

РОЛЬ HIF – ФАКТОРА, ИНДУЦИРУЕМОГО ГИПОКСИЕЙ, В МЕХАНИЗМАХ СТАРЕНИЯ

Обзор

© 2022 Д.Ш. Джалилова^{1*}, О.В. Макарова^{1,2}

¹ НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»,
117418 Москва, Россия; электронная почта: juliajal93@mail.ru

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
биологический факультет, 119234 Москва, Россия

Поступила в редакцию 26.07.2022

После доработки 17.08.2022

Принята к публикации 17.08.2022

Известно, что старение сопровождается снижением доставки кислорода ко всем органам и тканям и уменьшением в них его парциального давления, то есть развитием гипоксии. Недостаток кислорода активирует в клетках сигнальный путь индуцируемого гипоксией транскрипционного фактора HIF, который имеет три изоформы – HIF-1, HIF-2 и HIF-3. HIF регулирует экспрессию нескольких тысяч генов и является потенциальной мишенью для создания новых лекарственных средств для терапии многих заболеваний, в том числе, ассоциированных с возрастом. Организмы человека и лабораторных животных отличаются как по устойчивости к гипоксии, так и по уровням экспрессии HIF и зависимых от него генов, что может обуславливать предрасположенность к развитию воспалительных, опухолевых и сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время данные об изменениях уровня экспрессии HIF с возрастом противоречивы, что во многом связано с тем, что исследования, как правило, выполняются на разных возрастных группах, в разных гипоксических условиях, преимущественно *in vitro*, на разных типах клеток и модельных организмах. Кроме того, противоречивые данные об изменениях уровня экспрессии HIF с возрастом могут определяться, в том числе индивидуальной устойчивостью к гипоксии изучаемых организмов, что при проведении исследований не учитывается. Поэтому цель обзора – проанализировать представленные в литературе сведения о взаимосвязи механизмов старения, исходной устойчивости к гипоксии и изменении уровня экспрессии HIF с возрастом. В обзоре обобщены литературные данные о возрастных изменениях устойчивости к гипоксии и экспрессии фактора HIF, его роли в старении, которая связана с такими молекулярными путями, как IIS, сиртуины и mTOR. HIF-1 взаимодействует со многими компонентами IIS-пути, в частности с FOXO, активация которых снижает продукцию активных форм кислорода (АФК) и повышает устойчивость к гипоксии. В условиях недостатка кислорода FOXO активируется как по HIF-зависимому, так и по HIF-независимому путям, что способствует снижению уровня АФК. Показано, что активность HIF-1 регулируется всеми членами семейства сиртуинов, кроме SIRT5, в то время как механизмы взаимодействия сиртуинов с HIF-2 и HIF-3 изучены недостаточно. Выявлена взаимосвязь HIF с mTOR и его ингибитором – AMPK, однако точные механизмы в настоящее время не изучены. Понимание роли HIF и гипоксии в механизмах старения и развитии заболеваний, ассоциированных с возрастом, необходимо для разработки новых подходов к персонализированной терапии этих заболеваний и требует проведения дальнейших исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: устойчивость к гипоксии, механизмы старения, HIF, возраст.

DOI: 10.31857/S0320972522090081, **EDN:** BAXJHI

Принятые сокращения: АФК – активные формы кислорода; ЛПС – липополисахарид; СВО – системный воспалительный ответ; AMPK – AMP-активируемая протеинкиназа; EPO – эритропоэтин; F1H – фактор, ингибирующий HIF; FOXO – транскрипционные факторы Forkhead box O; GLUT – глюкозный транспортер; HIF – индуцируемый гипоксией фактор; HREs – отвечающие на гипоксию элементы; IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста-1; IIS – сигнальный путь инсулина/инсулиноподобного фактора роста; MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа; mTOR – мишень рапамицина у млекопитающих; NF-κB – ядерный фактор «каппа-би»; PHDs – пролилгидроксилазы; PI3K – фосфатидилинозитол-3 киназа; SIRT – сиртуины; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; VHL – E3-убиквитинлигазный комплекс фон Хиппеля–Линдау.

* Адресат для корреспонденции.

ВВЕДЕНИЕ

Гипоксия является одним из патогенетических факторов развития многих заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых, воспалительных, инфекционных и опухолевых [1, 2]. Клеточный ответ на недостаток кислорода реализуется через сигнальный путь индуцируемого гипоксией транскрипционного фактора HIF (Hypoxia-Inducible Factor), за открытие которого в 2019 г. была присуждена Нобелевская премия Греггу Семенза (Gregg Semenza), Питеру Рэтклиффу (Peter Ratcliffe) и Уильяму Кэлину (William Kaelin). HIF регулирует экспрессию более 1000 генов – глюкозных транспортеров, фактора роста эндотелия сосудов – *VEGF*, эритропоэтина и др. [1, 3]. HIF имеет три изоформы – HIF-1, HIF-2 и HIF-3, которые различаются по функциональной активности [2, 4–6]. В ответ на гипоксическое воздействие активация HIF-1 способствует адаптации организма и обуславливает индивидуальную устойчивость к недостатку кислорода [7]. Однако активация HIF-1 происходит не только в ответ на гипоксию, но и на продукцию активных форм кислорода (АФК), провоспалительных цитокинов и повышение активности фактора, регулирующего воспалительные процессы – NF-κB (Nuclear Factor-κB) [8, 9].

Старение – процесс постепенного угнетения основных функций организма, в том числе регенераторных и репродуктивных, вследствие чего организм становится менее приспособленным к условиям окружающей среды, теряет способность противостоять стрессам, болезням и травмам, что делает его гибель неизбежной [10]. Известно, что старение, с одной стороны, характеризуется снижением доставки кислорода ко всем органам и тканям, а также уменьшением в них его парциального давления, то есть развитием гипоксии. Одной из причин развития гипоксии при старении является снижение васкуляризации тканей, которое приводит к уменьшению диффузии кислорода к клеткам [11–13]. С другой стороны, старение сопровождается повышением уровня окислительного стресса и активацией провоспалительных реакций, что способствует развитию так называемого инфламэйджинга (inflammaging), т.е. воспаления, ассоциированного с возрастом [14]. Воспаление, в свою очередь, приводит к развитию связанных с возрастом заболеваний, таких как атеросклероз, болезни Альцгеймера и Паркинсона [14, 15].

Поскольку развитие гипоксии, а также повышение уровней АФК и провоспалительных цитокинов, наблюдающиеся при воспа-

лении, приводят к активации HIF-1, этот фактор играет одну из ключевых ролей в развитии возраст-ассоциированных заболеваний. HIF-1, влияющий на процессы ангиогенеза и развитие воспаления, взаимодействует со множеством молекулярных путей, контролирующих развитие возрастных изменений в организме, таких как сиртуины, компоненты сигнального пути инсулина/инсулиноподобного фактора роста IIS (Insulin and IGF-1 Signaling pathway) и серин/треониновая протеинкиназа mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих, Mammalian Target Of Rapamycin).

Известно, что устойчивость к гипоксии у людей и лабораторных животных варьирует и зависит от многих факторов, в том числе от возраста. Показано, что новорожденные организмы являются наиболее устойчивыми к гипоксии [16–19]. Однако данные об изменениях устойчивости к недостатку кислорода в другие периоды постнатального развития противоречивы. Организмы с разной устойчивостью к гипоксии характеризуются значительной индивидуальной вариабельностью уровня экспрессии HIF и зависимых от него генов [20–23].

Различия в исходном уровне экспрессии изоформ HIF и устойчивости к гипоксии, очевидно, могут определять предрасположенность к развитию возраст-зависимых заболеваний.

HIF

HIF-1 был впервые описан как фактор, регулирующий синтез эритропоэтина (Erythropoietin, EPO) в ответ на низкое содержание кислорода в крови. Он представляет собой гетеродимер, состоящий из конститутивно экспрессирующейся субъединицы HIF-1β (ARNT, Aryl Hydrocarbon Nuclear Receptor Translocator, ядерный транслокатор арильного углеводородного рецептора) и одной из регулируемых кислородом изоформ α-субъединиц – HIF-1α, HIF-2α или HIF-3α [1, 2, 4–6].

Все три изоформы α-субъединицы – HIF-1α, HIF-2α и HIF-3α, а также β-субъединица содержат на N-конце домены bHLH (Basic-Helix-Loop-Helix) и PAS (Per-Arnt-Sim), которые требуются для гетеродимеризации α- и β-субъединиц [2, 4–6]. Помимо этого, bHLH-домен димера HIF-α/β необходим для связывания консенсусной последовательности (G/ACGTG), содержащейся в отвечающих на гипоксию элементах – HREs (Hypoxia Response Elements), которые находятся в промотерах и/или энхансерах контролируемых HIF генов [3]. Все α-субъединицы также содержат C-концевые домены кис-

лород-зависимой деградации ODDD (Oxygen-Dependent Degradation Domain), посредством гидроксилирования которых обеспечивается регуляция активности HIF в зависимости от концентрации кислорода [5].

Домены транскрипционной активности С-TAD и N-TAD (Transcriptional Activity Domains), которые расположены на С-конце молекулы белка, обеспечивают взаимодействия HIF с коактиваторами транскрипции, такими как CBP/p300 [CREB (cAMP-Response Element-Binding Protein)-Binding Protein/p300] [4, 5].

Ген, кодирующий HIF-1 α , экспрессируется во всех клетках и тканях, в то время как, кодирующий HIF-2 α (EPAS, Endothelial PAS domain protein), – преимущественно в легких, хрящах и эндотелии сосудов. Следует отметить, что HIF-2 α имеет 48% аминокислот, идентичных HIF-1 α [2, 8]. Относительно недавно был описан HIF-3 α , который представлен множеством вариантов, наиболее изученным из которых является IPAS (Inhibitory PAS domain protein) [2, 6, 8]. Он является отрицательным регулятором активности субъединиц HIF-1 α и HIF-2 α , так как конкурирует с ними за HIF-1 β . Кроме того, некоторые варианты HIF-3 α димеризуются с HIF-1 α и HIF-2 α , что предотвращает их ДНК-связывающую способность [2, 5, 6].

Содержание субъединиц HIF- α регулируется главным образом на посттрансляционном уровне через зависимость от гидроксилирования протеасомную деградацию белка. В условиях нормоксии содержание синтезирующегося *de novo* цитоплазматического белка HIF- α определяется функциональной активностью пролилгидроксилаз и аспарагиновой гидроксилазы. Гидроксилазы – это 2-оксоглутарат и Fe(II)-зависимые диоксигеназы, активность которых полностью зависит от кислорода, и при его отсутствии она подавляется [1, 2, 4, 5, 8]. При достаточном содержании кислорода три пролилгидроксилазы – PHD1, PHD2 и PHD3 (Prolyl Hydroxylase Domain proteins, PHDs) – гидроксилируют пролиновые остатки (рис. 1), расположенные в домене кислород-зависимой деградации ODDD HIF- α [1, 2, 5, 8]. Все три пролилгидроксилазы могут гидроксилировать HIF-1 α , но PHD2 ингибирует преимущественно HIF-1 α , в то время как PHD1 и PHD3 – HIF-2 α [2, 5]. Гидроксилирование пролиновых остатков – ключевой механизм негативной регуляции активности субъединицы HIF- α , поскольку он способствует ее протеасомной деградации с помощью E3-убиквитин-лигазного комплекса Хиппеля–Линдау (Von Hippel–Lindau (VHL) E3 Ligase Complex) [1, 2, 4, 5, 8]. Таким образом, при нормоксии субъединица

HIF- α в большинстве тканей остается неактивной, и после образования она разрушается в течение 5 мин [4].

В условиях гипоксии содержание субстратов и коактиваторов гидроксилирования (O₂, Fe(II) и 2-оксоглутарата) снижается, что приводит к ослаблению гидроксилирования HIF- α пролилгидроксилазами. HIF- α накапливается в цитоплазме клеток и впоследствии транслоцируется в ядро, где димеризуется с субъединицей HIF- β (рис. 1). Димер HIF- α / β присоединяется к HREs, которые расположены в промотерах и/или энхансерах кислород-зависимых генов, вовлеченных в системную и клеточную адаптацию к гипоксии: глюкозных транспортеров (*GLUT1* и *GLUT4*), гликолитических ферментов (альдолазы, фосфофруктокиназы, пируваткиназы, гексокиназы 2, лактатдегидрогеназы и др.), ангиогенных и гемопоетических ростовых факторов (*VEGF* и эритропоэтина) [1, 3–5].

