

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Жукова А.Г.<sup>1,2</sup>, Казичка А.С.<sup>1</sup>, Сазонтова Т.Г.<sup>3</sup>, Михайлова Н.Н.<sup>1,2</sup>**ГИПОКСИЕЙ ИНДУЦИРУЕМЫЙ ФАКТОР (HIF): СТРУКТУРА, ФУНКЦИИ И ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ. ОБЗОР**<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк;<sup>2</sup>Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», 654041, Новокузнецк;<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», факультет фундаментальной медицины, 119991, Москва

**Введение.** В обзоре представлены данные о структуре и функциях фактора транскрипции, индуцируемого гипоксией – HIF. В современном мире человек постоянно подвергается воздействию вредных повреждающих факторов, ответная реакция организма на которые в зависимости от состояния адаптивных систем приводит либо к развитию заболеваний, либо к повышению резистентности. Важное значение в адаптации организма к повреждающим воздействиям принадлежит фактору транскрипции, индуцируемому гипоксией – HIF. Выявлено более 100 генов, активируемых HIF, поэтому опосредованно этот фактор транскрипции влияет на регуляцию гомеостаза железа, энергетического обмена, баланс про- и антиоксидантов в клетках, активацию ингибиторов апоптоза и образование новых сосудов.

**Структура HIF и его изоформы.** Приведены данные об изоформах HIF- $\alpha$  и органоспецифических особенностях распределения HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$  и HIF-3 $\alpha$ . Усиление экспрессии  $\alpha$ -субъединиц фактора транскрипции происходит в ответ на гипоксические воздействия как острые, так и адаптационные, психоэмоциональный стресс, при действии токсических производственно обусловленных факторов. При этом увеличение уровня изоформ HIF- $\alpha$  обеспечивает экспрессию генов, участвующих в реализации компенсаторно-приспособительных реакций к различным повреждающим воздействиям.

**Генетический полиморфизм HIF.** Приведены данные о полиморфизме гена *hif-1 $\alpha$*  и его ассоциации с различными заболеваниями. Показано, что наиболее изученными полиморфизмами являются *rs11549465 C > T* и *rs11549467 T > C*, выявленные в домене кислород-зависимой деградации последовательности ДНК гена *hif-1 $\alpha$* . Носители генотипа *C/T* обладают повышенной экспрессией фактора транскрипции HIF-1 $\alpha$ . Для полиморфизмов *rs11549465 C > T* и *rs11549467 T > C* показана ассоциация с риском развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда. Изучение полиморфизма гена *hif-1 $\alpha$*  может быть перспективным для диагностики и прогноза развития профессионально обусловленных заболеваний, а также разработки эффективных способов их коррекции и профилактики.

**Заключение.** Изучение изменения уровня HIF и его генетического полиморфизма позволит разрабатывать эффективные способы коррекции различных заболеваний, сопровождающихся развитием кислородной недостаточности.

**Ключевые слова:** гипоксией индуцируемый фактор; изоформы HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$ , HIF-3 $\alpha$ ; регуляция транскрипции; генетический полиморфизм; обзор.

**Для цитирования:** Жукова А.Г., Казичка А.С., Сазонтова Т.Г., Михайлова Н.Н. Гипоксией индуцируемый фактор (HIF): структура, функции и генетический полиморфизм. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(7): 723-728. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-7-723-728>

**Для корреспонденции:** Жукова Анна Геннадьевна, доктор биол. наук, зав. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ «НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк. E-mail: [nyura\\_g@mail.ru](mailto:nyura_g@mail.ru)

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования – Жукова А.Г., Сазонтова Т.Г.; сбор и обработка материала – Казичка А.С.; написание текста – Жукова А.Г.; редактирование – Михайлова Н.Н.; утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Поступила 21.02.2019

Принята к печати 27.05.19

Опубликована 08.2019

Zhukova A.G.<sup>1,2</sup>, Kazitskaya A.S.<sup>1</sup>, Sazontova T.G.<sup>3</sup>, Mikhailova N.N.<sup>1,2</sup>**HYPOXIA-INDUCIBLE FACTOR (HIF): STRUCTURE, FUNCTION AND GENETIC POLYMORPHISM**<sup>1</sup>Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation;<sup>2</sup>Novokuznetsk Institute (Branch Campus) of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation;<sup>3</sup>Lomonosov Moscow State University, 119991, Russian Federation

**Introduction.** The review presents data on the structure and functions of hypoxia-inducible transcription factor – HIF. In today's world, a person is constantly exposed to harmful damaging factors, the response of the body to which, depending on the state of adaptive systems leads either to the development of diseases or increase resistance. Important importance in the adaptation of the body to damaging effects belongs to the transcription factor, denoted as a hypoxia-inducible factor (HIF). There were identified more than 100 genes activated by HIF and therefore mediated by this transcription factor affecting the regulation of iron homeostasis, energy metabolism, the balance of Pro - and antioxidants in the cells, the activation of inhibitors of apoptosis and the formation of new blood vessels.

**The structure of HIF and its isoforms.** The data on isoforms of HIF- $\alpha$  and organ-specific features of the distribution of HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$ , and HIF-3 $\alpha$ . Increased expression of  $\alpha$ -subunits of transcription factor occurs in response to hypoxic effects, both acute and adaptive, psycho-emotional stress, under the action of toxic production-related fac-

tors. The increase in the level of HIF- $\alpha$  isoforms provides an expression of genes involved in the implementation of compensatory-adaptive responses to various harmful effects.

**Genetic polymorphism of the HIF.** The data on the HIF-1 $\alpha$  gene polymorphism and its association with various diseases are presented. It is shown that the most studied polymorphisms are rs11549465 C > T and rs11549467 T > C identified in the domain of oxygen-dependent degradation of the DNA sequence of the HIF-1 $\alpha$  gene. Carriers of the C/T genotype have increased expression of HIF-1 $\alpha$  transcription factor for rs11549465 C > T and rs11549467 T > C polymorphisms. Association with the risk of coronary heart disease and myocardial infarction is shown. The study of HIF-1 $\alpha$  gene polymorphism can be promising for the diagnosis and prognosis of occupationally caused diseases, as well as the development of effective ways of their correction and prevention.

