровни мРНК HIF-1 α [36]. С другой стороны, не выявили изменений уровня мРНК при стабилизации HIF-1 α под влиянием TNF- α [2].

Другой тип регуляторного механизма стабильности HIF-1 α не изменяет статус гидроксирования и не связан с системой PHD-VHL. Получены данные, что молекулярный шаперон 90 кДа HSP90 и белковый рецептор для активированной С-киназы 1 конкурентно функционируют, регулируя стабильность HIF-1 α независимо от PHD-VHL способом. Поскольку HSP90 защищает HIF-1 α от PHD-VHL-независимой деградации, RACK1-опосредованная диссоциация HSP90 от домена Per-Arnt-Sim A (PAS-A) HIF-1 α и последующее рекрутирование комплекса убиквитинлигазы элонгин-В/С с HIF-1 α может дестабилизировать HIF-1 α [37].

Выявлен механизм, посредством которого активно регулируется гидроксирование двух остатков пролина, чтобы контролировать стабильность HIF-1 α без прямого ингибирования ферментативной активности PHD. NQO1, первоначально идентифицированный, как цитозо-

льная редуктаза, обладает способностью связываться с доменом ODD HIF-1 α и физически предотвращать взаимодействие HIF-1 α с PHD, что в итоге ингибирует опосредованную протеасомами деградацию HIF-1 α [38].

Механизмы, влияющие на стабильность HIF-1 α , напрямую модулируя его статус убиквитинирования, связаны с эффектами деубиквитинирующих ферментов, выступающих в роли потенциальных стабилизаторов HIF-1 α . Первым фактором, идентифицированным для HIF-1 α , была деубиквитиназа, взаимодействующая с фон-Гиппелем Линдау (VDU2), известная как убиквитин-специфическая протеаза 20 (USP20) [39]. Также были идентифицированы другие деубиквитинирующие ферменты, стабилизирующие HIF-1 α – убиквитин-специфическая протеаза 8, убиквитин карбокси-терминальная гидролаза-1 [40].

Независимые от кислорода негативные регуляторы включают рецептор активированной протеинкиназы C 1 (RACK1), который конкурирует с HSP90 за связывание с HIF-1 α , что способствует деградации последнего; с Hdm2 человека (природным ингибитором p53), который индуцирует протеасомную деградацию HIF-1 α посредством взаимодействия p53-HIF-1 α , а также механизмы, опосредованные p53 и гликогенсинтазкиназой 3 β [27]. Гидроксилирование HIF-аспарагинил препятствует связыванию коактиваторов p300/CBP с C-концевым активационным доменом и таким образом ингибирует активацию транскрипции, влияя на стабильность белка HIF-1 кислород-независимым способом.

Недавно было показано, что сиртуин 2 (SIRT 2), который первоначально был клонирован как изоформа семейства НАД⁺-зависимых протеиндеацетилаз, регулирующих клеточный метаболизм в ответ на стресс, дестабилизирует HIF-1 α , используя свою деацетилазную активность [41]. SIRT 2 напрямую взаимодействует с HIF-1 α , чтобы деацетилировать HIF-1 α на K709 и усилить взаимодействие HIF-1 α с PHD2. Было подтверждено, что избыточная экспрессия SIRT2 дестабилизирует HIF-1 α , стимулируя пролилгидроксилирование.

Еще одним негативным модулятором стабильности HIF-1 α является эволюционно консервативная серин/треонинкиназа (поло-подобная киназа 3, PLK3), которая, как известно, регулирует прохождение клеточного цикла через M-фазу [78, 79]. D.Xu и соавт. [42] сообщили,

что PLK3 физически взаимодействует с HIF-1 α в условиях гипоксии и фосфорилирует два остатка серина, S576 и S657, чтобы дестабилизировать HIF-1 α . Кроме того, обнаружение того, что одновременные мутации в сайтах фосфорилирования, нацеленных на пролил и PLK3 (P402A, P564A, S576A и S657A), еще больше повышают уровни HIF-1 α , убедительно свидетельствует о том, что PLK3 снижает стабильность HIF-1 α независимо от PHD образом.

Другие события фосфорилирования приводят к снижению стабильности или активности HIF-1 α . Накопленные данные показали, что фосфорилирование специфических остатков серина и треонина HIF-1 α , S551, T555 и S589, все из которых расположены в домене ODD, играет важную роль в PHD-VHL-независимой дестабилизации HIF-1 α . Негативная регуляция HIF-1 α при более длительных периодах гипоксии происходит при участии киназы гликогенсинтазы 3 β (GSK-3 β) – фактора, ответственного за фосфорилирование, так как ее сверхэкспрессия снижает пул HIF-1 α .

SUMOилирование HIF-1 α является еще одной посттрансляционной модификацией, которая влияет на стабильность данной субъединицы HIF-1; однако в настоящее время остается неясным, увеличивает ли SUMOилирование стабильность HIF-1 α или снижает ее.

Негативный регулятор сигнального пути рецептора, связанного с G-белком, β -аррестин2 (Arb2) при взаимодействии с HIF-1 α способствует его деградации, стимулируя убиквитин-опосредованную 26S протеасомную деградацию HIF-1 α путем рекрутирования PHD2 и pVHL [43].

Помимо основных модификаций, таких как фосфорилирование, SUMOилирование, убиквитинирование, описанных выше, метилирование также играет роль в модуляции стабильности HIF-1 α , которая не имеет отношения к PHD. Недавнее исследование показало, что HIF-1 α метилируется метилтрансферазой SET7/9 в положении K32, и лизин-специфической деметилазой-1, действующей при его деметилировании [44]. Метилирование K32 запускает убиквитин-опосредованный протеолиз HIF-1 α по PHD-VHL-независимому механизму.

Регуляция HIF-1 при тканевой гипоксии

Реакция эукариотических клеток на гипоксию характеризуется специфическими изменениями экспрессии большого числа генов, многие из которых прямо или косвенно регу-

лируются HIF-1. Механизмы активации HIF-1 в условиях тканевой нормоксии и гипоксии отличаются.

Важнейшим звеном патогенеза гипоксии являются активация процессов перекисного окисления липидов, увеличение продукции активных форм кислорода (АФК) и развитие оксидативного стресса [16]. Митохондриальные АФК являются физиологическим активатором АМР-активируемой протеинкиназы (АМРК), которая запускает зависимый от PGC-1 α антиоксидантный ответ, ограничивающий продукцию митохондриальных АФК. Очевидно, АМРК-PGC-1 α -зависимый контроль митохондриальных АФК может модулировать стабилизацию HIF-1 α , вызванную ингибированием PND в условиях гипоксии [45]. Окислительный стресс способствует инактивации PND2, а повышенный внутриклеточный уровень АФК при этом необходим для опосредованного H-gas V12 накопления HIF-1 α в ядре. Предполагают, что АФК способствуют стабильности HIF-1 α при гипоксии и нормоксии, хотя их роль в регуляции HIF-1 α все еще обсуждается [46].