Особый член семейства гидроксилаз – фактор, ингибирующий HIF – FIH (Factor-Inhibiting HIF), обеспечивает еще один уровень регуляции функциональной активности HIF- α [1, 2, 4, 5]. FIH специфично гидроксилирует аспарагиновые остатки в С-TAD-домене транскрипционной активации HIF. В условиях нормоксии такая модификация предотвращает взаимодействие HIF- α с коактиваторами транскрипции CBP/p300. FIH имеет меньшую чувствительность к изменению содержания молекулярного кислорода по сравнению с пролилгидроксилазами. В условиях гипоксии FIH ингибируется, что обеспечивает функциональное взаимодействие HIF с коактиваторами и приводит к активации транскрипции зависимых генов [1, 2, 4, 5]. Таким образом, гидроксилирование регулирует функционирование HIF путем влияния на стабильность белка с помощью PHDs и транскрипцию зависимых генов – с помощью FIH (рис. 1).

Стабилизация белка HIF- α может наблюдаться и в условиях нормоксии, что обусловлено чувствительностью пролилгидроксилаз не только к изменению содержания кислорода, но и концентраций АФК, железа, аскорбата и промежуточных продуктов цикла Кребса [4, 8, 24]. Существует множество доказательств того, что генерируемые митохондриями АФК оказывают негативное влияние на активность пролилгидроксилаз. Высокие уровни АФК воздействуют на каталитический домен PHD2, что приводит к снижению ее активности, а также могут индуцировать специфические посттрансляционные модификации, которые ингибируют PHD2. Таким образом, АФК являются фактором

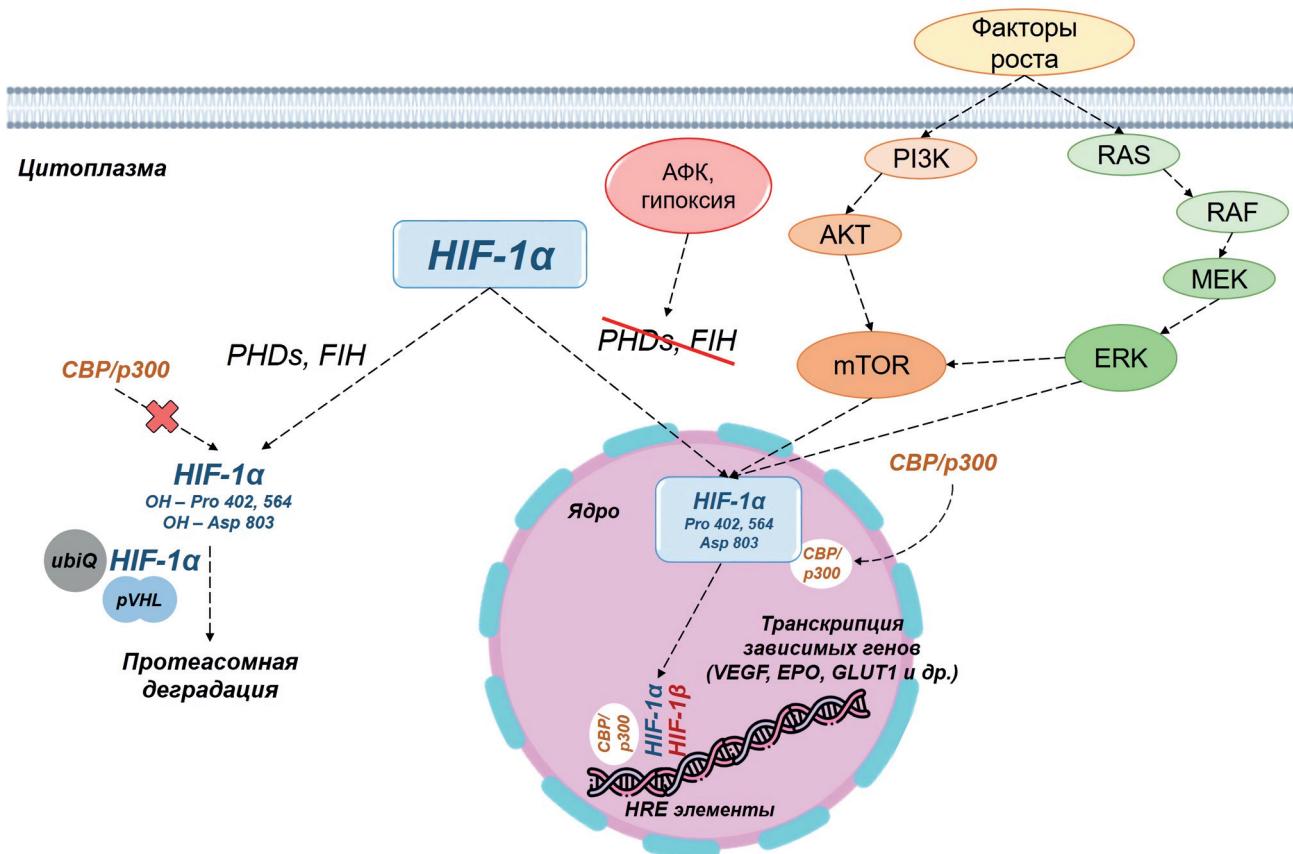


Рис. 1. Регуляция активности HIF-1. В условиях нормоксии субъединица HIF-1 α ингибируется гидроксилазами (PHDs, FIH) и разрушается в протеасоме. В условиях гипоксии или под воздействием активации сигнальных путей PI3K и MAPK субъединица HIF-1 α транслируется в ядро, димеризуется с HIF-1 β и активирует транскрипцию зависимых генов

стабилизации субъединицы HIF-1 α , что в конечном итоге приводит к связыванию HIF-1 с ДНК и активации экспрессии зависимых генов [4, 8].

Кроме того, белок HIF-1 стабилизируется в реакциях, контролируемых такими сигнальными системами (рис. 1), как MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase – активируется на сигналы, способствующие пролиферации) и PI3K (фосфатидилинозитол-3 киназа – регуляторный белок, находящийся на пересечении сигнальных путей и контролирующий ключевые функции клетки, такие как апоптоз и пролиферация) [25–28].

Повышение экспрессии мРНК и стабилизация белка HIF- α наблюдаются в патологии, в частности, при воспалении и развитии опухолей. Описаны механизмы транскрипционной и трансляционной регуляции, включающие соответственно ядерный фактор «каппа-би» NF- κ B [9, 28, 29], регулирующий воспалительные процессы, и мишень рапамицина у млекопитающих – mTOR, контролирующей анаболические процессы в клетках [27, 30].

Таким образом, при недостаточном содержании кислорода в организме активируется фактор HIF, который способствует транскрипции адаптивных генов, таких как *EPO*, *VEGF*, глюкозные переносчики и др. Гипоксическая активация субъединиц HIF- α опосредуется гидроксилазами, ингибирование которых при недостаточном содержании кислорода препятствует разрушению HIF- α в протеасоме. Однако активация HIF может наблюдаться и в условиях нормоксии, так как на него оказывают воздействие компоненты сигнальных путей, регулирующих клеточные процессы и воспаление, в том числе MAPK, PI3K и NF- κ B.

ВОЗРАСТНЫЕ РАЗЛИЧИЯ УСТОЙЧИВОСТИ К ГИПОКСИИ

В литературе представлено множество данных о существовании различий у людей и лабораторных животных по устойчивости к гипоксии [7, 20, 31–36]. Кроме того, показано, что организмы с разной устойчивостью к недостатку

кислорода характеризуются значительной индивидуальной вариабельностью уровней экспрессии HIF-1 и зависимых от него генов [20–23]. Среди половозрелых лабораторных животных можно выделить высокоустойчивых и низкоустойчивых к гипоксии. При этом, по данным литературы и по результатам собственных исследований, у низкоустойчивых к гипоксии крыс экспрессия мРНК и содержание белка HIF-1 в разных органах в условиях нормоксии выше по сравнению с высокоустойчивыми [20, 23]. Однако после воздействия тяжелой гипоксии на критической «высоте» у высокоустойчивых животных происходит более значительное увеличение экспрессии мРНК и содержания белка HIF-1 по сравнению с низкоустойчивыми [32, 34]. У чувствительных к высокогорному отеку легких людей и лиц с определенными полиморфизмами гена *HIF1A*, его экспрессия исходно повышена [33, 37]. Различия в исходном уровне экспрессии изоформ HIF и устойчивости к гипоксии могут обуславливать предрасположенность к развитию и тяжесть течения ряда заболеваний. Так, повышенная экспрессия гена и содержание белка HIF-1 у низкоустойчивых к гипоксии крыс в разных органах может определять их высокую предрасположенность к развитию и тяжелому течению различных, в частности, системных воспалительных заболеваний, так как повышенный уровень HIF-1 может играть провоспалительную роль [2, 20, 23, 24]. Нами показано, что у низкоустойчивых к гипоксии половозрелых животных по сравнению с высокоустойчивыми в ответ на введение липополисахарида (ЛПС) реакции системного воспалительного ответа (СВО) более выражены [23].

Кроме того, установлено, что устойчивость организма к гипоксии зависит от многих факторов, в том числе от возраста. Изучение проблем возрастной устойчивости к кислородной недостаточности начато еще в XIX в. и продолжается до сих пор. В 1878 г. один из первых исследователей влияния гипоксии П. Бер обнаружил, что новорожденные животные по сравнению с половозрелыми более устойчивы к недостатку O_2 [38]. Этот факт был подтвержден другими авторами – новорожденные животные выживают при часовом воздействии тяжелой гипоксии, эквивалентной пребыванию на высоте 13 000 м [16, 17]. Высокая устойчивость к гипоксии новорожденных организмов, а также повышение уровня окислительного стресса в постнатальном онтогенезе установлены рядом исследователей [16–19]. Однако работы по изучению экспрессии ключевого фактора (HIF), обеспечивающего реакцию на гипоксическое воздействие у организмов разного возраста во

взаимосвязи с тяжестью течения воспалительных заболеваний немногочисленны. Нами показано, что тяжесть течения воспалительных заболеваний и уровень экспрессии HIF-1 варьируют в зависимости от возраста и устойчивости к недостатку кислорода [19]. Установлено, что для новорожденных крыс характерна высокая устойчивость к гипоксии, сопряженная с менее выраженным течением СВО, индуцированного ЛПС. Препубертатные животные являются наименее устойчивыми к гипоксии и характеризуются среди других возрастных групп животных (новорожденных и половозрелых) наибольшей тяжестью течения СВО, индуцированного ЛПС [19, 39].

Данные об изменениях устойчивости к гипоксии с возрастом противоречивы. Известно, что у крыс в возрасте до 60 сут. чувствительность к недостатку кислорода подвержена резким колебаниям, а затем она стабилизируется [40]. По данным Середенко [41], старые животные, крысы и собаки, менее устойчивы к гипоксии.

У людей показано, что возраст [42], индекс массы тела [43] и насыщение артериальной крови кислородом [44] имеют взаимосвязь с чувствительностью к острой горной болезни. Тем не менее, по другим данным, эти факторы не влияют на чувствительность к острой горной болезни [45]. Установлено, что молодые люди менее чувствительны к развитию острой горной болезни на высоте 3700 м, чем люди старшего возраста. Однако в это исследование не были включены лица старше 35 лет [42]. В работе Honigman et al. [46] показано, что взрослые люди старше 40–60 лет имеют меньшую тенденцию к развитию острой горной болезни, чем более молодые. Эти данные подтверждаются результатами другого исследования, в котором показано, что у лиц старше 55 лет в 2,6 раза реже развивается острая горная болезнь по сравнению с людьми 25 лет [47]. Напротив, недавно проведенный метаанализ не выявил связи между риском развития острой горной болезни и возрастом [48], однако в данной работе наибольший исследуемый возраст участников был 43,5 года, а наименьший – 11,8 лет.

В проспективном исследовании, проведенном в когорте из 1326 человек, показано, что риск тяжелых высокогорных болезней (острая горная болезнь, высокогорный отек легких и головного мозга) уменьшается с возрастом [49]. Молодой возраст (<46 лет) был связан с повышенным риском тяжелого течения высокогорных болезней. Тем не менее было установлено, что основным физиологическим фактором риска тяжелых высокогорных болезней является периферическая хемочувствительность к ги-

поксии, оцениваемая по показателям функции внешнего дыхания в ответ на гипоксическое воздействие при умеренных физических нагрузках. Согласно шкале для прогнозирования индивидуальной чувствительности к тяжелым высокогорным болезням, возраст старше 46 лет считается защитным фактором у людей, которые ранее бывали в высокогорье [50].