**Key words:** hypoxia-inducible factor; HIF-1 $\alpha$ ; HIF-2 $\alpha$ ; HIF-3 $\alpha$  isoforms; transcription regulation; genetic polymorphism.

**For citation:** Zhukova A.G., Kazitskaya A.S., Sazontova T.G., Mikhailova N.N. Hypoxia-inducible factor (HIF): structure, function, and genetic polymorphism. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2019; 98(7): 723-728. (In Russ.). DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-7-723-728

**For correspondence:** Anna G. Zhukova, MD, Ph.D., DSci., head of the Laboratory of molecular-genetic and experimental researches, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation. E-mail: nyura\_g@mail.ru

#### Information about authors:

Zhukova A.G., <http://orcid.org/0000-0002-4797-7842>; Kazitskaya A.S., <http://orcid.org/0000-0001-8292-4810>

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

**Contribution:** The concept and design of the study – Zhukova A.G., Sazontova T.G.; Collection and processing of material – Kazitskaya A.S.; Writing the text – Zhukova A.G.; Editing – Mikhailov N.N.; Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all co-authors.

Received: 21 February 2019

Accepted: 27 May 2019

Published: August 2019

## Введение

В современном мире человек постоянно подвергается воздействию вредных повреждающих факторов, ответная реакция организма на которые в зависимости от состояния адаптивных систем приводит либо к развитию заболеваний, либо к повышению резистентности [1]. Важное значение в адаптационных процессах организма принадлежит факторам транскрипции, которые активируют гены, модулирующие многие клеточные функции. Экспрессия таких факторов транскрипции, как NF- $\kappa$ B [2], AP-1 [3, 4], HIF-1 $\alpha$ , HIF-3 $\alpha$  [5, 6, 7, 8], Nrf2 [9] в клетках живых организмов способствует индукции нескольких сотен генов и синтезу многочисленных белков с защитной функцией, обеспечивающих адаптацию и повышение резистентности организма в неблагоприятных условиях.

Интеграция различных факторов транскрипции и активируемых ими белков позволяет осуществлять реализацию клеточного ответа на получаемые сигналы [10, 11]. Всё это имеет прямое отношение к обнаруженному два десятилетия назад фактору транскрипции, индуцируемому гипоксическими состояниями – HIF (Hypoxia Inducible Factor). Открытый впервые как проявляющий свою активность именно при гипоксии, он в последнее время регистрируется и в ответ на индукцию свободнорадикальных процессов при других различных повреждающих воздействиях [12, 13, 14, 15].

В настоящее время известно более 100 генов, активируемых HIF, поэтому опосредованно этот фактор транскрипции влияет на регуляцию гомеостаза железа, энергетического обмена, баланс про- и антиоксидантов в клетках, активацию ингибиторов апоптоза и образование новых сосудов [5, 6, 13].

Сложность регуляции HIF, множественность генов-мишеней и наличие модуляторов его активности привели к накоплению противоречивых результатов о содержании и индукции этого фактора транскрипции в разных тканях в норме и при патологических состояниях [16, 17]. Так, к 2011 году было выявлено:

- не менее 30 белков, обеспечивающих работу HIF при различных состояниях;

- не менее 20 белков – модуляторов активности HIF;
- около 25 ингибиторов активности HIF.

Всё это привело к необходимости понимания механизмов поддержания равновесного соотношения в клетке активации и подавления синтеза HIF и HIF-зависимых генов, а также тщательного обоснования экзогенной регуляции этого фактора транскрипции.

## Структура HIF и его изоформы

Для различных животных, от насекомых до млекопитающих, характерна общая реакция на снижение уровня кислорода в клетках, которая выражается изменением регуляции транскрипции. Ответ на низкую концентрацию кислорода в крови и повышение уровня активных форм кислорода (АФК) опосредуется белком, известным как гипоксией индуцируемый фактор – HIF [5, 6, 8].

HIF представляет собой гетеродимерный редокс-чувствительный белок и состоит из двух субъединиц – HIF- $\alpha$  (73–120 kDa) и HIF- $\beta$  (или ARNT – Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator, 91–94 kDa). Оба белка достаточно консервативны: сходство последовательности HIF человека, мыши и крысы составляет приблизительно 90% [7, 8]. Обе субъединицы имеют сайт ядерной локализации (NLS) и мотив «спираль–петля–спираль» (bHLH), характерный для многих факторов транскрипции и отвечающий за олигомеризацию. Ещё одним общим мотивом для  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц является домен Per/ARNT/Sim (PAS-домен). Этот домен определяет принадлежность HIF к большому семейству димерных эукариотических факторов транскрипции и отвечает за димеризацию, связывание с ДНК и взаимодействие с РНК-полимеразой. Кроме этих доменов в  $\alpha$ -субъединице выделяют также два трансактивационных домена: N-terminal transactivation domain (N-TAD) и C-terminal transactivation domain (C-TAD). N-TAD необходим для генной специфичности, в то время как C-TAD способствует регуляции большинства HIF-зависимых генов [18].

Субъединица HIF- $\beta$  является конститутивным ядерным белком, уровень которого не зависит от концентрации кислорода в клетке. Показано, что HIF- $\beta$  имеет различных партнёров димеризации и в других системах генной ре-

гуляции. Так, HIF- $\beta$  образует гетеродимерный комплекс с рецептором ароматических углеводородов – AhR (Aryl Hydrocarbon Receptor). Этот комплекс способен связываться с последовательностями ДНК, называемыми XRE (Xenobiotic response element), и активировать экспрессию генов, продукты которых участвуют в биотрансформации чужеродных веществ, таких как *CYP1A1* и *CYP1A2* [19, 20, 21]. Имеется несколько точек пересечения и взаимосвязи между сигнальными путями AhR и HIF. Эти белки являются сенсорами воздействия окружающей среды на организм, осуществляющими свои функции через взаимодействие с общим белком-рецептором ARNT. В случае преобладания гипоксических сигналов происходит развитие клеточного ответа, преимущественно связанного с HIF, а при их ослаблении, но при наличии лигандов AhR, активируются сигнальные каскады AhR [19, 21]. Таким образом, формируется антагонистическое взаимодействие между этими сигнальными путями, то есть активен либо AhR, либо транскрипционный фактор HIF.