Доказательства независимой от кислорода регуляции стабильности HIF-1 α *in vivo* были обнаружены в опухолях, несущих мутации сукцинатдегидрогеназы (SDH) и фумарагидратазы. Функциональные нарушения трех ключевых ферментов цикла трикарбоновых кислот сукцинатдегидрогеназы, фумаратдегидрогеназы и изоцитратдегидрогеназы (IDH3) в гипоксических условиях влияют на содержание промежуточного метаболита 2OG, и, как результат, ингибируется ферментативная активность PND и стабилизируется содержание HIF-1 α в цитоплазме клетки. Что касается IDH3, установлено, что ее абберрантная активация инактивирует активность PND за счет снижения внутриклеточных уровней 2-OG, что приводит к стабилизации уровня HIF-1 α . Различные метаболиты, например, фумарат и сукцинат, наоборот, ингибируют PND, нарушая регуляцию их ферментативной активности или вытесняя их за необходимые кофакторы, включая железо и аскорбат. Сукцинат действует как эндогенный сигнал опасности для стабилизации HIF-1 α , который, в свою очередь, специфически регулирует экспрессию генов IL-1 β и других HIF-1 α -зависимых генов, а также приводит к сукцинированию белка [47].

Сниженные концентрации молекулярного кислорода в клетке при гипоксии ингибиру-

ют гидроксирование HIF-1 α , ввиду чего негидроксилированные субъединицы избегают разрушения, стабилизируются, мигрируют в ядро, где гетеродимеризуются с HIF-1 β [94]. Гетеродимеры HIF-1 α/β связывают основную консенсусную последовательность 5'-(A/G)CGTG-3' внутри HRE генов-мишеней, рекрутируют коактиваторы, включая p300, и модифицирующие гистоны ферменты, считыватели гистонов, белки ремоделирования хроматина, и белки-посредники для стимуляции транскрипции генов-мишеней с помощью РНК-полимеразы II (Pol II) [14]. В результате образуется HIF-1, действующий как фактор транскрипции генов-мишеней [96].

Важно отметить, что HIF, по-видимому, предпочтительно связывает HRE в областях пермиссивного хроматина, которые проявляют гиперчувствительность к ДНКазе I, обогащение РНК-II, модификацию гистонов и базальную транскрипционную активность в нормоксических условиях [48]. Это может позволить белкам HIF вызывать быстрый транскрипционный ответ после их стабилизации гипоксией, а также может объяснить специфическую для определенного типа клеток активацию генов-мишеней HIF.

Обнаруженная изменчивость программы транскрипции HIF объясняется существованием различных механизмов стимуляции транскрипции – либо посредством кооперативного связывания ДНК, либо путем кооперативного рекрутирования коактиваторов, обладающих различной доступностью и/или активностью [49]. Результаты данного исследования показали, что сигнальный белок-посредник семейства STAT, обеспечивающий ответ клетки на сигналы с рецепторов интерлейкинов и факторов роста (STAT3) функционирует совместно с HIF-1A, рекрутируя РНК-полимеразу II (фермент, транскрибирующий ДНК) в гены-мишени HIF-1A, включая *VEGF*, *CA9* и *PGK1*. В нескольких сообщениях указывается, что HIF-1A также функционирует посредством партнерства с другими ДНК-связывающими белками, такими как белок типа спираль-петля-спираль, связывающийся с ДНК в виде димера (USF), транскрипционный фактор семейства цинковых пальцев (SP1) и активатор транскрипции ETS Like-1 (ELK), действующими на один и тот же энхансер. Также были выявлены профили экспрессии генов, зависящих от HIF, специфичных для различных типов клеток, что подчеркивает важный вклад других факторов транс-

крипции, действующих совместно с HIF [49].

HIF-1 регулирует гены-мишени, участвующие в регуляции снабжения и использования O_2 посредством метаболического перепрограммирования [50]. Чтобы координировать наиболее эффективное использование кислорода клеткой, HIFs напрямую активируют гены, занимающие центральное место в метаболической перестройке, которая смещает энергетическую зависимость от высокой потребности в кислороде к гликолизу. При этом внутриклеточная утилизация глюкозы и ее использование в синтезе липидов и нуклеотидов заменяется на использование глюкозы почти исключительно в анаэробный гликолиз для поддержки клеточной продукции АТФ [51]. HIF-1 также регулирует мишени, которые увеличивают распределение доступного кислорода, такие как EPO, VEGF и его рецепторы FLT1 и FLK1, а также эндотелина 1 и ангиопоэтина 1.

HIF-1 предпочтительно индуцирует гены, которые кодируют гликолитические ферменты, такие как фосфофруктокиназа (ПФК) и лактатдегидрогеназа А (LDHA), которые участвуют в регуляции рН, а также транспортер монокарбоксилата 4 (MCT4) и карбоангидраза 9 (CA-IX); и которые способствуют апоптозу, а также гены BCL2/аденовируса E1B 19kDa, взаимодействующий с белком 3 (BNIP3) и BCL2/аденовируса E1B 19kDa, взаимодействующий с белком 3 (BNIP3L/NIX) [3].

Гены-мишени HIF-1 участвуют во многих клеточных функциях, начиная от метаболической адаптации к недостатку кислорода и питательных веществ и заканчивая ангиогенезом, клеточной пролиферацией, аутофагией, апоптозом, адгезией, самообновлением, миграцией и выживанием [52]. Все вышеперечисленные процессы, очевидно, являются следствием метаболического программирования клетки, попавшей в условия гипоксии.

Роль HIF-1 в адаптации клеток к гипоксии

Транскрипционный ответ на гипоксию организован за счет активации пути HIFs, которые регулируют различные наборы генов-мишеней в зависимости от доступности кислорода и типа ткани, физиологические функции которых реализуются при различном диапазоне pO_2 (от 100 до 7 мм рт.ст.), что в %-ном отношении составляет 15-1% O_2 [14]. Данный факт нужно учитывать при трактовке выявленных фактов изменения окислительного гомеостаза, вызванных гипоксией [53].