Таким образом, изучение возрастных различий устойчивости к недостатку кислорода и развитию высокогорных болезней остается актуальным, так как они во многом определяют не только развитие и особенности течения адаптивных реакций при гипоксических воздействиях, но и воспалительных, опухолевых и других заболеваний. При этом данные о тяжести течения высокогорных заболеваний в зависимости от возраста в литературе противоречивы, что обусловлено значительной вариабельностью исследуемых групп, в том числе обусловленной индивидуальными различиями в исходной устойчивости к гипоксии и экспрессии фактора HIF.

ТЕОРИИ СТАРЕНИЯ И HIF

Старение является комплексным процессом, затрагивающим различные уровни биологической организации, начиная с молекулярного и заканчивая организменным [51]. На молекулярном и клеточном уровнях наблюдается повреждение эндоплазматической сети, накопление aberrантных белков и повышение синтеза провоспалительных цитокинов. В свою очередь, воспалительные процессы вызывают альтеративные изменения в клетках и тканях. На уровне организма старение приводит к возникновению и развитию возраст-ассоциированных заболеваний, таких как атеросклероз, болезни Альцгеймера, Паркинсона и др. Для объяснения явления старения существует более трехсот теорий, каждая из которых предполагает в качестве главной причины возрастной деградации нарушение того или иного биологического процесса.

Согласно теломерной теории, продолжительность жизни определяется способностью клеток к пролиферации [52, 53]. Предел клеточной пролиферации ограничен (лимит Хейфлика): для клеток культуры фибробластов человека он около 50 делений. Механизмы этого явления определяются особенностями организации и репликации концевых районов хромосом — теломер, которые со временем укорачиваются, изменяют свою морфологию и не восстанавливают своей структуры. Теломеры

играют крайне важную роль в клетке: они стабилизируют концы хромосом, препятствуя хромосомным aberrациям. Однако длина теломер может поддерживаться на одном и том же уровне в течение многих клеточных делений с помощью фермента теломеразы. Она достраивает теломеры при репликации ДНК, что практически определяет возможность непрерывного роста клеточной популяции. Следует отметить, что большинство соматических дифференцированных клеток лишено теломеразы. Поэтому длина теломер таких клеток уменьшается по мере делений. При их критическом укорачивании возрастает риск возникновения хромосомных перестроек, которые могут повлечь за собой опухолевую трансформацию клеток [54]. Чтобы этого не случилось, происходит блокирование клеточных делений, и клетка переходит в состояние необратимой остановки клеточного цикла (состояние сенесценции). Сенесцентные клетки остаются жизнеспособными, но утрачивают способность к делению. С одной стороны, это может препятствовать образованию злокачественных опухолей в молодом возрасте, но, с другой стороны, такие клетки секретируют провоспалительные цитокины и хемокины, ростовые факторы, которые, напротив, могут способствовать развитию опухолей в пожилом возрасте [55]. Кроме того, воспалительные процессы и активация NF-κB вызывают развитие заболеваний, ассоциированных с возрастом [14, 15]. Известно, что воспаление взаимосвязано с гипоксией: в проксимальной части промотера гена *HIF1A* содержится NF-κB-связывающий сайт [28, 29]. Обнаружено, что ЛПС вызывает NF-κB-зависимое повышение уровня мРНК и содержания белка HIF-1α [25], а гипоксия, в свою очередь, может активировать NF-κB [56]. Активация NF-κB с возрастом может способствовать активации HIF-1, которая может выполнять как противовоспалительную, так и провоспалительную функции, реализуемые реакциями врожденного и адаптивного иммунитета [2, 9, 23, 24].

Большое распространение получила предложенная Д. Харманом свободно-радикальная теория (MFRTA, Mitochondrial Free Radical Theory of Aging), согласно которой старение вызвано накоплением АФК, продуцируемых митохондриями. Она предполагает, что прогрессирующее накопление клеточных повреждений, вызванных свободными радикалами, образующимися в результате метаболических процессов в митохондриях, приводит к нарушениям в функционировании клеток и старению [51, 57, 58]. При возрастном снижении активности систем, участвующих в нейтрализации АФК, последние

накапливаются в клетке и вызывают повреждение биополимеров: белков, липидов и нуклеиновых кислот [8, 51, 58]. Окислительный стресс и повреждение макромолекул, вызванные увеличением продуцируемых митохондриями АФК, считаются одними из главных факторов старения и были показаны у широкого спектра организмов от дрожжей до человека [58]. Окислительный стресс и повреждение молекул при старении приводят к активации экспрессии фактора NF-κB, регулирующего воспаление, а также HIF-1 [8, 9, 24, 59].

В настоящее время наиболее популярна теория, согласно которой старение вызвано повреждением генетического аппарата клетки. Причем к таким повреждениям относится не только укорачивание теломер по мере клеточных делений, но и мутации генов, кодирующих белки, которые участвуют в регуляции многих жизненно важных клеточных процессов, например, репарации. Skulachev [60] определяет старение как результат осуществления специальных краткосрочных (острый феноптоз) или долгосрочных (хронический феноптоз) программ, закодированных в геноме. «Феноптоз» – генетически запрограммированная смерть организма [60]. Как правило, программа смерти закодирована в геноме гибнущего организма и представляет собой цепь биохимических событий, вызывающих в конечном итоге его самоубийство. Предполагается, что реализация программы старения включает запрограммированное в геноме усиление образования АФК митохондриями. Повреждающий эффект АФК может усиливаться также запрограммированным возрастным ослаблением систем защиты от АФК в митохондриях и других органеллах клетки [60].

Таким образом, несмотря на существование многочисленных теорий старения, очевидно, что важную роль в этом процессе играют АФК. Ключевыми органеллами клетки, ответственными за продукцию АФК, являются митохондрии [35, 61]. В настоящее время имеется огромное количество доказательств того, что митохондриальная дисфункция является обязательной составляющей любой патологии и может рассматриваться как типовой патологический процесс [35].

Животные с разной устойчивостью к гипоксии отличаются особенностями ультраструктурного и функционального состояния митохондрий. Они во многом обуславливают различную способность к адаптации к гипоксии этих животных, предрасположенность и тяжесть течения заболеваний. По сравнению с низкоустойчивыми, у высокоустойчивых

к гипоксии крыс в условиях нормоксии более высокая активность электрон-транспортной функции дыхательной цепи митохондрий коры головного мозга [31, 35].

Увеличивающиеся с возрастом уровни окислительного стресса и АФК блокируют PND2 и способствуют стабилизации HIF-1 и провоспалительной активации клеток [2, 8, 9]. Нами показано, что повышение с возрастом содержания белка HIF-1, которое сопровождается увеличением продукции провоспалительных цитокинов и АФК, более выражено у низкоустойчивых к гипоксии половозрелых крыс Вистар и сопряжено с более тяжелым течением СВО [19, 23, 34]. Это подтверждает ключевую роль HIF в развитии воспалительных и иммунных реакций в онтогенезе.

Кроме того, как упоминалось выше, индуцированная АФК активация NF-κB напрямую повышает экспрессию гена *HIF1A* [9, 25, 28, 29]. Поскольку окислительный стресс связан с активацией HIF-1, он играет одну из ключевых ролей в развитии ассоциированных с возрастом заболеваний. В процессе старения стабилизация белка HIF-1 способствует нарушению работы митохондрий, что приводит к ухудшению энергозависимых клеточных процессов, включая репарацию клеток [62]. Последующее накопление АФК, окисление липидов и белков, а также мутации митохондриальных ДНК ускоряют процесс старения, вызывая ухудшение клеточной энергетики, окислительно-восстановительного статуса клеток, гомеостаза кальция и передачи клеточных сигналов [58, 62]. Следовательно, механизмы, регулирующие HIF-1, участвуют в клеточном старении и патогенезе связанных с ним многих хронических заболеваний. Однако есть виды, в частности голый землекоп (*Heterocephalus glaber*), у которого, несмотря на повышенный уровень АФК, продолжительность жизни значительно выше по сравнению с близкородственной домовою мышью (*Mus musculus*) [60, 63, 64]. Связь старения, продукции АФК и активации HIF широко обсуждается в литературе, но данные по этому вопросу противоречивы.

Тем не менее, помимо АФК, известны сигнальные пути, регулирующие механизмы старения. К ключевым сигнальным путям, регулирующим старение, в настоящее время относят семейство NAD-зависимых ферментов сиртуинов, различные компоненты пути инсулин/инсулиноподобного фактора роста (IIS) и mTOR-пути [65, 66]. Все они напрямую или опосредованно взаимосвязаны с регуляцией АФК, взаимодействуют с HIF-1 и друг с другом.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ HIF И КОМПОНЕНТОВ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ ИНСУЛИНА/ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА (IIS)

Сигнальный путь, регулирующий процессы старения – IIS, является эволюционно высококонсервативным и модулирует продолжительность жизни организмов от нематод *Caenorhabditis elegans* до млекопитающих. Снижение уровней циркулирующего IGF-1, уменьшение экспрессии IGF-1R, а также нарушение деградации IGF-1-связывающих белков может заметно увеличить среднюю продолжительность жизни как *C. elegans*, так и млекопитающих [65]. У людей выявлена значительная корреляция между содержанием циркулирующего IGF-1 и развитием ряда злокачественных новообразований, таких как рак молочной железы и простаты [67].

В 1998 г. Zelzer et al. [68] показали, что воздействие инсулина и IGF-1 стимулирует формирование гетеродимерного комплекса HIF-1 α /HIF-1 β , который присоединяется к HREs последовательностям в клетках гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2 и клетках L8 скелетных мышц крыс. Взаимодействие гетеродимера HIF-1 α /HIF-1 β и HREs способствует

активации экспрессии HIF-1-зависимых генов. Дальнейшие исследования подтвердили, что инсулин и IGF-1 индуцируют активацию HIF-1 (рис. 2) через пути PI3K/mTOR [26, 27, 69]. Более того, экспрессия PTEN (Phosphatase and Tensin homolog), антагониста PI3K/mTOR-пути, ингибирует накопление белка HIF-1, в то время как нарушение функционирования PTEN усиливает PI3K-опосредованную активацию HIF-1-пути [69].

Во многом роль IIS в регуляции продолжительности жизни связана с другими ключевыми регуляторами старения – факторами FOXO. Белки FOXO представляют подсемейство транскрипционных факторов Forkhead family и являются наиболее важными транскрипционными эффекторами IIS-пути [70, 71]. Подсемейство FOXO включает гены *FOXO1*, *FOXO3*, *FOXO4* и *FOXO6*. Белки FOXO у млекопитающих вовлечены в широкий спектр ключевых клеточных процессов, регулирующих устойчивость к стрессу, метаболизм, остановку клеточного цикла и апоптоз [70, 71]. Белки FOXO функционируют как транскрипционные активаторы, связывая последовательность TTGTTTAC [72]. Активность FOXO ингибируется при активации IIS-пути [70, 71]. Инсулин или IGF-1 запускают два основных внутри-