Являясь индуцибельной и кислород-чувствительной, субъединица HIF- $\alpha$  участвует в адаптации организма к гипоксии. Существуют 3 её изоформы, для которых характерны специфические свойства, – HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$  и HIF-3 $\alpha$  [8] (рис. 1). Гены изоформ субъединицы HIF $\alpha$  расположены на разных хромосомах:

*hif-1 $\alpha$*  – 14q21-24, *hif-2 $\alpha$*  – 2p16-21 и *hif-3 $\alpha$*  – 19q13.13-13.2 [7]. При этом локус HIF-3 $\alpha$  по структуре отличается от локусов HIF-1 $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$ . Так, ген *hif-3 $\alpha$*  состоит из 19 экзонов, в экзонах *1a*, *1b* и *1c* расположены три сайта альтернативного сплайсинга. В настоящее время показано, что для мРНК генов *hif-1 $\alpha$*  и *hif-3 $\alpha$*  характерны множественные варианты сплайсинга [22]. В процессе альтернативного сплайсинга мРНК, транскрибируемой с этих генов, образуются белки, имеющие разную длину и функции [23]. В результате основные различия между белковыми продуктами генов HIF-1 $\alpha$  и HIF-3 $\alpha$  заключены в N-TAD участке, точнее, в домене O<sub>2</sub>-зависимой деградации (ODD). Кроме этого, субъединица HIF-3 $\alpha$  не имеет C-TAD на C-конце, что делает её слабым транскрипционным фактором по сравнению с HIF-1 $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$ . В настоящее время обнаружено по 6 изоформ HIF-1 $\alpha$  и HIF-3 $\alpha$ , образующихся в результате альтернативного сплайсинга и регулирующих различные процессы в тканях [8]. Так, изоформа HIF-3 $\alpha$ 4, у которой отсутствуют домены ODD, N-TAD и C-TAD, является эндогенным ингибитором HIF-1 $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$ .

Имея схожие биохимические свойства, субъединицы HIF-1 $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$  контролируют различные биологические функции. Например, в процессе эмбриогенеза HIF-1 $\alpha$  участвует в образовании сосудов, а HIF-2 $\alpha$  регулирует синтез катехоламинов и нормальную работу эмбриональных и нервных стволовых клеток (за счёт активации генов, кодирующих транскрипционные факторы Oct-4, Nanog, Sox2)

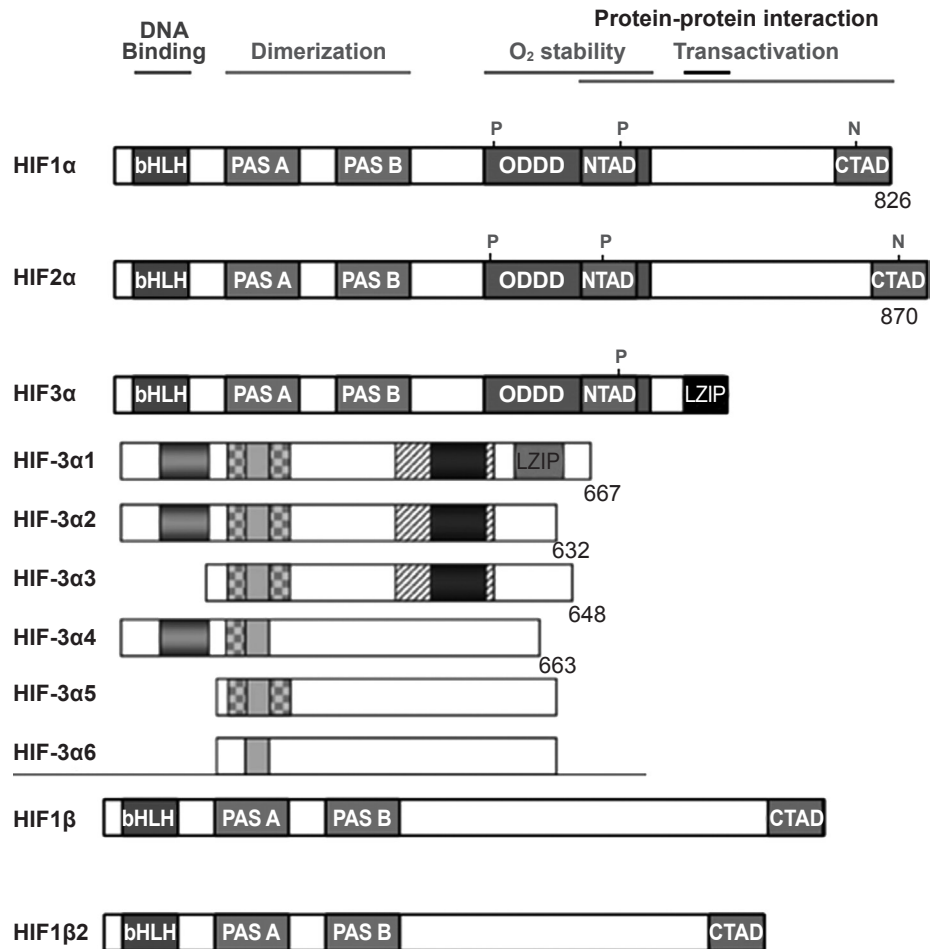


Рис. 1. Изоформы HIF- $\alpha$  и HIF- $\beta$  (по работам [7, 8, 24], в модификации авторов).

bHLH – мотив «спираль–петля–спираль»; PAS – Per/Arnt/Simdomain (PAS-домен); ODD – домен O<sub>2</sub>-зависимой деградации; N-TAD – N-terminal transactivation domain; C-TAD – C-terminal transactivation domain; LZIP – «лейциновая молния»

[22, 25]. Изоформа HIF-1 $\alpha$  обеспечивает активацию генов, регулирующих углеводный обмен, про- и антиоксидантный баланс, в то время как HIF-2 $\alpha$  контролирует синтез эритропоэтина в печени и основного транспортёра железа в тонком кишечнике.