В адаптивной регуляции метаболических, биоэнергетических и окислительно-восстановительных процессов в тканях млекопитающих, способствующих выживанию клеток в условиях гипоксии, главенствующую роль играет опосредованное HIF-1 перепрограммирование метаболизма глюкозы для уменьшения зависимости от O_2 -зависимого производства энергии, [54, 55], перенаправляя глюкозу от путей синтеза и позволяя клетке снизить потребление АТФ [51]. Ввиду полного расходования внутриклеточного молекулярного кислорода на митохондриальное окислительное фосфорилирование каталитическая активность PND и FIN ингибируется, что ограничивает гидроксирование субъединиц HIF- α и последующую деградацию HIF, тем самым активируя путь HIF. HIF-1-зависимое увеличение экспрессии гликолитических ферментов (гексокиназ 1 и 2 – HK1 и HK2, фосфоглицераткиназы 1 – PGK1), активация генов, кодирующих переносчики глюкозы (GLUT1 и GLUT3), и сдерживание функции митохондрий реализуют метаболическое перепрограммирование в гипоксических условиях [50].

Механизм реализации адаптационного ответа клетки на гипоксию, опосредованное молекулами цитоплазматического HIF-1 α , является также подавление окислительного фосфорилирование для дальнейшего усиления гликолитического потока. HIF-1 α также активирует лактатдегидрогеназу А (LDHA), которая превращает пируват, образующийся в результате гликолитического метаболизма, в лактат, регенерирует NAD^+ -кофактор для непрерывного снабжения гликолиза, и транспортер монокарбоксилата 4 (MCT4), который транспортирует лактат из клетки. Повышенное поглощение глюкозы и ее последующий метаболизм в условиях гипоксии помогают поддерживать выработку клеточного АТФ при одновременном снижении окислительного метаболизма – HIF-1 α может подавлять окислительное фосфорилирование в условиях гипоксии, уменьшая поступление метаболитов и ингибируя цикл трикарбоновых кислот посредством HIF-1 α -зависимой индукции пируватдегидрогеназной киназы 1 (PDK1) [56]. PDK1 фосфорилирует комплекс пируватдегидрогеназы, предотвращая превращение пирувата в ацетил-Ко-А, тем самым препятствуя инициации цикла трикарбоновых кислот. Вместе PDK1 и LDHA отводят пируват от цикла

трикарбоновых кислот, уменьшая выработку ацетил-Ко-А из пирувата и вместо этого увеличивая выработку лактата. Последний путем прямого связывания с каталитическим доменом PND2 и конкурентным образом с α -кетоглутаратом стабилизирует HIF-1 α [57].

HIF-1 α также регулирует способность клетки, подвергнутой гипоксии, к окислительному фосфорилированию посредством прямого изменения митохондриальной активности, индуцирует митохондриальную аутофагию в ответ на гипоксию, тем самым оказывая защитный эффект. Кроме того, HIF-1 α на уровне транскрипции запускает перестройку цитохром С-оксидазы, в результате чего расход кислорода и генерация АФК уменьшаются, а продукция АТФ увеличивается [41].

Более того, HIF-1 α -зависимое угнетение активности комплекса I, направленное на снижение потребления кислорода снижает эффективность дыхательной цепи транспорта электронов. В эксперименте при исследовании метаболизма клеток линии HeLa в условиях умеренной гипоксии был установлен индуцирующий эффект HIF-1 α на экспрессию NDUFA4L2 — специфического ингибитора комплекса I. Предположительно, действие этого белка направлено на снижение продукции АФК, стабилизацию мембранного потенциала покоя с целью избежать гибели клеток, вызванной окислительным стрессом [41]. Напротив, блокада транспорта электронов в дистальной электрон-транспортной цепи приводит к накоплению электронов в восходящем комплексе I, что способствует образованию АФК из комплекса I [58].

Заключение

Многочисленные литературные данные подтверждают, что достигнут значительный прогресс в понимании сложной регуляции HIF-1 в условиях физоксии и гипоксии, однако молекулярные HIF-1-зависимые механизмы регуляции физиологических и патофизиологических процессов требуют проведения дальнейших исследований и систематизации полученных данных. Очевидно, главная роль HIF-1 заключается в реализации универсальной внутриклеточной реакции на гипоксию — метаболическом перепрограммировании путем снижения мощности реакций окислительного фосфорилирования и обеспечения субстратами и ферментами анаэробного гликолиза. Биологический смысл данного процесса заключается в снижении затрат энергии АТФ и поддержании жизнедеятельности клетки на пониженном уровне во избежание ее гибели.

Глубокое понимание молекулярных механизмов посттрансляционных модификаций HIF-1 α , функциональных различий, возникающих из-за специализации субъединицы HIF-1 α , комбинированного использования партнеров по связыванию ДНК и вклада различных кофакторов в глобальную программу транскрипции HIF-1, индуцированную гипоксией, несомненно будет способствовать развитию представлений о биологической важности HIF-1, разработке способов управления активностью данного фактора, а также коррекции тканевого метаболизма и различных морфогенетических процессов, лечения заболеваний, связанных с формированием ткане- и органоспецифических гипоксических зон.

Литература:

1. Доброборский Б.С., Медрес Е.Е. О гомеостазе с позиции термодинамики биологических систем. *Инновационная наука*. 2020;6:28-30.
2. Malkov M.I., Lee C.T., Taylor C.T. Regulation of the Hypoxia-Inducible Factor (HIF) by Pro-Inflammatory Cytokines. *Cells*. 2021;10(9):2340. <https://doi.org/10.3390/cells10092340>
3. Kierans S.J., Taylor C.T. Regulation of glycolysis by the hypoxia-inducible factor (HIF): implications for cellular physiology. *J. Physiol*. 2021;599(1):23-37. <https://doi.org/10.1113/JP280572>
4. Мошкова А.Н., Ерлыкина Е.И., Хватова Е.М., Тежикова Н.П. Исходные характеристики содержания адениновых нуклеотидов в условиях острого кислородного голодания методами математического анализа. *Труды Нижегородского государственного технического университета им. П.Е. Алексеева*. 2015;108(1):274-281.
5. Catrina S.B., Zheng X. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in diabetes and its complications. *Diabetologia*. 2021;64(4):709-716. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05380-z>
6. Liu Z., Wu Z., Fan Y., Fang Y. An overview of biological research on hypoxia-inducible factors (HIFs). *Endokrynol. Pol.* 2020;71(5):432-440. <https://doi.org/10.5603/EP.a2020.0064>
7. Игнатенко Г.А., Дубовая А.В., Науменко Ю.В. Возможности применения нормобарической гипокситерапии в терапевтической и педиатрической практиках. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2022;67(6):46-53. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-6-46-53>
8. Kaelin W.G., Ratcliffe P.J. Oxygen sensing by metazoans: The central role of the HIF hydroxylase pathway. *Mol. Cell*. 2008;30:393-402. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2008.04.009>
9. Wang G.L., Semenza G.L. Purification and characterization of hypoxia-inducible factor 1. *J. Biol. Chem*. 1995;270:1230-1237. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.3.1230>
10. Huang X., Zhao L., Peng R. Hypoxia-Inducible Factor 1 and Mitochondria: An Intimate Connection. *Biomolecules*. 2023;13(1):50. <https://doi.org/10.3390/biom13010050>
11. 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. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-4-207-213>
12. Игнатенко Г.А., Денисова Е.М., Сергиенко Н.В. Гипокситерапия как перспективный метод повышения эффективности комплекс-