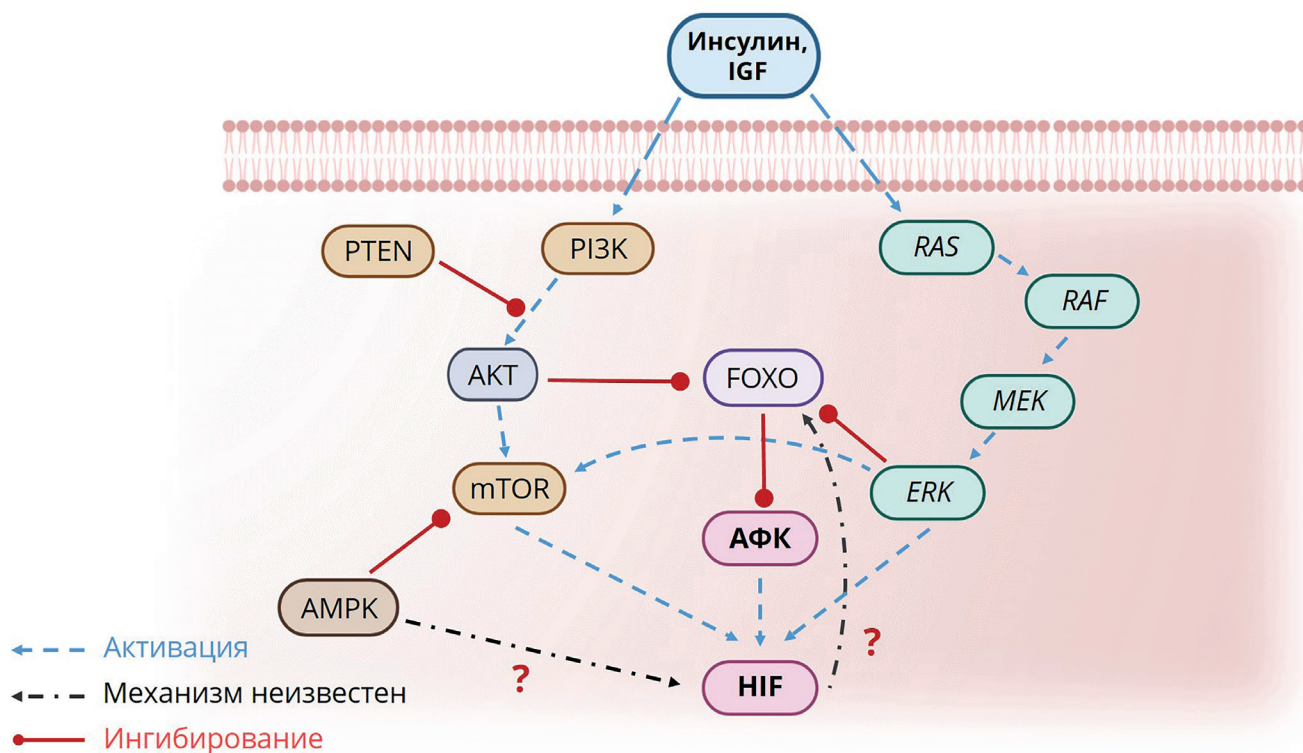


Рис. 2. Взаимосвязь HIF-1 с компонентами сигнальных путей IIS и mTOR. Инсулин и IGF-1 индуцируют активацию HIF-1 через PI3K/mTOR, а также путем активации ERK. При активации IIS-пути АКТ и ERK ингибируют факторы FOXO, которые регулируют продукцию АФК. АМР-активируемая протеинкиназа (АМРК) и РТЕН ингибируют mTOR. Механизмы взаимодействия АМРК и FOXO с HIF требуют дальнейшего изучения

клеточных пути – PI3K/AKT и ERK/MAPK. В результате активации сигнального пути, опосредованного PI3K/AKT, происходит фосфорилирование факторов FOXO с помощью серин/треониновой киназы AKT, а в результате активации ERK/MAPK – с помощью ERK (рис. 2) [70, 71, 73]. Киназа AKT активируется PI3K в присутствии ростовых факторов и инсулина и является главным негативным регулятором белков FOXO [70, 71]. Она фосфорилирует FOXO1, FOXO3 и FOXO4 по нескольким регуляторным сайтам [71]. AKT-опосредованное фосфорилирование FOXO способствует его экспорту из ядра и подавлению транскрипции зависимых от FOXO генов [70, 71]. Напротив, при отсутствии ростовых факторов или в условиях клеточного стресса FOXO транслируются в ядро и активируют FOXO-зависимую экспрессию генов.

Следует отметить, что одна из наиболее значительных функций FOXO-белков – это их роль в реакции клеток на окислительный стресс. Поскольку накопление повреждений, вызванных АФК, является одной из причин старения, факторы FOXO регулируют этот процесс, продолжительность жизни и развитие возраст-зависимых заболеваний путем увеличения синтеза антиоксидантных ферментов и стимуляции репарации ДНК [70, 71, 74]. Факторы FOXO регулируют активность ключевых антиоксидантных ферментов – MnSOD (Manganese Superoxide Dismutase), каталазы, тиоредоксина Trx2 и др. [70, 71, 74]. Реализация антиоксидантной функции белков FOXO неразрывно связана с их участием в контроле за прохождением фаз клеточного цикла, так как блоки на границе фаз G1/S и в фазах G2/M предоставляют клетке время для детоксикации АФК и репарации, и поэтому эти этапы являются критически важными для клеточного ответа на стресс. Активация репарации ДНК осуществляется белками FOXO посредством запуска экспрессии генов ДНК-связывающего белка GADD45 (Growth Arrest and DNA-Damage-inducible protein) и адаптерного белка DDB1 [75]. Активация белка DAF-16, являющегося гомологом FOXO у *C. elegans*, сопровождается значительным увеличением продолжительности жизни [71, 76]. Инактивация факторов FOXO приводит к внутриклеточному накоплению АФК, которые способствуют развитию атеросклероза, возникновению трансформированных клеток опухолей и снижению пролиферативного потенциала нормальных стволовых клеток [71, 77].

Помимо пути IIS, к инактивации FOXO приводит фосфорилирование киназным ком-

плексом IKK [78]. Все киназы, регулирующие FOXO, – AKT, ERK и IKK – связаны с факторами HIF-1 и NF-κB [9, 25, 79–81]. В ответ на гипоксическое воздействие происходит активация FOXO, которая способствует метаболическому репрограммированию, выживанию клеток и ограничивает продукцию АФК [82–84]. Снижение активности IIS-пути и индукция FOXO повышает устойчивость к гипоксии *C. elegans* и *Danio rerio* [85, 86]. На *Drosophila* показано, что активация FOXO в условиях гипоксии обуславливает высокую устойчивость к недостатку кислорода [84]. При этом FOXO увеличивает экспрессию гена *NF-κB/Relish* и зависимых генов, которые повышают устойчивость к гипоксии. У организмов с мутацией *Relish* выживаемость при гипоксическом воздействии снижается [84]. В нескольких работах показано, что активация FOXO в условиях гипоксии зависит от HIF. Так, в условиях недостатка кислорода FOXO3 активируется по HIF-зависимому (преимущественно HIF-1 и, в меньшей степени, HIF-2) пути, что было установлено *in vitro* на культурах фибробластов и эндотелиальных клеток мыши и человека, а также различных типах опухолевых клеток [82, 83, 87]. Показано, что взаимодействия между HIF-1 и FOXO1 играют ключевую роль в пролиферации, дифференцировке и апоптозе остеобластов, а также способствуют уменьшению уровней АФК [88]. Тем не менее, как и белки HIF, FOXO3 является мишенью протеасомной деградации при гидроксильровании с помощью PHD2, что свидетельствует также о существовании независимого от HIF механизма регуляции FOXO3 кислородом [89]. Эти данные подтверждаются недавним исследованием в условиях *in vivo* на *Drosophila*, в котором установлено, что активация FOXO в условиях гипоксии не зависит от HIF и обусловлена уменьшением активности AKT [84]. Таким образом, HIF-1 взаимодействует со многими компонентами IIS-пути, активируется по PI3K-зависимому механизму и взаимосвязан с FOXO, активация которых снижает продукцию АФК и повышает устойчивость к гипоксии.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ HIF И СИРТУИНОВ

Сиртуины – семейство НАД-зависимых гистоновых деацетилаз, которое впервые было выявлено у дрожжей и представлено Sir2 (*Saccharomyces cerevisiae* silent information regulator 2). Сиртуины являются ключевыми белками, регулирующими процессы старения [62, 65, 66, 90–92]. Показано, что повы-

шенная экспрессия Sir2 увеличивает репликативную продолжительность жизни дрожжей на 30%, а Sir2-ортологи аналогичным образом модулируют продолжительность жизни *C. elegans* и *Drosophila* [62, 65, 66, 90]. У млекопитающих семейство сиртуинов состоит из семи членов – SIRT1–7, активность которых варьирует в зависимости от типа тканей и ферментативных мишеней [62, 65, 66, 90]. Членом семейства сиртуинов, гомологичным с Sir2 дрожжей, у млекопитающих является SIRT1. Сиртуины млекопитающих располагаются в разных компартментах клетки, действуют на различные мишени и могут выполнять ряд функций. Большинство сиртуинов млекопитающих связаны с регуляцией передачи сигналов при окислительном стрессе. Тем не менее основной функцией сиртуинов у млекопитающих является поддержание гомеостаза клетки, в том числе регуляция метаболизма и окислительно-восстановительного баланса, обеспечение антиоксидантной защиты и восстановление повреждений ДНК [66, 90].

SIRT1 является наиболее изученным членом семейства сиртуинов, регулирующим ключевые физиологические и патологические процессы, в том числе апоптоз и воспаление, которые связаны с развитием ассоциированных с возрастом заболеваний. Повышенная активность SIRT1 может препятствовать развитию заболеваний, ассоциированных с возрастом, таких как сахарный диабет, нейродегенеративные и онкологические заболевания [62, 90].

У мышей линии C57BL/6 при активации SIRT1 снижается уровень перекисного окисления липидов в печени и скелетных мышцах, а также повышается уровень супероксиддисмутазы 2 (SOD2) в мышечной ткани [93]. По-видимому, такое действие SIRT1 может быть опосредовано ключевыми редокс-чувствительными факторами транскрипции, включая FOXO3 и p53. Известно, что SIRT1 деацетилюет белок FOXO3, который индуцирует антиоксидантный ответ посредством активации SOD2 и каталазы. Деацетилирование белка FOXO3 при помощи SIRT1 приводит к его активации, что способствует повышению антиоксидантной защиты. Кроме того, FOXO3 регулирует экспрессию митохондриальных генов, что приводит к модуляции уровня АФК [94]. Обычно рассматриваемый как белок-супрессор опухолей, p53 также является редокс-чувствительным белком и мишенью для SIRT1 [95]. При отсутствии клеточного стресса p53 способен снижать образование внутриклеточных АФК и повышать продукцию антиоксидантных белков, таких как SOD2 и глутатионперокси-

даза-1. Нарушение регуляции p53 приводит к повышению внутриклеточных уровней АФК и окислению ДНК [96].

Активация SIRT1 связана с предотвращением преждевременного клеточного старения и патогенеза многих связанных со старением хронических заболеваний [62, 66, 90]. Повышенная экспрессия SIRT1 способствует замедлению старения и увеличению продолжительности жизни, в то время как ингибирование SIRT1 имеет противоположные эффекты. С возрастом уровень экспрессии SIRT1 уменьшается как на транскрипционном, так и на посттранскрипционном уровнях, что нарушает биогенез митохондрий и вызывает развитие заболеваний, ассоциированных с возрастом [62, 90].

В настоящее время выявлены физико-химические и функциональные взаимодействия между некоторыми членами семейства сиртуинов и HIF. В условиях гипоксии SIRT1 деацетилюет HIF-2 α по Lys385, Lys685 и Lys741, это усиливает активность HIF-2, но не HIF-1, что было показано на культурах клеток Hep3B и HEK293 [97]. Деацетилирование HIF-2 α способствует также активации зависимых от него генов, таких как *SOD2* и *EPO* [97]. Авторы предполагают, что HIF-2 α более чувствителен к минимальным изменениям содержания кислорода, чем HIF-1 α , и что SIRT1 необходим для его активации и «тонкой настройки» реакции организма на гипоксию. Однако в дальнейшем было установлено, что деацетилирование HIF-1 α по Lys674 с помощью SIRT1 может подавлять трансактивационную способность HIF-1 в культурах клеток Hep3B, HEK293T и HT1080 [98]. При этом в условиях гипоксии уменьшаются уровни NAD⁺, что снижает активность SIRT1 и увеличивает синтез HIF-1 [98]. Тем не менее в другой работе на культурах клеток Hep3B и HT1080 было показано, что в условиях острой гипоксии активность SIRT1, напротив, увеличивается и зависит от активности HIF-1 и HIF-2 [99]. В работе Laemmle et al. [100] на культуре клеток НСС (Hepatocellular Carcinoma) показано, что в условиях гипоксии (1% O₂ в течение 12, 24 и 48 ч) экспрессия мРНК и содержание белка SIRT1 не изменяются по сравнению с нормоксией, а активность HIF-1 увеличивается. SIRT1 деацетилюет HIF-1, а ингибирование SIRT1 приводит к нарушению функционирования HIF-1 [100]. Показано, что SIRT1 регулирует активность pVHL, способствующего разрушению субъединицы HIF-1 α . Связанное с возрастом уменьшение уровней NAD⁺ уменьшает активность SIRT1, что приводит к снижению уровня pVHL и стабилизации HIF-1 α [101].