Изоформы субъединицы HIF- $\alpha$  регулируют 5 групп генов [7, 8, 16]:

- 1) гены, которые активируются только HIF-1 $\alpha$  (например, гены ферментов гликолиза – фосфофруктокиназы, фосфоглицераткиназы и лактатдегидрогеназы);
- 2) гены, которые активируются только HIF-2 $\alpha$  (например, гены фактора роста TGF- $\alpha$  и эритропоэтина);
- 3) гены, которые активируются только HIF-3 $\alpha$  (например, гены *sqr1*, *zp3v2*, продукты которых участвуют в регуляции метаболизма и эмбрионального развития);
- 4) гены, регулируемые и HIF-1 $\alpha$ , и HIF-2 $\alpha$  (например, гены фактора роста *VEGF*, IL-6 и транспортёра глюкозы – *GLUT1*);
- 5) гены, которые регулируются и HIF-1 $\alpha$ , и HIF-3 $\alpha$  с одинаковой активностью (например, ген *redd-1* – regulated in development and DNA damage response 1, продукт которого участвует в стимуляции аутофагии в условиях гипоксии).

Выявлены тканеспецифические особенности экспрессии изоформ HIF при различных состояниях. Так, например, высокий уровень мРНК HIF при физиологической концентрации кислорода обнаружен в мозге

(кора, гиппокамп) и лёгких, причём в мозге высоко экспрессированы субъединицы HIF-1 $\alpha$  и HIF-1 $\beta$ , тогда как в лёгком только HIF-2 $\alpha$  [5, 13, 26, 27]. Самый низкий уровень мРНК субъединиц HIF-1 $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$  зарегистрирован в сердце и печени. Наибольший уровень мРНК для HIF-2 $\alpha$  показан в тканях, участвующих в системной доставке кислорода, – в лёгких, сердце и эндотелии сосудов. Изоформа HIF-3 $\alpha$  экспрессируется в большом количестве тканей: сердце, мозг, лёгкие, печень и др. [8, 28]. Показано, что её сплайс-форма IPAS/HIF-3 $\alpha$ 2 высоко экспрессирована в клетках Пуркинье мозжечка и роговичном эпителии, HIF-3 $\alpha$ 4 и HIF-3 $\alpha$ 7-варианты активны в большинстве тканей взрослого организма [7, 8].

Усиление экспрессии  $\alpha$ -субъединиц фактора транскрипции происходит в ответ на гипоксические воздействия как острые, так и адаптационные [13, 29, 30, 31, 32], психоэмоциональный стресс [26, 33], при действии токсических производственно обусловленных факторов [12, 14, 34, 35].

Показано, что синтез HIF в тканях является постоянным процессом и осуществляется с затратой энергии. При физиологической концентрации кислорода период полужизни этого фактора составляет не более 5 мин. Существуют различные механизмы регуляции уровня HIF в клетках. Так, стабилизация и активация HIF- $\alpha$  регулируется его посттрансляционной модификацией, которая включает гидроксилирование, ацетилирование, убиквитинирование и фосфорилирование [36].

В физиологических условиях содержание HIF-1 $\alpha$  в клетке минимально за счёт его протеасомной деградации (рис. 2, см. на 2-й стр. обложки). Важным регулятором этого процесса является белок von Hippel-Lindau (pVHL). Когда уровень кислорода находится в физиологических пределах, происходит гидроксилирование двух остатков пролина внутриклеточными ферментами пролил-гидролазами (PHD) (в HIF-1 $\alpha$  – Pro402 и 564, HIF-2 $\alpha$  и HIF-3 $\alpha$  Pro405 и 530) и ацетилирование остатка лизина (Lys530) в ODD HIF- $\alpha$ . Кроме того, происходит гидроксильное остатка аспарагина (в HIF-1 $\alpha$  – Asn-803, в HIF-2 $\alpha$  – Asn-851) в C-TAD, что приводит к подавлению транскрипционной активности HIF- $\alpha$ . Фермент, отвечающий за эту модификацию, называется ингибиторным фактором HIF- $\alpha$  (FIH-1) и является аспарагин-гидроксилазой. Показано, что FIH-1 блокирует связывание HIF- $\alpha$  с коактиватором транскрипции CBP/p300 (cAMP response element-binding protein binding protein). В гидроксильной форме HIF- $\alpha$  узнаётся pVHL и убиквитин-лигазой E3, в результате чего он становится мишенью для деградации 26S протеасомой [18, 37, 38, 39]. Недавно был открыт новый фактор, участвующий в регуляции стабильности HIF- $\alpha$  – Hypoxia-associated factor (HAF). Показано, что HAF способствует деградации HIF-1 $\alpha$  независимо от уровня кислорода в клетке и гидроксильного PHDs. И при нормоксии, и в условиях гипоксии между HAF и HIF-1 $\alpha$  в клетках происходит физическое взаимодействие. Удалось определить аминокислотные остатки, по которым взаимодействуют эти два белка – HAF<sup>654-800</sup> и HIF-1 $\alpha$ <sup>296-400</sup>. При этом гиперэкспрессия HAF в клетке усиливает деградацию HIF-1 $\alpha$ , тогда как снижение его уровня приводит к стабилизации HIF-1 $\alpha$ . Интересно, что снижение или гиперэкспрессия HAF не оказывает влияния на уровень HIF-2 $\alpha$  в клетке [40].

Гипоксия приводит к ингибированию PHD и FIH-1 и подавлению протеасомной деградации HIF- $\alpha$ , способствующих его стабилизации и транслокации в ядро. После этого HIF- $\alpha$  в ядре взаимодействует с субъединицей HIF-1 $\beta$  и коактиватором транскрипции CBP/p300.

CBP/p300 вступает во взаимосвязь с  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединицами HIF по C-TAD и рекрутирует дополнительные коактиваторы транскрипции – TIF2 (transcription intermediary factor-2), SRC-1 (steroid receptor coactivator-1) или Ref-1 (redox factor-1) [18, 22]. Этот транскрипционный комплекс связывается с консенсусной последовательностью 5'-(A/G)CGTG-3' элемента гипоксического ответа (HRE) на промоторе или энхансерном участке генов-мишеней HIF, экспрессия которых играет важную роль в регуляции метаболизма, ангиогенеза, пролиферации и выживании клеток в условиях гипоксического воздействия.