- ного лечения коморбидной патологии. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии*. 2021;6(4):73-80.
13. Wang G.L., Semenza G.L. General involvement of hypoxia-inducible factor 1 in transcriptional response to hypoxia. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1993b;90:4304-4308.
 14. Dengler V.L., Galbraith M., Espinosa J.M. Transcriptional Regulation by Hypoxia Inducible Factors. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2014;49(1):1-15. <https://doi.org/10.3109/10409238.2013.838205>
 15. Semenza G.L. Regulation of mammalian O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Annu Rev. Cell. Dev. Biol.* 1999;15:551-578. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.15.1.551>
 16. Приходько В.А., Селизарова Н.О., Оковитый С.В. Молекулярные механизмы развития гипоксии и адаптации к ней. Часть I. *Архив патологии*. 2021;83(2):52-61. <https://doi.org/10.17116/pa-20218302152>
 17. Barreca M.M., Zichittella C., Alessandro R., Conigliaro A. Hypoxia-Induced Non-Coding RNAs Controlling Cell Viability in Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(4):1857. <https://doi.org/10.3390/ijms22041857>
 18. Cockman M.E., Lippl K., Tian Y.M., Pegg H.B., Figg W.D. Jnr, Abboud M.I., Heilig R., Fischer R., Myllyharju J., Schofield C.J., Ratcliffe P.J. Lack of activity of recombinant HIF prolyl hydroxylases (PHDs) on reported non-HIF substrates. *Elife*. 2019;8:e46490. <https://doi.org/10.7554/eLife.46490>
 19. Strowitzki M.J., Cummins E.P., Taylor C.T. Protein Hydroxylation by Hypoxia-Inducible Factor (HIF) Hydroxylases: Unique or Ubiquitous? *Cells*. 2019;8:384. <https://doi.org/10.3390/cells8050384>
 20. Wang J., Zhao B., Che J., Shang P. Hypoxia Pathway in Osteoporosis: Laboratory Data for Clinical Prospects. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2023;20(4):3129. <https://doi.org/10.3390/ijerph20043129>
 21. Hirota K. HIF- α Prolyl Hydroxylase Inhibitors and Their Implications for Biomedicine: A Comprehensive Review. *Biomedicines*. 2021;9(5):468. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050468>
 22. Qian H., Zou Y., Tang Y., Gong Y., Qian Z., Wei G., Zhang Q. Proline hydroxylation at different sites in hypoxia-inducible factor 1 α modulates its interactions with the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2018;20(27):18756-18765. <https://doi.org/10.1039/c8cp01964a>
 23. Myllyharju J. Prolyl 4-hydroxylases, master regulators of the hypoxia response. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013;208(2):148-65. <https://doi.org/10.1111/apha.12096>
 24. Hashimoto T., Shibasaki F. Hypoxia-Inducible Factor as an Angiogenic Master Switch. *Front. Pediatr.* 2015;3:33. <https://doi.org/10.3389/fped.2015.00033>
 25. Leissing T.M., Hardy A.P., Chan H., Wang Y., Tumber A., Chowdhury R., Feng T., Coleman M.L., Cockman M.E., Kramer H.B., Berridge G., Fischer R., Kessler B.M., Ratcliffe P.J., Lu X., Schofield C.J. Factor inhibiting HIF can catalyze two asparaginyl hydroxylations in VNVN motifs of ankyrin fold proteins. *J. Biol. Chem.* 2022;298(6):102020. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.102020>
 26. Rani S., Roy S., Singh M., Kaithwas G. Regulation of Transactivation at C-TAD Domain of HIF-1 α by Factor-Inhibiting HIF-1 α (FIH-1): A Potential Target for Therapeutic Intervention in Cancer. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2022;2022:2407223. <https://doi.org/10.1155/2022/2407223>
 27. Koyasu S., Kobayashi M., Goto Y., Hiraoka M., Harada H. Regulatory mechanisms of hypoxia-inducible factor 1 activity: Two decades of knowledge. *Cancer Sci.* 2018;109(3):560-571. <https://doi.org/10.1111/cas.13483>
 28. Semenza G.L. A compendium of proteins that interact with HIF-1 α . *Exp. Cell. Res.* 2017;356(2):128-135. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.03.041>
 29. Mylonis I., Simos G., Paraskeva E. Hypoxia-Inducible Factors and the Regulation of Lipid Metabolism. *Cells*. 2019;8(3):214. <https://doi.org/10.3390/cells8030214>
 30. Zhang Z., Yao L., Yang J., Wang Z., Du G. PI3K/Akt and HIF-1 signaling pathway in hypoxia-ischemia (Review). *Mol. Med. Rep.* 2018;18(4):3547-3554. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9375>
 31. Albanese A., Daly L.A., Mennerich D., Kietzmann T., Sée V. The Role of Hypoxia-Inducible Factor Post-Translational Modifications in Regulating Its Localisation, Stability, and Activity. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:268. <https://doi.org/10.3390/ijms22010268>
 32. Wu C., Li X., Zhang D., Xu B., Hu W., Zheng X., Zhu D., Zhou Q., Jiang J., Wu C. IL-1 β -Mediated Up-Regulation of WT1D via miR-144-3p and Their Synergistic Effect with NF- κ B/COX-2/HIF-1 α Pathway on Cell Proliferation in LUAD. *Cell. Physiol. Biochem.* 2018;48(6):2493-2502. <https://doi.org/10.1159/000492687>
 33. Глазачев О.С., Крыжановская С.Ю. Перспективы применения методов адаптационной медицины в эру пандемии новой коронавирусной инфекции. *Вестник международной академии наук (русская секция)*. 2021;1:58-63.
 34. Wilson R.B., Archid R., Reymond M.A. Reprogramming of Mesothelial-Mesenchymal Transition in Chronic Peritoneal Diseases by Estrogen Receptor Modulation and TGF- β 1 Inhibition. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(11):4158. <https://doi.org/10.3390/ijms21114158>
 35. Yu H., Lin L., Zhang Z., Zhang H., Hu H. Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):209. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00312-6>
 36. Korbecki J., Simińska D., Gąsowska-Dobrowolska M., Listos J., Gutowska I., Chlubek D., Baranowska-Bosiacka I. Chronic and Cycling Hypoxia: Drivers of Cancer Chronic Inflammation through HIF-1 and NF- κ B Activation: A Review of the Molecular Mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(19):10701. <https://doi.org/10.3390/ijms221910701>
 37. Singh D., Arora R., Kaur P., Singh B., Mannan R., Arora S. Overexpression of hypoxia-inducible factor and metabolic pathways: possible targets of cancer. *Cell. Biosci.* 2017;7:62. <https://doi.org/10.1186/s13578-017-0190-2>
 38. Masoud G.N., Li W. HIF-1 α pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy. *Acta Pharm. Sin. B.* 2015;5(5):378-89. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.05.007>
 39. Ling S., Shan Q., Zhan Q., Ye Q., Liu P., Xu S., He X., Ma J., Xiang J., Jiang G., Wen X., Feng Z., Wu Y., Feng T., Xu L., Chen K., Zhang X., Wei R., Zhang C., Cen B., Xie H., Song P., Liu J., Zheng S., Xu X. USP22 promotes hypoxia-induced hepatocellular carcinoma stemness by a HIF1 α /USP22 positive feedback loop upon TP53 inactivation. *Gut*. 2020;69(7):1322-1334. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319616>
 40. Li X., Hattori A., Takahashi S., Goto Y., Harada H., Kakeya H. Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 promotes hypoxia-inducible factor 1-dependent tumor cell malignancy in spheroid models. *Cancer Sci.* 2020;111(1):239-252. <https://doi.org/10.1111/cas.14236>
 41. Baldea I., Teacoe I., Olteanu D.E., Vaida-Voievod C., Clichici A., Sirbu A., Filip G.A., Clichici S. Effects of different hypoxia degrees on endothelial cell cultures-Time course study. *Mech. Ageing Dev.* 2018;172:45-50. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2017.11.003>
 42. Xu D., Dai W., Li C. Polo-like kinase 3, hypoxic responses, and tumorigenesis. *Cell Cycle*. 2017;16(21):2032-2036. <https://doi.org/10.1080/15384101.2017.1373224>
 43. Bae W.Y., Choi J.S., Nam S., Jeong J.W. β -arrestin 2 stimulates degradation of HIF-1 α and modulates tumor progression of glioblastoma. *Cell Death Differ.* 2021;28(11):3092-3104. <https://doi.org/10.1038/s41418-021-00802-2>
 44. Kim Y., Nam H.J., Lee J., Park D.Y., Kim C., Yu Y.S., Kim D., Park S.W., Bhin J., Hwang D., Lee H., Koh G.Y., Baek S.H. Methylation-dependent regulation of HIF-1 α stability restricts retinal and tumour angiogenesis. *Nat. Commun.* 2016;7:10347. <https://doi.org/10.1038/ncomms10347>
 45. Rabinovitch R.C., Samborska B., Faubert B., Ma E.H., Gravel S.P., Andrzejewski S., Raissi T.C., Pause A., St-Pierre J., Jones R.G. AMPK Maintains Cellular Metabolic Homeostasis through Regulation of Mitochondrial Reactive Oxygen Species. *Cell. Rep.* 2017;21(1):1-9. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.09.026>
 46. Prabhakar N.R., Peng Y.J., Nanduri J. Hypoxia-inducible factors and obstructive sleep apnea. *J. Clin. Invest.* 2020;130(10):5042-5051. <https://doi.org/10.1172/JCI137560>
 47. Tannahill G.M., Curtis A.M., Adamik J., Palsson-McDermott E.M., McGettrick A.F., Goel G., Frezza C., Bernard N.J., Kelly B., Foley N.H., Zheng L., Gardet A., Tong Z., Jany S.S., Corr S.C., Haneke M., Caffrey B.E., Pierce K., Walmsley S., Beasley F.C., Cummins E., Nizet V., Whyte M., Taylor C.T., Lin H., Masters S.L., Gottlieb E., Kelly V.P., Clish C., Auron P.E., Xavier R.J., O'Neill L.A. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α . *Nature*. 2013;496(7444):238-242. <https://doi.org/10.1038/nature11986>
 48. Batie M., Frost J., Shakir D., Rocha S. Regulation of chromatin accessibility by hypoxia and HIF. *Biochem. J.* 2022;479(6):767-786. <https://doi.org/10.1042/BCJ20220008>