Таким образом, существуют противоречивые данные о том, какие механизмы участвуют в NAD⁺-зависимом деацетилировании HIF-1 α , опосредованном SIRT1 [98, 100, 102]. В итоге до сих пор остается неясным, SIRT1 активирует или подавляет HIF-1 [103].

Другой член семейства сиртуинов, SIRT2, так же, как и SIRT1, деацетирует FOXO3 в ответ на окислительный стресс, а также участвует в регуляции клеточного цикла [90]. Взаимосвязь между SIRT2 и HIF-1 α менее изучена, чем между SIRT1 и HIF-1 α . Воздействие ингибитора SIRT2 АК1 способствует увеличению убиквитинирования HIF-1 α в условиях гипоксии (1% O₂) и приводит к разрушению HIF-1 α в протеасоме, что было показано на культурах клеток рака легких человека A549, клетках HeLa и HEK293 [104]. Напротив, установлено, что SIRT2 прямо деацетирует HIF-1 α по Lys709, что дестабилизирует белок в условиях гипоксии (1% O₂) в клетках HeLa, а в клетках с нокаутном гена *SIRT2* содержание белка HIF-1 α высокое [105]. Ацетилирование HIF-1 α по Lys709 увеличивает стабильность белка, поскольку этот сайт также является сайтом убиквитинирования [106]. Нокаут гена *SIRT2* увеличивает содержание белка HIF-1 α и индуцирует экспрессию его генов-мишеней, таких как *VEGF-A* и лактатдегидрогеназа А (*LDHA*), в культуре В-клеток человека и кур (Nalm-6 и DT40 соответственно) [107]. Таким образом, как и в случае SIRT1, молекулярные механизмы взаимодействия SIRT2 и HIF-1 α остаются неясными. Что касается взаимосвязи между SIRT2 и другими членами семейства HIF, показано, что SIRT2 деацетирует HIF-2 α , что приводит к снижению транскрипционной активности генов-мишеней HIF-2 α , в частности, *VEGF-D* в клетках опухолей мягких тканей головы и шеи в условиях гипоксии [108].

При старении антиоксидантная защита митохондрий значительно снижается. Ключевую роль в этом эффекте играет уменьшение уровня SIRT3, стимулирующего важнейшие антиоксидантные системы митохондрий – восстановление глутатиона и активацию SOD2 и каталазы, нейтрализующие АФК [90, 109]. SIRT3 модулирует метаболизм митохондрий и повышает продолжительность жизни экспериментальных животных. Как и другие сиртуины, SIRT3 опосредует деацетилирование ферментов, которые ответственны за снижение образования АФК, что защищает клетки от окислительного стресса, ускоренного старения организма, а также развития ассоциированных с возрастом заболеваний – нейродегенеративных, сердечно-сосудистых и опухолевых [90].

У мышей, у которых SIRT3 не синтезируется, наблюдается снижение потребления кислорода с одновременным увеличением продукции АФК в клетках и высокими показателями окислительного стресса в скелетных мышцах [109].

Нарушение активности SIRT3 способствует раннему возникновению широкого спектра патологий, связанных со старением [90]. Важную роль в этом процессе играет изменение метаболизма и активация фактора HIF-1. В 2011 г. два независимых исследования показали связь между SIRT3 и HIF-1 α [110, 111]. Они обнаружили, что при делеции SIRT3, приводящей к повышению уровней АФК в клетке, наблюдается ингибирование пролилгидроксилазы и, соответственно, увеличение содержания белка HIF-1 α [110]. Кроме того, делеция SIRT3 увеличивает экспрессию HIF-1 α -зависимых генов, регулируя гликолитический метаболизм и увеличивая зависимость от глюкозы пролиферацию клеток, что способствует прогрессии опухолей [110]. SIRT3 подавляет продукцию АФК, необходимых для индукции HIF-1 α , а гиперэкспрессия SIRT3 предотвращает стабилизацию белка HIF-1 α в условиях гипоксии [111].

SIRT4 локализован в митохондриях и участвует в регуляции продукции АФК, а также в рибозилировании аденозиндифосфата (ADP) [90]. SIRT4 предотвращает индуцированный гипоксией апоптоз в кардиомиоцитах H9c2 [112]. Недавно было показано, что SIRT4 напрямую, путем белок-белкового взаимодействия, подавляет синтез HIF-1 [113].

SIRT5 регулирует β -окисление жирных кислот в митохондриях, цикл мочевины и клеточное дыхание [90, 114]. Функциональная взаимосвязь SIRT5 с HIF-1 в настоящее время не изучена.

SIRT6 играет важную роль в изменении структуры хроматина и рекрутировании транскрипционных факторов, он участвует в репарации ДНК и регулирует темпы старения у млекопитающих, а также ингибирует NF- κ B [90]. Защитные эффекты некоторых антиоксидантов обусловлены увеличением активности SIRT1 и SIRT6 в клетках и их негативной регуляцией NF- κ B [115]. При ишемии-реперфузии SIRT6 защищает кардиомиоциты от повреждения путем снижения окислительного стресса и активации эндогенных антиоксидантов через ось AMP-активируемой протеинкиназы (AMP activated protein Kinase) AMPK/FOXO3, обеспечивающую устойчивость к окислительному стрессу [116].

Учитывая важную роль SIRT6 в механизмах клеточного гомеостаза, нарушения синтеза этого фермента могут оказывать влияние на развитие различных патологических про-

цессов [90]. Предполагается, что HIF-1 α регулируется SIRT6 [117]. SIRT6 деацетилюет гистоны, локализованные рядом с генами-мишенями HIF-1 α , таким образом деактивируя их промоторы. Тяжелая гипогликемия у мышей с нокаутом гена, кодирующего SIRT6, является результатом поглощения глюкозы клетками, вызванного в значительной степени активацией HIF-1 α [117]. Показано, что гиперэкспрессия SIRT6 способствует стабилизации HIF-1 α , предотвращая его разрушение посредством деубиквитинирования. Кроме того, SIRT6 способствует миграции, пролиферации и способности эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVES) образовывать трубки [118].

SIRT7 экспрессируется в ядрышке, где осуществляет позитивную регуляцию транскрипции рибосомальной ДНК (рДНК) путем связывания с гистонами [90]. Различный уровень экспрессии мРНК гена, кодирующего SIRT7, обнаруживается во всех тканях, но более высокий наблюдается в тканях с высокой метаболической активностью. При старении у людей уровень синтеза SIRT7 снижается, а у нокаутных по *SIRT7* мышей наблюдается преждевременное старение [119].

В исследованиях *in vitro* показано, что SIRT7 снижает содержание белков HIF-1 и HIF-2 и экспрессию зависимых генов по механизму, не связанному с пролилгидроксилазами и протеасомной или лизосомной деградацией. Кроме того, отрицательное влияние SIRT7 на HIF-1 и HIF-2 не связано с его деацетилазной активностью, а, очевидно, обусловлено другими механизмами. Нокаунт гена, кодирующего SIRT7, приводил к увеличению содержания белков HIF-1 и HIF-2 и их транскрипционной активности [120].

Таким образом, выявлен ряд молекулярных механизмов взаимодействия белков семейства сиртуинов и изоформ HIF (таблица), что позволяет понять роль гипоксии в развитии старения и заболеваний, ассоциированных с возрастом. Наиболее изученными являются взаимосвязи сиртуинов и HIF-1, в то время как механизмы взаимодействия сиртуинов с HIF-2 и HIF-3 изучены недостаточно.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ HIF И КОМПОНЕНТОВ mTOR-ПУТИ

Одним из ключевых сигнальных путей, регулирующих старение и взаимодействующим с HIF, является серин/треониновая протеинкиназа mTOR. Высококонсервативная киназа mTOR у млекопитающих представлена в виде

двух достаточно полно охарактеризованных комплексов – mTOR Complex 1 (mTORC1) и mTOR Complex 2 (mTORC2). mTORC1 известен как сенсор питательных веществ, факторов роста и стресса. При наличии в среде ростовых факторов и питательных веществ mTORC1 регулирует в клетках процессы белкового синтеза, метаболизма и аутофагии. Он контролирует ключевые транскрипционные факторы, ответственные за липогенез – SREBP1 (Sterol Regulatory Element-Binding Protein), адипогенез – PPAR γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ), аутофагию – TFEB (Transcription Factor EB), метаболизм – HIF-1 и воспаление – NF- κ B. Комплекс mTORC2 регулирует в клетках пространственную организацию цитоскелета и процессы апоптоза. Результатом активации mTORC1, которая напрямую зависит от наличия в среде или плазме крови ростовых факторов, АТФ, аминокислот и кислорода, является ускорение анаболических процессов – белкового синтеза и пролиферативной активности клеток наряду с одновременным ингибированием процессов катаболизма [121].

Показано, что ингибирование mTOR увеличивает продолжительность жизни у многих видов животных [65, 66, 121]. Роль киназного комплекса mTORC1 в регуляции старения была впервые выявлена с помощью РНК-интерференции у *C. elegans*. Ингибирование mTOR значительно увеличивало продолжительность жизни этих червей, а также *Drosophila* и мышей. Более того, влияние рапамицина на увеличение продолжительности жизни, очевидно, не зависит от внутривидовых различий, этот эффект был обнаружен у мышей разных линий – C57BL/6J, C57BL/6J R, 129/Sv и FVB/N HER-2/neu [65, 66, 121].

Активность mTOR (рис. 2) регулируется преимущественно киназами PI3K/AKT и ERK/MAPK [121]. Кроме того, активность раптора, ключевого белка mTORC1-комплекса, ингибируется АМПК, окислительным стрессом и гипоксией [122, 123]. Повышение активности АМПК способствует увеличению продолжительности жизни [66, 121]. АМПК является точкой взаимосвязи между тремя путями, регулирующими старение – IIS, mTOR и сиртуинами. При голодании АМПК активируется, вследствие чего изменяется внутриклеточный метаболизм, что приводит к повышению уровня NAD⁺ и увеличению активности SIRT1 [124]. В результате активации сиртуины могут напрямую деацетилировать и, соответственно, регулировать транскрипционную активность FOXO [94, 124], таким образом взаимодействуя с IIS-путем. Связь между АМПК и сиртуинами

Взаимодействие членов семейства сиртуинов и HIF-1, HIF-2 и HIF-3

Сиртуин	Функция	Эффект на HIF-1	Эффект на HIF-2	Эффект на HIF-3
SIRT1	деацетилирует белок FOXO3; замедляет старение и увеличивает продолжительность жизни	не влияет на HIF-1 [97]; подавляет транскрипционную способность HIF-1 [98]; увеличивает активность HIF-1 [100, 101]	в условиях гипоксии усиливает активность HIF-2 и зависимых генов [97]	
SIRT2	деацетилирует FOXO3; в ответ на окислительный стресс регулирует клеточный цикл	воздействие ингибитора SIRT2 способствует разрушению HIF-1α в культуре клеток рака легких человека A549, клетках HeLa и HEK293 [104]; деацетилирует HIF-1α по Lys709, что дестабилизирует белок в условиях гипоксии в клетках HeLa; в клетках с нокаутом гена, кодирующего SIRT2, напротив, содержание белка HIF-1α высокое [105]; нокаут гена, кодирующего SIRT2, увеличивает содержание белка HIF-1α и индуцирует экспрессию его генов-мишеней, таких как <i>VEGF-A</i> и <i>LDHA</i> , в культуре В-клеток человека и кур (Nalm-6 и DT40 соответственно) [107]	снижает транскрипционную активность генов-мишеней HIF-2α, в частности, <i>VEGF-D</i> в клетках опухолей головы и шеи в условиях гипоксии [108]	
SIRT3	регулирует антиоксидантные системы митохондрий	делеция SIRT3 увеличивает содержание белка HIF-1α и экспрессию зависимых генов [110]; SIRT3 подавляет продукцию АФК, необходимых для индукции HIF-1α, а гиперэкспрессия SIRT3 предотвращает стабилизацию белка HIF-1α в условиях гипоксии [111]	не установлен	не установлен
SIRT4	участвует в регуляции продукции АФК в митохондриях, а также в рибозилировании аденозиндифосфата (ADP)	подавляет синтез HIF-1 [113]	не установлен	
SIRT5	регулирует β-окисление жирных кислот в митохондриях, цикл мочевины и клеточное дыхание	не установлен	не установлен	
SIRT6	участвует в репарации, регулирует NF-κB	нокаут <i>SIRT6</i> приводит к увеличению поглощения глюкозы клетками, что обусловлено активацией HIF-1α [117]; гиперэкспрессия SIRT6 способствует стабилизации HIF-1α, предотвращая его разрушение посредством деубиквитинирования [118]	не установлен	
SIRT7	регулирует транскрипцию рДНК	снижает содержание белка HIF-1 и экспрессию зависимых генов [120]	снижает содержание белка HIF-2 и экспрессию зависимых генов [120]	

является двунаправленной, поскольку SIRT1 также может деацетилировать печеночную киназу B1 (LKB1 – Liver Kinase B1), которая, в свою очередь, активирует AMPK [125]. Кроме того, показано, что AMPK может активировать белки FOXO как у червей, так и у млекопитающих [126]. Следует отметить, что FOXO1, а также HIF-1 стимулируют экспрессию сестринов, регулирующих активность AMPK и mTOR [127].

mTOR активирует HIF-1 α -путь преимущественно за счет увеличения транскрипции и трансляции HIF-1 α [27, 30]. Кроме того, MAPK, особенно ERK, может фосфорилировать белок HIF-1 α и таким образом увеличивать его активность [25]. Активность HIF-1 может возрастать через путь PI3K/AKT/mTOR как в нормальных, так и в опухолевых клетках. В опухолевых клетках аномальная активация mTOR приводит к накоплению HIF-1 α и стимуляции ангиогенеза [128].