Таким образом, выделено несколько изоформ субъединицы HIF- $\alpha$ , выполняющих различные функции при физиологических состояниях и в ответе клеток, тканей и всего организма на гипоксию и другие повреждающие воздействия. Увеличение уровня изоформ HIF- $\alpha$  обеспечивает экспрессию генов, участвующих в реализации компенсаторно-приспособительных реакций к различным повреждающим воздействиям (см. рис. 2 на 2-й стр. обложки).

### Генетический полиморфизм HIF

Различия в экспрессии транскрипционного фактора HIF можно объяснить генетическим полиморфизмом, который не только определяет высокую резистентность к гипоксии, но и является причиной проявления многих заболеваний [17, 41, 42, 43]. К настоящему времени выявлено 34 однонуклеотидных полиморфизма в гене *hif-1 $\alpha$* , которые были протестированы на ассоциацию с 49 заболеваниями. Только 16 однонуклеотидных полиморфизмов показали значимые ассоциации с 40 различными заболеваниями, в том числе 6 полиморфизмов, ассоциированных с 14 типами рака [44].

Наиболее изученными полиморфизмами являются rs11549465 C > T и rs11549467 T > C, выявленные в домне кислород-зависимой деградации последовательности ДНК гена *hif-1 $\alpha$* . Эти полиморфизмы приводят к замене пролина на серин (Pro582Ser; C1772T) и аланина на треонин (Ala588Thr; A1790G) соответственно. Наличие полиморфизма C1772T (C > T) влияет на функционирование мРНК HIF-1 $\alpha$  [45, 46]. Носители генотипа C/T обладают повышенной экспрессией фактора транскрипции HIF-1 $\alpha$  [45, 47]. Недавними исследованиями для полиморфизмов rs11549465 C > T и rs11549467 T > C показана ассоциация с риском развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда [48].

В 3'-нетранслируемой области (3'-НТО) гена *hif-1 $\alpha$*  выявлен полиморфизм rs2057482 CT/TT, связанный с регуляцией активности мРНК HIF-1 $\alpha$  [43]. Эта область содержит два сайта связывания для малых некодирующих РНК (микроРНК) – микроРНК199 и микроРНК340 [49]. Изменение нуклеотидной последовательности в 3'-НТО приводит к изменению связывания микроРНК и регуляции экспрессии гена *hif-1 $\alpha$*  путём расщепления или репрессии трансляции РНК фактора транскрипции HIF-1 $\alpha$  [50]. Полиморфизм rs2057482 ассоциирован с риском развития метаболического синдрома, сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ишемической болезни сердца [48, 51].

Изучение полиморфизма гена *hif-1 $\alpha$*  может быть перспективным для диагностики и прогноза развития профессионально обусловленных заболеваний, а также разработки эффективных способов их коррекции и профилактики. Ранее было показано, что развитие таких профессионально обусловленных заболеваний, как флюороз и пылевая патология сопровождается гипоксией. При этом в эксперименте выявлено органоспецифическое изменение уровня транскрипционного фактора HIF-1 $\alpha$  и

внутриклеточных защитных белков семейства HSP в динамике развития флюороза [12, 52] и пневмокониоза [14], которое может быть обусловлено наличием полиморфизмов гена *hif-1a*.

## Заклучение

Таким образом, гипоксией индуцируемый фактор – HIF выполняет ключевую роль в развитии компенсаторного и адаптационного ответа клеток, тканей и органов на повреждающее воздействие. Изучение изменения уровня HIF и его генетического полиморфизма позволит разрабатывать эффективные способы коррекции различных заболеваний, сопровождающихся развитием кислородной недостаточности.

## Литература

(пп. 4–9, 11, 13–15, 18, 21, 22, 24, 25, 27–29, 31, 36–44, 47–51 см. References)

- Измаеров Н.Ф., Широков Ю.Г., Лебедева Н.В. Эпидемиологические исследования в медицине труда и промышленной экологии. *Атомная энергия*. 1994; 77 (6): 1-7.
- Октябрьский О.Н., Смирнова Г.В. Редокс-регуляция клеточных функций. *Биохимия*. 2007; 72(2): 158-74.
- Турпаев К.Т. Активные формы кислорода и регуляция экспрессии генов. *Биохимия*. 2002; 61(3): 339-52.
- Сазонтова Т.Г., Анчишкина Н.А., Жукова А.Г. и др. Роль активных форм кислорода и редокс-сигнализации при адаптации к изменению уровня кислорода. *Физиологичний журнал*. 2008; 54 (2): 12-29.
- Алехина Д.А., Жукова А.Г., Сазонтова Т.Г. Влияние малых доз неорганических соединений фтора на уровень свободнорадикального окисления и внутриклеточных защитных систем в сердце, лёгких и печени. *Технологии живых систем*. 2016; 13(6): 49-56.
- Жукова А.Г. Молекулярные механизмы адаптации к изменению уровня кислорода (Роль свободнорадикального окисления). Saarbrücken: Palmarium academic publishing; 2012.
- Новиков В.Е., Левченкова О.С. Гипоксией индуцируемый фактор (HIF-1 $\alpha$ ) как мишень фармакологического воздействия. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2013; 11(2): 8-16.
- Кощкин С.А., Толкунова Е.Н. Роль рецептора ароматических углеводородов в канцерогенезе и поддержании стволового компонента опухоли толстой кишки. *Цитология*. 2017; 59(12): 820-5.
- Поправка Е.С., Линькова Н.С., Трофимова С.В., Хавинсон В.Х. HIF-1 – маркер возрастных заболеваний, ассоциированных с гипоксией тканей. *Успехи современной биологии*. 2018; 138(3): 259-72. DOI: 10.7868/S0042132418030043.
- Жукова А.Г., Кизиченко Н.В., Горохова Л.Г. *Молекулярная биология: учебник с упражнениями и задачами*. Москва-Берлин: Директ-Медиа; 2018. DOI: 10.23681/488606.
- Баранова К.А., Рыбникова Е.А., Самойлов М.О. Динамика экспрессии HIF1 $\alpha$  в мозге крыс на разных этапах формирования экспериментального посттравматического стрессового расстройства и его коррекция умеренной гипоксией. *Нейрохимия*. 2017; 34(2): 137-45. DOI:10.7868/S1027813317020029.
- Сазонтова Т.Г., Глазачев О.С., Болотова А.В., Дудник Е.Н., Стряпко Н.В., Бедарева И.В. и др. Адаптация к гипоксии и гипероксии повышает физическую выносливость: роль активных форм кислорода и редокс-сигнализации. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2012; 98 (6): 793-807.
- Балыкин М.В., Сагидова С.А., Жарков А.С., Айзатулова Е.Д., Павлов Д.А., Антипов И.В. Влияние прерывистой гипобарической гипоксии на экспрессию HIF-1 $\alpha$  и морфофункциональные изменения в миокарде. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2017; (2): 125-34. DOI:10.23648/UMBJ.2017.26.6227.
- Белкина Л.М., Лакомкин В.Л., Жукова А.Г., Кириллина Т.Н., Сазонтова Т.Г., Капелько В.И. Устойчивость сердца к окислительному стрессу у крыс разных генетических линий. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2004; 138(9): 250-3.
- Жукова А.Г., Алехина Д.А., Сазонтова Т.Г., Прокопьев Ю.А., Горохова Л.Г., Стряпко Н.В. и др. Механизмы внутриклеточной защиты и активность свободнорадикального окисления в миокарде крыс в динамике хронической фтористой интоксикации. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013; 156(8): 190-4.
- Сазонтова Т.Г., Стряпко Н.В., Костин А.И., Вдовина И.Б., Бедарева И.В., Архипенко Ю.В. Эффект адаптации к изменению уровня кислорода, гипоксии и гипероксии на редокс-сигнализацию и физическую выносливость в условиях действия токсикантов в малых дозах. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина*. 2013; (2): 195-200.
- Ахметов И.И., Хакимуллина А.М., Любаева Е.В., Виноградова О.Л., Рогозкин В.А. Влияние полиморфизма гена HIF1A на мышечную деятельность человека. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2008; 146(9): 327-9.
- Жур К.В., Кундас Л.А., Бышнёв Н.И., Морозик П.М., Моссэ И.Б. Ген HIF1A как генетический маркер устойчивости к физическому нагрузкам. *Вестник Башкирского государственного аграрного университета*. 2013; (3): 58-60.
- Жукова А.Г., Горохова Л.Г., Киселева А.В., Сазонтова Т.Г., Михайлова Н.Н. Экспериментальное исследование действия низких концентраций фтора на уровень белков семейства HSP в тканях. *Гигиена и санитария*. 2018; 97(7): 604-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-7-604-608>.