49. Yfantis A., Mylonis I., Chachami G., Nikolaidis M., Amoutzias G.D., Paraskeva E., Simos G. Transcriptional Response to Hypoxia: The Role of HIF-1-Associated Co-Regulators. *Cells*. 2023;12(5):798. <https://doi.org/10.3390/cells12050798>
50. Vanderhaeghen T., Vandewalle J., Libert C. Hypoxia-inducible factors in metabolic reprogramming during sepsis. *FEBS J*. 2020;287(8):1478-1495. <https://doi.org/10.1111/febs.15222>
51. Lum J.J., Bui T., Gruber M., Gordan J.D., DeBerardinis R.J., Covello K.L., Simon M.C., Thompson C.B. The transcription factor HIF-1 α plays a critical role in the growth factor-dependent regulation of both aerobic and anaerobic glycolysis. *Genes Dev*. 2007;21(9):1037-1049. <https://doi.org/10.1101/gad.1529107>
52. Lee P., Chandel N.S., Simon M.C. Cellular adaptation to hypoxia through hypoxia inducible factors and beyond. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2020;21(5):268-283. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0227-y>
53. Nascimento-Filho C.H.V., Glinos A.T., Jang Y., Goloni-Bertollo E.M., Castilho R.M., Squarize C.H. From Tissue Physoxia to Cancer Hypoxia, Cost-Effective Methods to Study Tissue-Specific O₂ Levels in Cellular Biology. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(10):5633. <https://doi.org/10.3390/ijms23105633>
54. Majmudar A.J., Wong W.J., Simon M.C. Hypoxia-inducible factors and the response to hypoxic stress. *Mol. Cell*. 2010;40(2):294-309. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.09.022>
55. Iacobini C., Vitale M., Pugliese G., Menini S. The "sweet" path to cancer: focus on cellular glucose metabolism. *Front. Oncol.* 2023;13:1202093. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1202093>
56. Wei X., Hou Y., Long M., Jiang L., Du Y. Molecular mechanisms underlying the role of hypoxia-inducible factor-1 α in metabolic reprogramming in renal fibrosis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;13:927329. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.927329>
57. Feng T., Zhao X., Gu P., Yang W., Wang C., Guo Q., Long Q., Liu Q., Cheng Y., Li J., Cheung C.K.Y., Wu D., Kong X., Xu Y., Ye D., Hua S., Loomes K., Xu A., Hui X. Adipocyte-derived lactate is a signalling metabolite that potentiates adipose macrophage inflammation via targeting PHD2. *Nat. Commun.* 2022;13(1):5208. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32871-3>
58. Chen Q, Lesnfsky EJ. Time to Target Mitochondrial Reactive Oxygen Species Generation from Complex I. *Function (Oxf)*. 2022;3(2):zqac010. <https://doi.org/10.1093/function/zqac010>