Точные механизмы взаимосвязи AMPK и HIF в настоящее время не изучены. Известно, что AMPK может способствовать активации HIF-1, а ингибирование AMPK снижает активацию HIF-1 в условиях гипоксии [129, 130]. Однако существуют данные о том, что AMPK ингиби-

рует активность пути PI3K/mTOR/HIF-1 α [131]. В некоторых типах опухолевых клеток активность HIF-1 повышена, несмотря на неактивную AMPK [132]. Кроме того, AMPK может стимулировать активность пролилгидроксилаз [133].

Активация AMPK при гипоксии показана в различных типах клеток и тканей, однако конкретные молекулярные механизмы требуют дальнейших исследований [134]. С возрастом активность AMPK увеличивается, однако у старых мышей (24 мес.) по сравнению с молодыми (5 мес.) в ответ на гипоксию (7,9% O₂) не происходит увеличение функциональной активности AMPK [135]. Авторы предполагают, что хроническое повышение активности AMPK с возрастом может быть необходимо для борьбы с базовым уровнем стресса, с которым сталкивается стареющий организм. Способность воздействия недостатка кислорода вызывать острое повышение активности AMPK может иметь более важное значение для устойчивости к гипоксии, чем повышенный базовый уровень активности AMPK. Таким образом, низкая устойчивость к гипоксии может быть вызвана снижением реакции AMPK на гипоксическое воздействие.

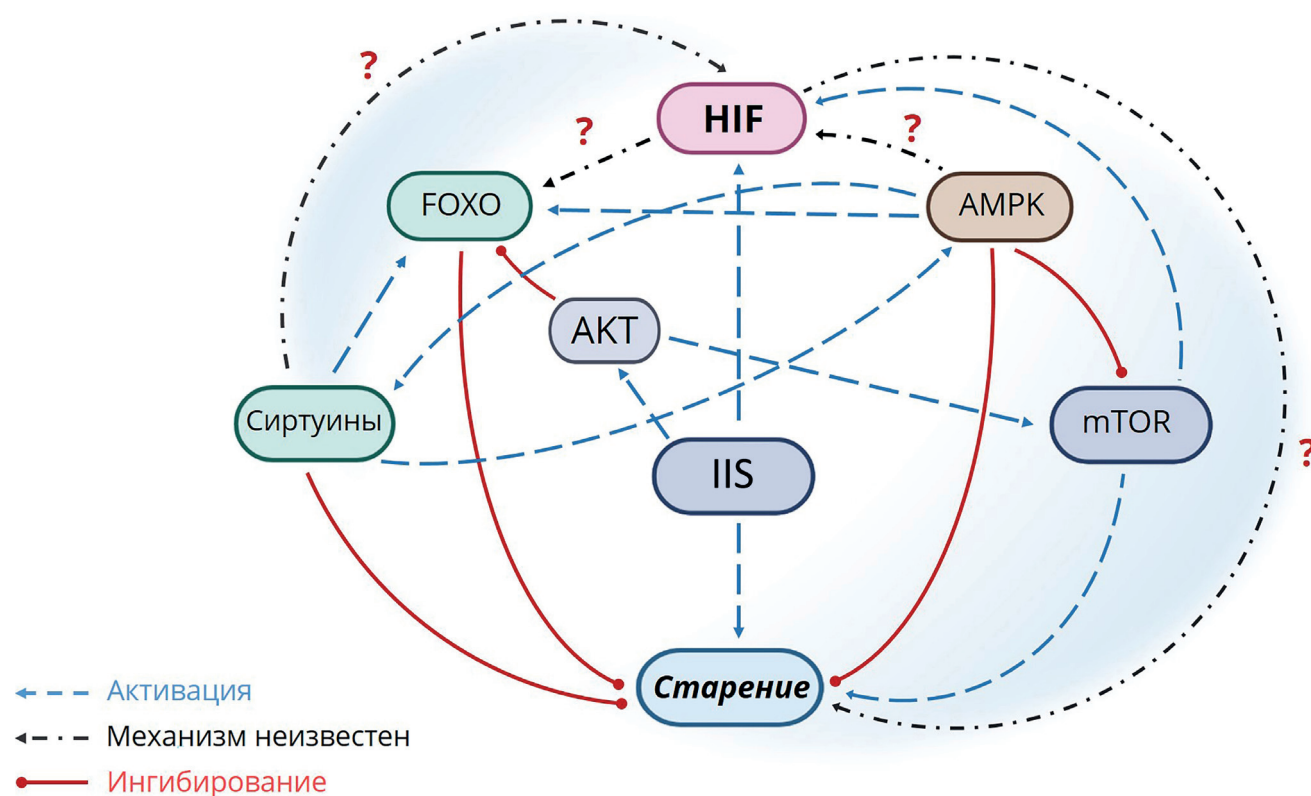


Рис. 3. Взаимосвязь молекулярных механизмов, регулирующих старение, с HIF. Активация IIS и mTOR способствует старению, в то время как FOXO и сиртуины, напротив, замедляют возраст-зависимые процессы. При этом IIS и mTOR активируют синтез HIF. AMPK активирует сиртуины и ингибирует mTOR, тем самым препятствуя старению. Данные по взаимодействию сиртуинов, FOXO, AMPK с HIF в настоящее время противоречивы и требуют дальнейших исследований

Хотя активация АМРК в условиях гипоксии может ингибировать mTOR, воздействие гипоксии также может прямо ингибировать mTOR по механизму, независимому от HIF-1 [123, 136, 137]. Ингибирование активности mTOR при гипоксии не полное в связи с тем, что для индукции HIF-1 необходима остаточная активность mTOR [138].

Таким образом, ключевой фактор, обеспечивающий реакцию на гипоксическое воздействие, HIF-1, взаимосвязан с компонентами ПIS-пути, сиртуинами, а также mTOR (рис. 3), играющими ключевую роль в клеточных и молекулярных механизмах старения и возраст-зависимых заболеваниях. Исходная экспрессия HIF-1 различается в зависимости от индивидуальных особенностей организма и устойчивости к гипоксии. Индивидуальные вариации синтеза белка HIF-1 необходимо учитывать при проведении исследований механизмов развития возраст-зависимых заболеваний.

ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ HIF С ВОЗРАСТОМ

С возрастом функционирование органов и тканей изменяется, снижается их васкуляризация и доставка кислорода к тканям, нарушается диффузия O_2 и его утилизация в митохондриях, что в конечном итоге приводит к развитию тканевой гипоксии, снижению функционального резерва и адаптационных возможностей [10–12]. Гипоксия может влиять на жизненно важные функции организма как на системном, так и на клеточном уровнях и регулировать процессы старения. При развитии возраст-ассоциированных заболеваний, в том числе болезни Альцгеймера и Паркинсона и сахарном диабете II-го типа, отмечается развитие гипоксии, которая может ухудшать их течение. HIF – основной фактор, отвечающий за реакцию организма на изменения концентрации кислорода, и его роль в механизмах старения и развитии возраст-ассоциированных заболеваний во многом определяется видовыми и индивидуальными особенностями организма.

В настоящее время сведения о влиянии HIF на экспрессию генов, регулирующих старение, малоизучены и противоречивы. Показано, что HIF активирует адаптивные реакции на развивающуюся в процессе постнатального онтогенеза гипоксию, которые препятствуют старению, в том числе синтез VEGF и EPO [1, 3, 139]. Кроме того, установлено, что при искусственном увеличении активности HIF-1 улучшаются инотропные реакции кардиомиоцитов старых

крыс (18–20 мес.), что указывает на возможную роль HIF-1 в устойчивости к заболеваниям, связанным с возрастом [140].

Синтез и активность HIF могут снижаться с возрастом, в том числе из-за развития и прогрессирования возраст-ассоциированных заболеваний. При этом нарушение синтеза HIF-1 в мозге у людей пожилого возраста может увеличивать риск развития нейродегенеративных изменений, а повышение синтеза HIF-1 за счет ингибирования пролилгидроксилаз обсуждается в качестве нейропротектора при болезни Альцгеймера [11, 139]. Показано, что снижение активности HIF-1 в головном мозге пациентов с болезнью Альцгеймера обуславливает уменьшение содержания GLUT-1 и GLUT-3 по сравнению с лицами того же возраста, не страдающими этим заболеванием. Снижение синтеза GLUT-1 и GLUT-3 ухудшает поглощение и метаболизм глюкозы, что приводит к гиперфосфорилированию тау-белка, отложению его в нейронах и их гибели [141].

Ndubizu et al. [142] исследовали изменения синтеза HIF-1 и зависимых белков (VEGF, GLUT-1, EPO) с возрастом в ответ на гипоксическое воздействие в коре головного мозга крыс разных периодов постнатального развития. Показано, что с возрастом в ответ на гипоксию уменьшается синтез HIF-1 и зависимых белков, однако уровень экспрессии мРНК гена, кодирующего HIF-1, и синтез белка HIF-2 не изменяются. Авторы также показали, что с возрастом в условиях нормоксии увеличивается активность пролилгидроксилаз [142]. На культуре клеток HMVECs (Human dermal Microvascular Endothelial Cells), полученных от новорожденных и 66-летних доноров, было показано уменьшение связывания HIF-1 с HRE и активации HRE-содержащих генов, таких как VEGF, с возрастом [13]. Снижение способности HIF-1 к формированию комплекса с HREs в печени, мозге, легких и почках также было выявлено у старых самок мышей (24 мес.) в условиях гипоксии (7% O_2) по сравнению с половозрелыми (2–3 мес.) [143]. В другом исследовании, посвященном PHD3 у крыс, показано, что с возрастом активность этого фермента увеличивается в печени, сердце и скелетных мышцах, и это повышение коррелирует со снижением активности HIF-1 [144]. Ограничение питания, которое у некоторых видов увеличивает максимальную продолжительность жизни и замедляет различные возрастные изменения, у старых крыс предотвращало увеличение активности PHD3 и, соответственно, уменьшение активности HIF-1 [144].

Одной из физиологических особенностей пожилого возраста является снижение адаптивных возможностей организма к ответу на различные виды стресса. С возрастом уменьшается компенсаторная неоваскуляризация в ответ на ишемию тканей [145]. Ухудшение ангиогенеза в ишемизированных тканях у старых животных связано со снижением синтеза белка VEGF. Проведены исследования *in vitro* на культуре первичных гладкомышечных клеток сосудов (VSMCs – Vascular Smooth Muscle Cells), полученных из аорты кроликов в возрасте 6–8 мес. и 4–5 лет. Показано, что в условиях гипоксии (0,1% O₂ в течение 24 ч) уровни экспрессии как мРНК, так и содержание белка VEGF у старых животных увеличивались, но менее значительно, чем у молодых. При этом синтез белка HIF-1 в условиях гипоксии возрастал только в культуре клеток молодых животных. Авторы предполагают, что возрастные нарушения синтеза белка HIF-1 в ответ на гипоксическое воздействие могут обуславливать снижение экспрессии зависимых генов, которые непосредственно участвуют в адаптивных физиологических реакциях на гипоксию [145].