## References

- Izmerov N.F., Shirokov Y.G., Lebedeva N.V. Epidemiologic research in occupational medicine and industrial ecology. *Atomnaya energiya*. 1994; 77(6): 1-7. (in Russian)
- Oktyabrsky O.N., Smirnova G.V. Redox regulation of cellular functions. *Biokhimiya*. 2007; 72(2): 158-74. (in Russian)
- Turpaev K.T. Reactive oxygen species and regulation of gene expression. *Biokhimiya*. 2002; 61(3): 339-52. (in Russian)
- Maulik N., Yoshida T., Das D.K. Regulation of cardiomyocyte apoptosis in ischemic reperfused mouse heart by glutathione peroxidase. *Mol. Cell Biochem*. 1999; 196: 13-21.
- Semenza G.L. HIF1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *J. Appl. Physiol*. 2000; 88: 1474-80.
- Semenza G.L. Signal transduction to hypoxia-factor 1. *Biochem. Pharmacol*. 2002; 64: 993-8.
- Yang S-Li, Wu C., Xiong Z-F, Fang X. Progress on hypoxia-inducible factor-3: Its structure, gen regulation and biological function (Review). *Molecular Medicine Reports*. 2015; 12: 2411-16. DOI: 10.3892/mmr.2015.3689.
- Ravenna L., Salvatori L., Russo M. HIF3 $\alpha$ : the little know. *FEBS Journal*. 2016; 283: 993-1003. DOI: 10.1111/febs.13572.
- Purdom-Dickinson S.E., Sheveleva E.V., Sun H., Chen Q.M. Translational control of Nrf2 protein in activation of antioxidant response by oxidants. *Mol. Pharmacol*. 2007; 72(4): 1074-81. DOI: 10.1124/mol.107.035360.
- Sazontova T.G., Anchishkina N.A., Zhukova A.G. et al. Reactive oxygen species and redox-signaling during adaptation to changes of oxygen level. *Fiziologichnyy zhurnal*. 2008; 54(2):18-32. (in Russian)
- Pugha C.W., Ratcliffe P.J. New horizons in hypoxia signaling pathways. *Experimental Cell Research*. 2017; 356: 116-21. DOI:10.1016/j.yexcr.2017.03.008.
- Alekhina D.A., Zhukova A.G., Sazontova T.G. Low dose of fluoride influences to free radical oxidation and intracellular protective systems in heart, lung and liver. *Tekhnologii zhivyykh sistem*. 2016; 13(6): 49-56. (in Russian)
- Zhukova A.G., Sazontova T.G. Hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ : function and biological role. *Hypoxia Medical Journal*. 2005; 13 (3-4): 34-41.
- Zakharenkov V.V., Mikhailova N.N., Zhdanova N.N. et al. Experimental study of the mechanisms of intracellular defense in cardiomyocytes associated with stages of anthracoilicosis development. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015; 159 (4): 431-5. DOI: 10.1007/s10517-015-2983-9.
- Ban J.J., Ruthenberg R.J., Cho K.W., Kim J.W. Regulation of obesity and resistance by hypoxia-inducible factors. *Hypoxia (Auckl)*. 2014; 2: 171-83. DOI:10.2147/HP.S68771.
- Zhukova A.G. *Molecular mechanisms of adaptation to changes in the level of oxygen (The role of free radical oxidation)*. [Molekulyarnyye mekhanizmy adaptatsii k izmeneniyu urovnya kisloroda (Rol' svobodnoradikal'nogo oksleniya)]. Saarbrücken: Palmarium academic publishing; 2012. (in Russian)
- Novikov V.Ye., Levchenkova O.S. Hypoxia-inducible factor as a pharmacological target. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2013; 11(2): 8-16. (in Russian)
- Semenza G.L. Hydroxylation of HIF-1: oxygen sensing at the molecular level. *Physiology (Bethesda)*. 2004; 19: 176-82. DOI: 10.1152/physiol.00001.2004.
- Koshkin S.A., Tolkunova E.N. Role of aryl hydrocarbon receptor in cancerogenesis and maintenance of cancer stem cells of colon cancer. *Tsitologiya*. 2017; 59(12): 820-5. (in Russian)
- Popravka E.S., Linkova N.S., Trofimova S.V., Khavinson V.Kh. HIF-1 is a marker of age-related diseases associated with tissue hypoxia. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2018; 138(3): 259-72. DOI: 10.7868/S0042132418030043. (in Russian)