References:

1. Dobroborskiy BS, Medres EE. On homeostasis from the position of thermodynamics of biological systems. *Innovation science*. 2020;6:28-30. (In Russ).
2. Malkov MI, Lee CT, Taylor CT. Regulation of the Hypoxia-Inducible Factor (HIF) by Pro-Inflammatory Cytokines. *Cells*. 2021;10(9):2340. <https://doi.org/10.3390/cells10092340>
3. Kierans SJ, Taylor CT. Regulation of glycolysis by the hypoxia-inducible factor (HIF): implications for cellular physiology. *J Physiol*. 2021;599(1):23-37. <https://doi.org/10.1113/JP280572>
4. Moshkova AN, Erlykina EI, Khvatova EM, Tezhikova NP. Baseline characteristics of adenine nucleotides content in acute hypoxia by mathematical analysis methods. *Transactions of nizhni novgorod state technical university na RE Alexeev*. 2015;108(1):274-281. (In Russ).
5. Catrina SB, Zheng X. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in diabetes and its complications. *Diabetologia*. 2021;64(4):709-716. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05380-z>
6. Liu Z, Wu Z, Fan Y, Fang Y. An overview of biological research on hypoxia-inducible factors (HIFs). *Endokrynol Pol*. 2020;71(5):432-440. <https://doi.org/10.5603/EP.a2020.0064>
7. Ignatenko GA, Dubovaya AV, Naumenko YuV. Treatment potential of normobaric hypoxic therapy in therapeutic and pediatric practice. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2022; 67 (6): 46-53. (In Russ). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-6-46-53>
8. Kaelin WG, Ratcliffe PJ. Oxygen sensing by metazoans: The central role of the HIF hydroxylase pathway. *Mol Cell*. 2008;30:393-402. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2008.04.009>
9. Wang GL, Semenza GL. Purification and characterization of hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem*. 1995;270:1230-1237. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.3.1230>
10. Huang X, Zhao L, Peng R. Hypoxia-Inducible Factor 1 and Mitochondria: An Intimate Connection. *Biomolecules*. 2023;13(1):50. <https://doi.org/10.3390/biom13010050>
11. Titova ON, Kuzubova NA, Lebedeva ES. The role of the hypoxia signaling pathway in cellular adaptation to hypoxia. *Russian Medical Inquiry*. 2020;4(4):207-213. (In Russ). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-4-207-213>
12. Ignatenko GA, Denisova EM, Sergienko NV. Gipoksiterapiya kak perspektivnyj metod povysheniya effektivnosti kompleksnogo lecheniya komorbidnoj patologii. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2021;6(4):73-80. (In Russ).
13. Wang GL, Semenza GL. General involvement of hypoxia-inducible factor 1 in transcriptional response to hypoxia. *Proc Natl Acad Sci*. 1993b;90:4304-4308.
14. Dengler VL, Galbraith M, Espinosa JM. Transcriptional Regulation by Hypoxia Inducible Factors. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2014;49(1):1-15. <https://doi.org/10.3109/10409238.2013.838205>
15. Semenza GL. Regulation of mammalian O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 1999;15:551-578. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.15.1.551>
16. Prikhodko VA, Selizarova NO, Okovityi SV. Molecular mechanisms for hypoxia development and adaptation to it. Part I. *Arkhiv Patologii*. 2021;83(2):52-61. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/patol20218302152>
17. Barreca MM, Zichittella C, Alessandro R, Conigliaro A. Hypoxia-Induced Non-Coding RNAs Controlling Cell Viability in Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1857. <https://doi.org/10.3390/ijms22041857>
18. Cockman ME, Lippl K, Tian YM, Pegg HB, Figg WD Jr, Abboud MI, Heilig R, Fischer R, Myllyharju J, Schofield CJ, Ratcliffe PJ. Lack of activity of recombinant HIF prolyl hydroxylases (PHDs) on reported non-HIF substrates. *Elife*. 2019;8:e46490. <https://doi.org/10.7554/eLife.46490>
19. Strowitzki MJ, Cummins EP, Taylor CT. Protein Hydroxylation by Hypoxia-Inducible Factor (HIF) Hydroxylases: Unique or Ubiquitous? *Cells*. 2019;8:384. <https://doi.org/10.3390/cells8050384>
20. Wang J, Zhao B, Che J, Shang P. Hypoxia Pathway in Osteoporosis: Laboratory Data for Clinical Prospects. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(4):3129. <https://doi.org/10.3390/ijerph20043129>
21. Hirota K. HIF- α Prolyl Hydroxylase Inhibitors and Their Implications for Biomedicine: A Comprehensive Review. *Biomedicines*. 2021;9(5):468. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050468>
22. Qian H, Zou Y, Tang Y, Gong Y, Qian Z, Wei G, Zhang Q. Proline hydroxylation at different sites in hypoxia-inducible factor 1 α modulates its interactions with the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein. *Phys Chem Chem Phys*. 2018;20(27):18756-18765. <https://doi.org/10.1039/c8cp01964a>
23. Myllyharju J. Prolyl 4-hydroxylases, master regulators of the hypoxia response. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013;208(2):148-65. <https://doi.org/10.1111/apha.12096>
24. Hashimoto T, Shibasaki F. Hypoxia-Inducible Factor as an Angiogenic Master Switch. *Front Pediatr*. 2015;3:33. <https://doi.org/10.3389/fped.2015.00033>
25. Leissing TM, Hardy AP, Chan H, Wang Y, Tumber A, Chowdhury R, Feng T, Coleman ML, Cockman ME, Kramer HB, Berridge G, Fischer R, Kessler BM, Ratcliffe PJ, Lu X, Schofield CJ. Factor inhibiting HIF can catalyze two asparaginyl hydroxylations in VNVN motifs of ankyrin fold proteins. *J Biol Chem*. 2022;298(6):102020. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.102020>
26. Rani S, Roy S, Singh M, Kaithwas G. Regulation of Transactivation at C-TAD Domain of HIF-1 α by Factor-Inhibiting HIF-1 α (FIH-1): A Potential Target for Therapeutic Intervention in Cancer. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:2407223. <https://doi.org/10.1155/2022/2407223>
27. Leissing TM, Hardy AP, Chan H, Wang Y, Tumber A, Chowdhury R, Feng T, Coleman ML, Cockman ME, Kramer HB, Berridge G, Fischer R, Kessler BM, Ratcliffe PJ, Lu X, Schofield CJ. Regulatory mechanisms of hypoxia-inducible factor 1 activity: Two decades of knowledge. *Cancer Sci*. 2018;109(3):560-571. <https://doi.org/10.1111/cas.13483>
28. Semenza GL. A compendium of proteins that interact with HIF-