Эти данные свидетельствуют о реципрокной связи между активностью HIF и возрастом, что предполагает снижение регуляторных возможностей системы HIF у пожилых людей. Нарушения молекулярных механизмов адаптации к физиологической гипоксии могут повышать чувствительность пожилых людей к тяжелой гипоксии и/или ишемии.

Однако, наряду с результатами, свидетельствующими о снижении функционирования HIF-1 с возрастом, в литературе представлено значительное количество данных об увеличении активности HIF-1 при старении. В печени крыс, получавших корм *ad libitum*, содержание белка HIF-1 и его ДНК-связывающая активность с возрастом увеличиваются, и это увеличение может быть нивелировано ограничением питания [146, 147]. Кроме того, с возрастом в печени увеличивается содержание HIF-зависимых белков, таких как VEGF, EPO и iNOS [147]. Увеличение синтеза HIF-1 при старении обусловлено окислительным стрессом – увеличением АФК и активных форм азота (АФА), вероятно, за счет ингибирования пролилгидроксилаз и активации MAPK (RAF/MEK/ERK)-пути [146]. Показано, что с возрастом у *C. elegans* нарушения митохондриальной дыхательной цепи, способствующие увеличению уровней АФК, приводят к повышению активности HIF-1 [148].

Следует отметить, что выявлены возрастные различия в экспрессии изоформ HIF. В частности, у здоровых макак-резус пока-

зано повышение экспрессии генов *HIF1A* и *HIF3A* в тканях десны с возрастом. Экспрессия гена *HIF2A* при этом, напротив, была статистически значимо снижена у старых животных по сравнению с молодыми [149].

Как упоминалось выше, в коре больших полушарий головного мозга крыс было показано уменьшение синтеза HIF-1 и зависимых белков с возрастом [142], однако, по данным более позднего исследования [150], в гиппокампе, моторной коре и клетках Пуркинье мозга старых крыс было обнаружено увеличение активности HIF-1 с возрастом, возможно, из-за уменьшения кровоснабжения и доставки к тканям кислорода. Кроме того, в почках у старых крыс (20 мес.) по сравнению с молодыми (4 мес.) увеличивалось содержание белка HIF-1, а также экспрессия мРНК генов, кодирующих VEGF, EPO и GLUT1 [151].

Противоречивые данные об изменении синтеза HIF-1 с возрастом получены в экспериментах на *C. elegans* [152]. Показано, что нокадаун или делеция гена *vhl-1*, приводящие к стабилизации HIF-1, способствуют увеличению продолжительности жизни *C. elegans* на 30–50% и замедлению старения [153]. Роль стабилизации HIF-1 в механизмах увеличения продолжительности жизни остается неизученной. Предполагают, что HIF-1 действует по сигнальному пути, который отличается от IIS и ограничения питания [154]. Помимо нокадауна *vhl-1*, также показано, что в условиях гипоксии (0,5% O₂) значительно увеличивается продолжительность жизни *C. elegans*, поскольку в этих условиях стабилизируется HIF-1 [153, 155]. Противоположные данные были обнаружены в исследованиях Chen et al. [156] и Zhang et al. [157]. Они показали, что делеция *hif-1* увеличивает продолжительность жизни *C. elegans*. В другом исследовании было подтверждено, что *hif-1* может действовать как отрицательный регулятор продолжительности жизни [158]. При изучении роли HIF-1 в защите от бактериальных токсинов обнаружено, что делеция *hif-1* приводит к увеличению продолжительности жизни, несмотря на то что он необходим для защиты от такого токсина, как цитотоксин *Vibrio cholerae* [158]. Полученные противоречивые данные могут быть связаны с различиями между лабораторными условиями, используемыми для изучения *C. elegans*, и их естественной средой обитания. Таким образом, данные о роли HIF-1 в развитии старения противоречивы и требуют дальнейшего изучения у разных видов организмов.

Результат активации HIF-1 может быть одной из стратегий поиска новых подходов к лечению ишемических и других заболеваний, в

патогенезе которых важную роль играет гипоксия [1], что подчеркивает важность понимания связанных со старением изменений этого пути. Показано, что у старых мышей с пролонгированной активацией субъединицы HIF-1 α улучшается перфузия после ишемии до уровня, аналогичного таковому у молодых мышей, что позволяет предположить, что способность активации HIF-зависимых генов сохранена у старых животных [159]. Следует отметить, что физические упражнения, при которых развивается физиологическая гипоксия, восстанавливают активность HIF-1 α и индуцированную ишемией неоваскуляризацию тканей у старых мышей через P13K-зависимый механизм [160].

Таким образом, ключевой фактор, обеспечивающий реакцию на гипоксическое воздействие, HIF, регулирует экспрессию нескольких тысяч генов и является потенциальной мишенью для создания новых лекарственных средств для терапии многих заболеваний, в том числе, ассоциированных с возрастом. HIF взаимосвязан с компонентами IIS-пути, сиртуинами, а также mTOR, играющими ключевую роль в клеточных и молекулярных механизмах старения и развития возраст-зависимых заболеваний. HIF-1 взаимодействует со многими компонентами IIS-пути, в частности, с FOXO, активация которых снижает продукцию АФК и повышает устойчивость к гипоксии. В условиях недостатка кислорода FOXO активируется как по HIF-зависимому, так и по HIF-независимому пути, что способствует уменьшению уровней АФК. Показано, что активность HIF-1 регулируется всеми членами семейства сиртуинов, кроме SIRT5, в то время как механизмы взаимодействия сиртуинов с HIF-2 и HIF-3 изучены недостаточно. Выявлена взаимосвязь HIF с mTOR и его ингибитором – АМПК, однако точные механизмы в

настоящее время не изучены. Данные по изменению экспрессии HIF с возрастом противоречивы, что во многом связано с тем, что исследования, как правило, выполняются на разных возрастных группах, в разных гипоксических условиях, преимущественно *in vitro*, на разных типах клеток и модельных организмах. Кроме того, различные данные об изменениях синтеза HIF в процессе старения могут определяться, в том числе, индивидуальной устойчивостью к гипоксии изучаемых организмов, что при проведении исследований не учитывается. Понимание роли HIF и гипоксии в механизмах старения и развитии заболеваний, ассоциированных с возрастом, необходимо для разработки новых подходов к персонализированной терапии этих заболеваний и требует проведения дальнейших исследований.

Вклад авторов. Д.Ш.Д. – анализ данных литературы, подготовка текста обзора и рисунков, О.В.М. – обсуждение собранных данных и редактирование текста.

Финансирование. Работа выполнена и финансировалась в рамках гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук МК-2573.2022.1.4 «Прогнозирование течения системной воспалительной реакции у старых крыс на основе исходной устойчивости к гипоксии» и бюджетной темы 122030200530-6 «Клеточные и молекулярно-биологические механизмы воспаления в развитии социально значимых заболеваний человека».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Semenza, G. L. (2014) Oxygen sensing, hypoxia-inducible factors, and disease pathophysiology, *Annu. Rev. Pathol.*, **9**, 47-71, doi: 10.1146/annurev-pathol-012513-104720.
2. Fitzpatrick, S. F. (2019) Immunometabolism and sepsis: a role for HIF? *Front. Mol. Biosci.*, **6**, 85, doi: 10.3389/fmolb.2019.00085.
3. Kunej, T. (2021) Integrative map of HIF1A regulatory elements and variations, *Genes*, **12**, 1526, doi: 10.3390/genes12101526.
4. Fratantonio, D., Cimino, F., Speciale, A., and Virgili, F. (2018) Need (more than) two to Tango: Multiple tools to adapt to changes in oxygen availability, *BioFactors*, **44**, 207-218, doi: 10.1002/biof.1419.
5. Koh, M. Y., and Powis, G. (2012) Passing the baton: the HIF switch, *Trends Biochem. Sci.*, **37**, 364-372, doi: 10.1016/j.tibs.2012.06.004.
6. Suzuki, N., Gradin, K., Poellinger, L., and Yamamoto, M. (2017) Regulation of hypoxia-inducible gene expression after HIF activation, *Exp. Cell Res.*, **356**, 182-186, doi: 10.1016/j.yexcr.2017.03.013.
7. Dzhaliлова, D. Sh., and Makarova, O. V. (2020) Differences in tolerance to hypoxia: physiological, biochemical, and molecular-biological characteristics, *Biomedicines*, **8**, 428, doi: 10.3390/biomedicines8100428.

8. Chen, R., Lai, U. H., Zhu, L., Singh, A., Ahmed, M., et al. (2018) Reactive oxygen species formation in the brain at different oxygen levels: the role of hypoxia inducible factors, *Front Cell Dev Biol.*, **6**, 132, doi: 10.3389/fcell.2018.00132.
9. Pham, K., Parikh, K., and Heinrich, E. C. (2021) Hypoxia and inflammation: insights from high-altitude physiology, *Front. Physiol.*, **12**, 676782, doi: 10.3389/fphys.2021.676782.
10. Rose, M. R. (2009) Adaptation, aging, and genomic information, *Aging (Albany NY)*, **1**, 444-450, doi: 10.18632/aging.100053.
11. Ogunshola, O. O., and Antoniou, X. (2009) Contribution of hypoxia to Alzheimer's disease: is HIF-1 α a mediator of neurodegeneration? *Cell. Mol. Life Sci.*, **66**, 3555-3563, doi: 10.1007/s00018-009-0141-0.
12. Lähteenvuo, J., and Rosenzweig, A. (2012) Effects of aging on angiogenesis, *Circ. Res.*, **27**, 1252-1264, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.246116.
13. Ahluwalia, A., Jones, M. K., Szabo, S., and Tarnawski, A. S. (2014) Aging impairs transcriptional regulation of vascular endothelial growth factor in human microvascular endothelial cells: implications for angiogenesis and cell survival, *J. Physiol. Pharmacol.*, **65**, 209-215.
14. Rea, I. M., Gibson, D. S., McGilligan, V., McNerlan, S. E., Alexander, H. D., et al. (2018) Age and age-related diseases: role of inflammation triggers and cytokines, *Front. Immunol.*, **9**, 586, doi: 10.3389/fimmu.2018.00586.
15. Hou, Y., Dan, X., Babbar, M., Wei, Y., Hasselbalch, S. G., et al. (2019) Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease, *Nat. Rev. Neurol.*, **15**, 565-581, doi: 10.1038/s41582-019-0244-7.
16. Домбровская Ю. Ф. (1961) *Клиника и патогенез гипоксемии растущего организма, Клинико-экспериментальные наблюдения*, Медгиз, Москва.
17. Колчинская А. З. (1964) *Недостаток кислорода и возраст*, Наукова Думка, Киев.
18. Singer, D. (1999) Neonatal tolerance to hypoxia: a comparative-physiological approach, *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.*, **123**, 221-234, doi: 10.1016/s1095-6433(99)00057-4.
19. Dzhaliilova, D. Sh., Kosyreva, A. M., Vishnyakova, P. A., Zolotova, N. A., Tsvetkov, I. S., et al. (2021) Age-related differences in hypoxia-associated genes and cytokine profile in male Wistar rats, *HELIYON*, **7**, e08085, doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e08085.
20. Кирова Ю. И., Германова Э. Л., Лукьянова Л. Д. (2012) Фенотипические особенности динамики содержания HIF-1 α в неокортексе крыс при различных режимах гипоксии, *Бюлл. Эксп. Биол. Мед.*, **154**, 681-686.
21. Brooks, J. T., Elvidge, G. P., Glenny, L., Gleadle, J. M., Liu, C., et al. (2008) Variations within oxygen-regulated gene expression in humans, *J. Appl. Physiol.*, **106**, 212-220, doi: 10.1152/jappphysiol.90578.2008.
22. Van Patot, M. C., and Gassmann, M. (2011) Hypoxia: adapting to high altitude by mutating EPAS-1, the gene encoding HIF-2 α , *High Alt. Med. Biol.*, **12**, 157-167, doi: 10.1089/ham.2010.1099.
23. Dzhaliilova, D. Sh., Kosyreva, A. M., Diatroptov, M. E., Ponomarenko, E. A., Tsvetkov, I. S., et al. (2019) Dependence of the severity of the systemic inflammatory response on resistance to hypoxia in male Wistar rats, *J. Inflam. Res.*, **12**, 73-86, doi: 10.2147/JIR.S194581.
24. Halligan, D. N., Murphy, S. J. E., and Taylor, C. T. (2016) The hypoxia-inducible factor (HIF) couples immunity with metabolism, *Semin. Immunol.*, **28**, 469-477, doi: 10.1016/j.smim.2016.09.004.
25. Frede, S., Stockmann, C., Freitag, P., and Fandrey, J. (2006) Bacterial lipopolysaccharide induces HIF-1 activation in human monocytes via p44/42 MAPK and NF- κ B, *Biochem. J.*, **396**, 517-527, doi: 10.1042/BJ20051839.
26. Zhang, Z., Yao, L., Yang, J., Wang, Z., and Du, G. (2018) PI3K/Akt and HIF-1 signaling pathway in hypoxia-ischemia, *Mol. Med. Rep.*, **18**, 3547-3554, doi: 10.3892/mmr.2018.9375.
27. Treins, C., Giorgetti-Peraldi, S., Murdaca, J., Semenza, G. L., and Van Obberghen, E. (2002) Insulin stimulates hypoxia-inducible factor 1 through a phosphatidylinositol 3-kinase/target of rapamycin-dependent signaling pathway, *J. Biol. Chem.*, **277**, 27975-27981, doi: 10.1074/jbc.M204152200.
28. BelAiba, R. S., Bonello, S., Zähringer, C., Schmidt, S., Hess, J., et al. (2007) Hypoxia up-regulates hypoxia-inducible factor-1 α transcription by involving phosphatidylinositol 3-kinase and nuclear factor kappaB in pulmonary artery smooth muscle cells, *Mol. Biol. Cell*, **18**, 4691-4697, doi: 10.1091/mbc.e07-04-0391.
29. Van Uden, P., Kenneth, N. S., and Rocha, S. (2008) Regulation of hypoxia-inducible factor-1 α by NF- κ B, *Biochem. J.*, **412**, 477-484, doi: 10.1042/BJ20080476.
30. Dodd, K. M., Yang, J., Shen, M. H., Sampson, J. R., and Tee, A. R. (2015) mTORC1 drives HIF-1 α and VEGF-A signalling via multiple mechanisms involving 4E-BP1, S6K1 and STAT3, *Oncogene*, **34**, 2239-2250, doi: 10.1038/onc.2014.164.
31. Mironova, G. D., Shigaeva, M. I., Gritsenko, E. N., Murzaeva, S. V., Gorbacheva, O. S., et al. (2010) Functioning of the mitochondrial ATP-dependent potassium channel in rats varying in their resistance to hypoxia. Involvement of the channel in the process of animal's adaptation to hypoxia, *J. Bioenerg. Biomembr.*, **42**, 473-481, doi: 10.1007/s10863-010-9316-5.
32. Jain, K., Suryakumar, G., Prasad, R., and Ganju, L. (2013) Upregulation of cytoprotective defense mechanisms and hypoxia-responsive proteins imparts tolerance to acute hypobaric hypoxia, *High Alt. Med. Biol.*, **14**, 65-77, doi: 10.1089/ham.2012.1064.
33. Soree, P., Gupta, R. K., Singh, K., Desiraju, K., Agrawal, A., et al. (2016) Raised HIF1 α during normoxia in high altitude pulmonary edema susceptible non-mountaineers, *Sci. Rep.*, **6**, 26468, doi: 10.1038/srep26468.
34. Dzhaliilova, D. Sh., Diatroptov, M. E., Tsvetkov, I. S., Makarova, O. V., and Kuznetsov, S. L. (2018) Expression of Hif-1 α , Nf- κ b, and Vegf genes in the liver and blood serum levels of HIF-1 α , erythropoietin, VEGF, TGF- β , 8-isoprostane, and corticosterone in Wistar rats with high and low resistance to hypox-