21. Vorrink S.U., Domann F.E. Regulatory crosstalk and interference between the xenobiotic and hypoxia sensing pathways at the AhR-ARNT-HIF1 $\alpha$  signaling node. *Chem. Biol. Interact.* 2014; 218: 82-8. DOI: 10.1016/j.cbi.2014.05.001.
22. Prabhakar N.R., Semenza G.L. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. *Physiol Rev.* 2012; 92: 967-1003. DOI:10.1152/physrev.00030.2011.
23. Zhukova A.G., Kisichenko N.V., Gorokhova L.G. *Molecular biology: a textbook with exercises and problems. [Molekulyarnaya biologiya: uchebnik s uprazhneniyami i zadachami]*. Moscow-Berlin: Direkt-Media; 2018. DOI: 10.23681/488606. (in Russian)
24. Lee J.-W., Bae S.-H., Jeong J.-W., Kim S.H., Kim K.W. et al. Hypoxia-inducible factor (HIF-1)  $\alpha$ : its protein stability and biological functions. *Exp. Mol. Med.* 2004; 36(1): 1-12. DOI:10.1038/emmm.2004.1.
25. Forrestal C.E., Wright K.L., Hanley N.A., Oreffo R.O.C., Houghton F.D. Hypoxia inducible factors regulate pluripotency and proliferation in human embryonic stem cells cultured at reduced oxygen tensions. *Reproduction.* 2010; 139(1): 85-97. DOI:10.1530/REP-09-0300.
26. Baranova K.A., Rybnikova E.A., Samoilov M.O. The dynamics of HIF-1 $\alpha$  expression in the rat brain at different stages of experimental posttraumatic stress disorder and its correction with moderate hypoxia. *Nevrokhimiya.* 2017; 34(2): 137-45. DOI:10.7868/S1027813317020029. (in Russian)
27. Stroka D.M., Burkhardt T., Desbaillets I., Wenger R.H., Neil D.A.H., Bauer C. et al. HIF-1 is expressed in normoxic tissue and displays an organ-specific regulation under systemic hypoxia. *FASEB J.* 2001; 15(13): 2445-53. DOI:10.1096/fj.01-0125com.
28. Pasanen A., Heikkilä M., Rautavuoma K. et al. Hypoxia-inducible factor (HIF)-3 $\alpha$  is subject to extensive alternative splicing in human tissues and cancer cells and is regulated by HIF-1 but not HIF-2. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2010; 42(7): 1189-1200. DOI:10.1016/j.biocel.2010.04.008.
29. Sazontova T.G., Bolotova A.V., Bedareva I.V., Kostina N.V., Yurasov A.R., Arkhipenko Y.V. Hypoxia-inducible factor (HIF-1 $\alpha$ ), HSPs, antioxidant enzymes and membrane resistanceto ROS in endurance exercise performance after adaptive hypoxic preconditioning. In: Wang P., Kuo C.-H., Takeda N., Singal P.K., eds. *Adaptation Biology and Medicine*. New Delhi: Narosa Publishing House; 2011: 161-79.
30. Sazontova T.G., Glazachev O.S., Bolotova A.V., Dudnik E.N., Stryapko N.V., Bedareva I.V. et al. Adaptation to hypoxia and hyperoxia improves physical endurance: the role of reactive oxygen species and redox-signaling (Experimental and applied study). *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova.* 2012; 98(6): 793-807. (in Russian)
31. Chacaroun S., Borowik A., Morrison S.A., Baillieu S., Flore P., Doutreleau S. et al. Physiological responses to two hypoxic conditioning strategies in healthy subjects. *Front. Physiol.* 2017; 7:675. DOI: 10.3389/fphys.2016.00675.
32. Balykin M.V., Sagidova S.A., Zharkov A.S., Azyyatulova E.D., Pavlov D.A., Antipov I.V. Effect of intermittent hypobaric hypoxia on HIF-1 $\alpha$  expression and morphofunctional changes in the myocardium. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal.* 2017; (2): 125-34. DOI:10.23648/UMBJ.2017.26.6227. (in Russian)
33. Belkina L.M., Lakomkin V.L., Zhukova A.G., Kirillina T.N., Sazontova T.G., Kapelko V.I. Heart resistance to oxidative stress in rats of different genetic strains. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny.* 2004; 138(9): 250-3. (in Russian)
34. Zhukova A.G., Alekhina D.A., Sazontova T.G., Prokopyev Yu.A., Gorokhova L.G., Stryapko N.V. et al. The mechanisms of intracellular protection and the activity of free radical oxidation in the myocardium of rats in the dynamics of chronic fluoride intoxication. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny.* 2013; 156(8): 190-4. (in Russian)
35. Stryapko N.V., Sazontova T.G., Kostin A.I., Vdovina I.B., Bedareva I.V., Arkhipenko Y.V. Effect of adaptation to changes in the level of oxygen, hypoxia and hyperoxia on redox signaling and physical endurance under low dose intoxication. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya II. Meditsina.* 2013; (2): 195-200. (in Russian)
36. Ke Q., Costa M. Hypoxia-Inducible factor-1 (HIF-1). *Mol. Pharmacol.* 2006; 70(5): 1469-80. DOI: 10.1124/mol.106.027029.
37. Safran M., Kaelin Jr. W.G. HIF hydroxylation and the mammalian oxygen-sensing pathway. *J. Clin. Invest.* 2003; 111(6): 779-83. DOI: 10.1172/JCI18181.
38. Nakayama K., Gazdoui S., Abraham R., Pan Zh.-Q., Ronai Z. Hypoxia-induced assembly of prolyl hydroxylase PHD3 into complexes: implications for its activity and susceptibility for degradation by the E3 ligase Siah2. *Biochem. J.* 2007; 401(Pt 1): 217-26. DOI: 10.1042/BJ20061135.
39. Patten D.A., Laffleur V.N., Robitaille G.A., Chan D.A., Giaccia A.J., Richard D.E. Hypoxia-inducible factor-1 activation in nonhypoxic conditions: the essential role of mitochondrial-derived reactive oxygen species. *Mol. Biol. Cell.* 2010; 21(18): 3247-57. DOI: 10.1091/mbc.E10-01-0025.
40. Koh M.Y., Darnay B.G., Powis G. Hypoxia-associated factor, a novel E3-ubiquitin ligase, binds and ubiquitinates hypoxia-inducible factor 1  $\alpha$ , leading to its oxygen-independent degradation. *Mol. Cell. Biol.* 2008; 28(23): 7081-95. DOI: 10.1128/MCB.00773-08.
41. Formenti F., Constantin-Teodosiu D., Emmanuel Y., Cheeseman J., Dorrington K.L., Edwards L.M. et al. Regulation of human metabolism by hypoxia-inducible factor. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2010; 107(28): 12722-27. DOI: 10.1073/pnas.1002339107.
42. Liu B., Liu Q., Song Y., Li X., Wang Y., Wan S. et al. Polymorphisms of HIF1A gene are associated with prognosis of early stage non-small-cell lung cancer patients after surgery. *Med. Oncol.* 2014; 31(4): 877. DOI: 10.1007/s12032-014-0877-8.
43. Guo X., Li D., Chen Y., An J., Wang K., Xu Zh. et al. SNP rs2057482 in HIF1A gene predicts clinical outcome of aggressive hepatocellular carcinoma patients after surgery. *Sci. Rep.* 2015; 5: 11846. DOI: 10.1038/srep11846.
44. Gladek I., Ferdin J., Horvat S., Calin G.A., Kunej T. HIF1A gene polymorphisms and human diseases: graphical review of 97 association studies. *Genes Chromosomes and Cancer.* 2017; 56(6): 439-52. DOI:10.1002/gcc.22449.
45. Akhmetov I.I., Khakimullina A.M., Lyubaeva E.V., Vinogradova O.L., Rogozkin V.A. Effect of HIF1A gene polymorphism on human muscle activity. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny.* 2008; 146(9): 327-9. (in Russian)
46. Zhur K.V., Kundas L.A., Byshnev N.I., Marozik P., Mosse I. HIF1A gene as a genetic marker of athlete's resistance to exercises. *Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta.* 2013; (3): 58-60. (in Russian)
47. McPhee J.S., Perez-Schindler J., Degenes H., Tomlinson D., Hennis P., Baar K. et al. HIF1A P582S gene association with endurance training responses in young women. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2011; 111(9): 2339-47. DOI: 10.1007/s00421-011-1869-4.
48. Li Y., Wang S., Zhang D., Xu X., Yu B., Zhang Y. The association of functional polymorphisms in genes expressed in endothelial cells and smooth muscle cells with the myocardial infarction. *Hum. Genomics.* 2019; 13(1): 5. DOI:10.1186/s40246-018-0189-8.
49. Betel D., Wilson M., Gabow A., Marks D.S., Sander C. The microRNA.org resource: targets and expression. *Nucleic Acids Res.* 2008; 36: D149-53. DOI: 10.1093/nar/gkm995.
50. Bartel D.P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell.* 2004; 116(2): 281-97.
51. Lopez-Reyes A., Rodriguez-Perez J.M., Fernandez-Torres J., Martinez-Rodríguez N., Pérez-Hernández N., Fuentes-Gómez A.J. et al. The HIF1A rs2057482 polymorphism is associated with risk of developing premature coronary artery disease and with some metabolic and cardiovascular risk factors. The Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) Mexican Study. *Exp. Mol. Pathol.* 2014; 96(3): 405-10. DOI: 10.1016/j.yexmp.2014.04.010.
52. Zhukova A.G., Gorokhova L.G., Kiseleva A.V., Sazontova T.G., Mikhailova N.N. Experimental study of the impact of low fluorine concentrations on the tissue level of HSP family proteins. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian journal]*. 2018; 97(7): 604-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-7-604-608>. (in Russian)