- 1alpha. *Exp Cell Res.* 2017;356(2):128-135. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.03.041>
29. Mylonis I, Simos G, Paraskeva E. Hypoxia-Inducible Factors and the Regulation of Lipid Metabolism. *Cells.* 2019;8(3):214. <https://doi.org/10.3390/cells8030214>
 30. Zhang Z, Yao L, Yang J, Wang Z, Du G. PI3K/Akt and HIF-1 signaling pathway in hypoxia-ischemia (Review). *Mol Med Rep.* 2018;18(4):3547-3554. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9375>
 31. Albanese A, Daly LA, Mennerich D, Kietzmann T, Sée V. The Role of Hypoxia-Inducible Factor Post-Translational Modifications in Regulating Its Localisation, Stability, and Activity. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:268. <https://doi.org/10.3390/ijms22010268>
 32. Wu C, Li X, Zhang D, Xu B, Hu W, Zheng X, Zhu D, Zhou Q, Jiang J, Wu C. IL-1 β -Mediated Up-Regulation of WT1D via miR-144-3p and Their Synergistic Effect with NF- κ B/COX-2/HIF-1 α Pathway on Cell Proliferation in LUAD. *Cell Physiol Biochem.* 2018;48(6):2493-2502. <https://doi.org/10.1159/000492687>
 33. Glazachev OS, Kryzhanovskaya SYU. Prospects for Adaptive Medicine Techniques in The Era of The New Coronavirus Pandemic. *Herald of the International Academy of Science. Russian Section.* 2021; 1:58-63. (In Russ).
 34. Wilson RB, Archid R, Reymond MA. Reprogramming of Mesothelial-Mesenchymal Transition in Chronic Peritoneal Diseases by Estrogen Receptor Modulation and TGF- β 1 Inhibition. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11):4158. <https://doi.org/10.3390/ijms21114158>
 35. Yu H, Lin L, Zhang Z, Zhang H, Hu H. Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):209. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00312-6>.
 36. Korbecki J, Simińska D, Gąssowska-Dobrowolska M, Listos J, Gutowska I, Chlubek D, Baranowska-Bosiacka I. Chronic and Cycling Hypoxia: Drivers of Cancer Chronic Inflammation through HIF-1 and NF- κ B Activation: A Review of the Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10701. <https://doi.org/10.3390/ijms221910701>
 37. Singh D, Arora R, Kaur P, Singh B, Mannan R, Arora S. Overexpression of hypoxia-inducible factor and metabolic pathways: possible targets of cancer. *Cell Biosci.* 2017;7:62. <https://doi.org/10.1186/s13578-017-0190-2>
 38. Masoud GN, Li W. HIF-1 α pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy. *Acta Pharm Sin B.* 2015;5(5):378-389. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.05.007>
 39. Ling S, Shan Q, Zhan Q, Ye Q, Liu P, Xu S, He X, Ma J, Xiang J, Jiang G, Wen X, Feng Z, Wu Y, Feng T, Xu L, Chen K, Zhang X, Wei R, Zhang C, Cen B, Xie H, Song P, Liu J, Zheng S, Xu X. USP22 promotes hypoxia-induced hepatocellular carcinoma stemness by a HIF1 α /USP22 positive feedback loop upon TP53 inactivation. *Gut.* 2020;69(7):1322-1334. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319616>
 40. Li X, Hattori A, Takahashi S, Goto Y, Harada H, Takeya H. Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 promotes hypoxia-inducible factor 1-dependent tumor cell malignancy in spheroid models. *Cancer Sci.* 2020;111(1):239-252. <https://doi.org/10.1111/cas.14236>
 41. Baldea I, Teacoe I, Olteanu DE, Vaida-Voievod C, Clichici A, Sirbu A, Filip GA, Clichici S. Effects of different hypoxia degrees on endothelial cell cultures-Time course study. *Mec. Ageing Dev.* 2018;172:45-50. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2017.11.003>
 42. Xu D, Dai W, Li C. Polo-like kinase 3, hypoxic responses, and tumorigenesis. *Cell Cycle.* 2017;16(21):2032-2036. <https://doi.org/10.1080/15384101.2017.1373224>
 43. Bae WY, Choi JS, Nam S, Jeong JW. β -arrestin 2 stimulates degradation of HIF-1 α and modulates tumor progression of glioblastoma. *Cell Death Differ.* 2021;28(11):3092-3104. <https://doi.org/10.1038/s41418-021-00802-2>
 44. Kim Y, Nam HJ, Lee J, Park DY, Kim C, Yu YS, Kim D, Park SW, Bhin J, Hwang D, Lee H, Koh GY, Baek SH. Methylation-dependent regulation of HIF-1 α stability restricts retinal and tumour angiogenesis. *Nat Commun.* 2016;7:10347. <https://doi.org/10.1038/ncomms10347>
 45. Rabinovitch RC, Samborska B, Faubert B, Ma EH, Gravel SP, Andrzejewski S, Raissi TC, Pause A, St-Pierre J, Jones RG. AMPK Maintains Cellular Metabolic Homeostasis through Regulation of Mitochondrial Reactive Oxygen Species. *Cell Rep.* 2017;21(1):1-9. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.09.026>
 46. Prabhakar NR, Peng YJ, Nanduri J. Hypoxia-inducible factors and obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 2020;130(10):5042-5051. <https://doi.org/10.1172/JCI137560>
 47. Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J, Palsson-McDermott EM, McGettrick AF, Goel G, Frezza C, Bernard NJ, Kelly B, Foley NH, Zheng L, Gardet A, Tong Z, Jany SS, Corr SC, Haneklaus M, Caffrey BE, Pierce K, Walmsley S, Beasley FC, Cummins E, Nizet V, Whyte M, Taylor CT, Lin H, Masters SL, Gottlieb E, Kelly VP, Clish C, Auron PE, Xavier RJ, O'Neill LA. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α . *Nature.* 2013;496(7444):238-242. <https://doi.org/10.1038/nature11986>
 48. Batie M, Frost J, Shakir D, Rocha S. Regulation of chromatin accessibility by hypoxia and HIF. *Biochem J.* 2022;479(6):767-786. <https://doi.org/10.1042/BCJ20220008>
 49. Yfantis A, Mylonis I, Chachami G, Nikolaidis M, Amoutzias GD, Paraskeva E, Simos G. Transcriptional Response to Hypoxia: The Role of HIF-1-Associated Co-Regulators. *Cells.* 2023;12(5):798. <https://doi.org/10.3390/cells12050798>
 50. Vanderhaeghen T, Vandewalle J, Libert C. Hypoxia-inducible factors in metabolic reprogramming during sepsis. *FEBS J.* 2020;287(8):1478-1495. <https://doi.org/10.1111/febs.15222>
 51. Lum JJ, Bui T, Gruber M, Gordan JD, DeBerardinis RJ, Covello KL, Simon MC, Thompson CB. The transcription factor HIF-1 α plays a critical role in the growth factor-dependent regulation of both aerobic and anaerobic glycolysis. *Genes Dev.* 2007;21(9):1037-1049. <https://doi.org/10.1101/gad.1529107>
 52. Lee P, Chandel NS, Simon MC. Cellular adaptation to hypoxia through hypoxia inducible factors and beyond. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21(5):268-283. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0227-y>
 53. Nascimento-Filho CHV, Glinos AT, Jang Y, Goloni-Bertollo EM, Castilho RM, Squarize CH. From Tissue Physioxia to Cancer Hypoxia, Cost-Effective Methods to Study Tissue-Specific O₂ Levels in Cellular Biology. *Int J Mol Sci.* 2022;23(10):5633. <https://doi.org/10.3390/ijms23105633>
 54. Majmundar AJ, Wong WJ, Simon MC. Hypoxia-inducible factors and the response to hypoxic stress. *Mol. Cell.* 2010;40(2):294-309. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.09.022>
 55. Iacobini C, Vitale M, Pugliese G, Menini S. The "sweet" path to cancer: focus on cellular glucose metabolism. *Front Oncol.* 2023;13:1202093. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1202093>
 56. Wei X, Hou Y, Long M, Jiang L, Du Y. Molecular mechanisms underlying the role of hypoxia-inducible factor-1 α in metabolic reprogramming in renal fibrosis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:927329. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.927329>
 57. Feng T, Zhao X, Gu P, Yang W, Wang C, Guo Q, Long Q, Liu Q, Cheng Y, Li J, Cheung CKY, Wu D, Kong X, Xu Y, Ye D, Hua S, Loomes K, Xu A, Hui X. Adipocyte-derived lactate is a signalling metabolite that potentiates adipose macrophage inflammation via targeting PHD2. *Nat Commun.* 2022;13(1):5208. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32871-3>
 58. Chen Q, Lesnefsky EJ. Time to Target Mitochondrial Reactive Oxygen Species Generation from Complex I. *Function (Oxf).* 2022;3(2):zqac010. <https://doi.org/10.1093/function/zqac010>.