К ст. А.Г. Жуковой и соавт.

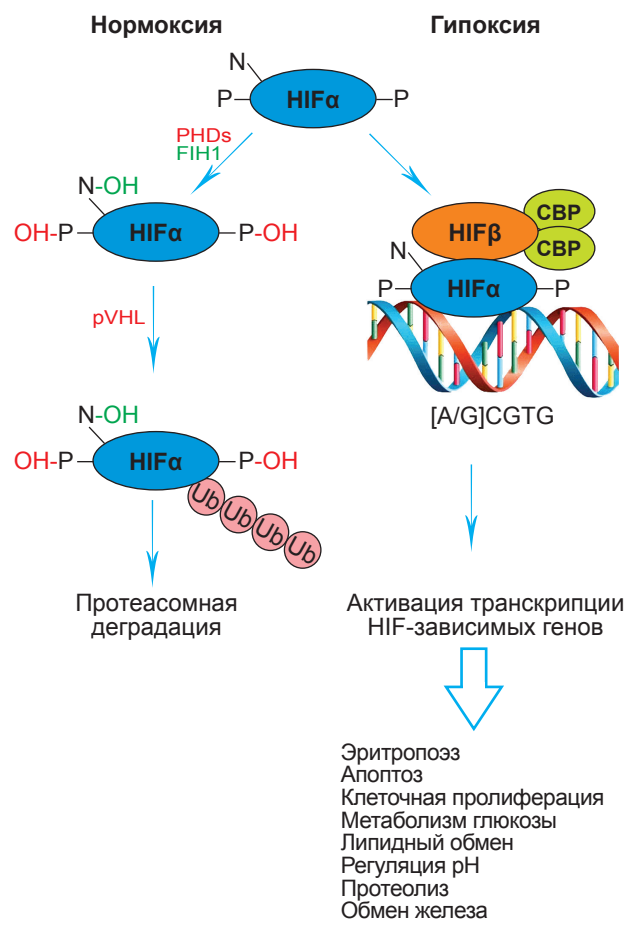


Рис. 2. Регуляция активности HIF- $\alpha$  при нормоксии и гипоксии (по работам [8, 13, 20], в модификации авторов).