Сведения об авторах

Игнатенко Григорий Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М.Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (283003, Россия, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр-т Ильича, д.16).

Authors

Prof. Grigoriy A. Ignatenko, MD, DSc, Professor, Head of the Department of internal diseases propaedeutics, M. Gorky Donetsk State Medical University (16, Ilyich Avenue, Donetsk, Donetsk People's Republic, 283003, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the review, wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0003-3611-1186

Вклад в статью: создание концепции обзора, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации.

ORCID: 0000-0003-3611-1186

Бондаренко Надежда Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой физиологии с лабораторией теоретической и прикладной нейрофизиологии им. акад. В.Н.Казакова, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М.Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (283003, Россия, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр-т Ильича, д.16).

Вклад в статью: написание статьи, подготовка окончательной версии для публикации.

ORCID: 0000-0001-7452-7006

Туманова Светлана Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней №2, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М.Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (283003, Россия, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр-т Ильича, д.16).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0009-0006-5316-9813

Игнатенко Татьяна Степановна, доктор медицинских наук профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М.Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (283003, Россия, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр-т Ильича, д.16).

Вклад в статью: написание и корректировка статьи.

ORCID: 0009-0001-2138-2277

Калуга Александр Александрович, ассистент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М.Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (283003, Россия, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр-т Ильича, д.16).

Вклад в статью: сбор источников литературы, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-1489-9382

Валигун Янина Сергеевна, ассистент кафедры трансплантологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М.Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (283003, Россия, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр-т Ильича, д.16).

Вклад в статью: сбор источников литературы, написание статьи.

ORCID: 0009-0009-4364-1995

Статья поступила: 06.08.2023 г.

Принята в печать: 30.08.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Prof. Nadezhda N. Bondarenko, MD, DSc, Professor, Head of the Academician V.N. Kazakov Department of Physiology with the Laboratory of Theoretical and Applied Neurophysiology, M. Gorky Donetsk State Medical University (16, Ilyich Avenue, Donetsk, Donetsk People's Republic, 283003, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript, prepared the final version for publication.

ORCID: 0000-0001-7452-7006

Dr. Svetlana V. Tumanova, MD, PhD, Associate Professor of the department of internal diseases №2, M. Gorky Donetsk State Medical University (16, Ilyich Avenue, Donetsk, Donetsk People's Republic, 283003, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0009-0006-5316-9813

Prof. Tatyana S. Ignatenko, MD, DSc, Professor of the Department of internal diseases propaedeutics, M. Gorky Donetsk State Medical University (16, Ilyich Avenue, Donetsk, Donetsk People's Republic, 283003, Russian Federation).

Contribution: wrote and corrected the manuscript.

ORCID: 0009-0001-2138-2277

Dr. Alexander A. Kaluga, Assistant of Professor, Professor A.I. Dyadyk the department therapy FIPE, M. Gorky Donetsk State Medical University (16, Ilyich Avenue, Donetsk, Donetsk People's Republic, 283003, Russian Federation).

Contribution: collected literature sources, wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-1489-9382

Dr. Yanina S. Valigun, Assistant of the Professor, Department of transplantology and clinical laboratory diagnostics, M. Gorky Donetsk State Medical University (16, Ilyich Avenue, Donetsk, Donetsk People's Republic, 283003, Russian Federation).

Contribution: collected literature sources, wrote the manuscript.

ORCID: 0009-0009-4364-1995

Received: 06.08.2023

Accepted: 30.08.2023

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.