- ia, *Bull. Exp. Biol. Med.*, **165**, 781-785, doi: 10.1007/s10517-018-4264-x.
35. Лукьянова Л. Д. (2019) Сигнальные механизмы гипоксии, РАН, Москва, 215 с.
36. Kurhaluk, N., Lukash, O., Nosar, V., Portnychenko, A., Portnichenko, V., et al. (2019) Liver mitochondrial respiratory plasticity and oxygen uptake evoked by cobalt chloride in rats with low and high resistance to extreme hypobaric hypoxia, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **97**, 392-399, doi: 10.1139/cjpp-2018-0642.
37. Tanimoto, K., Yoshiga, K., Eguchi, H., Kaneyasu, M., Ukon, K., et al. (2003) Hypoxia-inducible factor-1 α polymorphisms associated with enhanced transactivation capacity, implying clinical significance, *Carcinogenesis*, **24**, 1779-1783, doi: 10.1093/carcin/bgg132.
38. Bert, P. (1878) *La pression barometrique; recherches de physiologie experimentale*, G. Masson, Paris.
39. Kosyreva, A. M., Dzhalilova, D. S., Tsvetkov, I. S., Diatroptov, M. E., and Makarova, O. V. (2019) Age-specific features of hypoxia tolerance and intensity of lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response in Wistar rats, *Bull. Exp. Biol. Med.*, **166**, 699-703, doi: 10.1007/s10517-019-04421-3.
40. Корнеев А. А., Комиссарова И. А., Нарциссов Я. Р. (1993) Использование глутатиона в качестве протекторного средства при гипоксическом воздействии, *Бюлл. Эксп. Биол. Мед.*, **9**, 261-263.
41. Середенко М. М. (1963) К вопросу о некоторых особенностях реакции старческого организма на острую гипоксию, в кн.: «Кислородная недостаточность», Издательство АН УССР, Киев.
42. Tang, X. G., Zhang, J. H., Qin, J., Gao, X. B., Li, Q. N., et al. (2014) Age as a risk factor for acute mountain sickness upon rapid ascent to 3,700 m among young adult Chinese men, *Clin. Interv. Aging*, **9**, 1287-1294, doi: 10.2147/CIA.S67052.
43. Yang, B., Sun, Z.-J., Cao, F., Zhao, H., Li, C.-W., et al. (2015) Obesity is a risk factor for acute mountain sickness: A prospective study in Tibet railway construction workers on Tibetan plateau, *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, **19**, 119-122.
44. Guo, G., Zhu, G., Sun, W., Yin, C., Ren, X., et al. (2014) Association of arterial oxygen saturation and acute mountain sickness susceptibility: a meta-analysis, *Cell Biochem. Biophys.*, **70**, 1427-1432, doi: 10.1007/s12013-014-0076-4.
45. Ziaee, V., Yunesian, M., Ahmadinejad, Z., Halabchi, F., Kordi, R., et al. (2003) Acute mountain sickness in Iranian trekkers around mount Damavand (5671m) in Iran, *Wild. Environ. Med.*, **14**, 214-219, doi: 10.1580/1080-6032(2003)14[214:amsiit]2.0.co;2.
46. Honigman, B., Theis, M. K., Koziol-McLain, J., Roach, R., Yip, R., et al. (1993) Acute mountain sickness in a general tourist population at moderate altitudes, *Ann. Intern. Med.*, **118**, 587-592, doi: 10.7326/0003-4819-118-8-199304150-00003.
47. Gaillard, S., Dellasanta, P., Loutan, L., and Kayser, B. (2004) Awareness, prevalence, medication use, and risk factors of acute mountain sickness in tourists trekking around the Annapurnas in Nepal: a 12-year follow-up, *High Alt. Med. Biol.*, **5**, 410-419, doi: 10.1089/ham.2004.5.410.
48. Wu, Y., Zhang, C., Chen, Y., and Luo, Y. J. (2018) Association between acute mountain sickness (AMS) and age: a meta-analysis, *Mil. Med. Res.*, **5**, 14, doi: 10.1186/s40779-018-0161-x.
49. Richalet, J. P., Larmignat, P., Poitrine, E., Letournel, M., and Canoui-Poitaine, F. (2012) Physiological risk factors for severe highaltitude illness: A prospective cohort study, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **185**, 192-198, doi: 10.1164/rccm.201108-1396OC.
50. Canoui-Poitaine, F., Veerabudun, K., Larmignat, P., Letournel, M., Bastuji-Garin, S., et al. (2014) Risk prediction score for severe high altitude illness: A Cohort Study, *PLoS One*, **9**, e100642, doi: 10.1371/journal.pone.0100642.
51. López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., and Kroemer, G. (2013) The hallmarks of aging, *Cell*, **153**, 1194-1217, doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039.
52. Hayflick, L., and Moorhead, P. S. (1961) The serial cultivation of human diploid cell strains, *Exp. Cell Res.*, **25**, 585-621, doi: 10.1016/0014-4827(61)90192-6.
53. Olovnikov, A. M. (1996) Telomeres, telomerase, and aging: origin of the theory, *Exp. Gerontol.*, **31**, 443-448, doi: 10.1016/0531-5565(96)00005-8.
54. Carneiro, M. C., Henriques, C. M., Nabais, J., Ferreira, T., Carvalho, T., et al. (2016) Short telomeres in key tissues initiate local and systemic aging in Zebrafish, *PLoS Genet.*, **12**, e1005798, doi: 10.1371/journal.pgen.1005798.
55. Lopes-Paciencia, S., Saint-Germain, E., Rowell, M. C., Ruiz, A. F., Kalegari, P., et al. (2019) The senescence-associated secretory phenotype and its regulation, *Cytokine*, **117**, 15-22, doi: 10.1016/j.cyto.2019.01.013.
56. Cummins, E. P., Berra, E., Comerford, K. M., Ginouves, A., Fitzgerald, K. T., et al. (2006) Prolyl hydroxylase-1 negatively regulates I κ B kinase- β , giving insight into hypoxia-induced NF κ B activity, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 18154-18159, doi: 10.1073/pnas.0602235103.
57. Harman, D. (1956) Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry, *J. Gerontol.*, **11**, 298-300, doi: 10.1093/geronj/11.3.298.
58. Pomatto, L. C. D., and Davies, K. J. A. (2018) Adaptive homeostasis and the free radical theory of ageing, *Free Radic. Biol. Med.*, **124**, 420-430, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.016.
59. Korbecki, J., Simińska, D., Gąssowska-Dobrowolska, M. (2021) 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.*, **22**, 10701, doi: 10.3390/ijms221910701.
60. Skulachev, V.P. (2012) What is "phenoptosis" and how to fight it? *Biochemistry (Moscow)*, **77**, 689-706, doi: 10.1134/S0006297912070012.
61. Zorov, D. B., Popkov, V. A., Zorova, L. D., Vorobjev, I. A., Pevzner, I. B., et al. (2017) Mitochondrial aging: is there a mitochondrial clock? *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **72**, 1171-1179, doi: 10.1093/gerona/glw184.

62. Yuan, Y., Cruzat, V. F., Newsholme, P., Cheng, J., Chen, Y., and Lu, Y. (2016) Regulation of SIRT1 in aging: Roles in mitochondrial function and biogenesis, *Mech. Ageing Dev.*, **155**, 10-21, doi: 10.1016/j.mad.2016.02.003.
63. Saldmann, F., Viltard, M., Leroy, C., and Friedlander, G. (2019) The Naked Mole Rat: a unique example of positive oxidative stress, *Oxid. Med. Cell Longev.*, 2019, 4502819, doi: 10.1155/2019/4502819.
64. Liam, E., Tina, W., Maria, R., and Matthew, E. P. (2022) Naked Mole-Rat cortex maintains reactive oxygen species homeostasis during in vitro hypoxia or ischemia and reperfusion, *Curr. Neuropharmacol.*, doi: 10.2174/1570159X20666220327220929.
65. Pan, H., and Finkel, T. (2017) Key proteins and pathways that regulate lifespan, *J. Biol. Chem.*, **292**, 6452-6460, doi: 10.1074/jbc.R116.771915.
66. Yu, M., Zhang, H., Wang, B., Zhang, Y., Zheng, X., et al. (2021) Key signaling pathways in aging and potential interventions for healthy aging, *Cells*, **10**, 660, doi: 10.3390/cells10030660.
67. Milman, S., Huffman, D. M., and Barzilai, N. (2016) The somatotropic axis in human aging: framework for the current state of knowledge and future research, *Cell Metab.*, **23**, 980-989, doi: 10.1016/j.cmet.2016.05.014.
68. Zelzer, E., Levy, Y., Kahana, C., Shilo, B. Z., Rubinstein, M., and Cohen, B. (1998) Insulin induces transcription of target genes through the hypoxia-inducible factor HIF1 α /ARNT, *EMBO J.*, **17**, 5085-5094, doi: 10.1093/emboj/17.17.5085.
69. Zundel, W., Schindler, C., Haas-Kogan, D., Koong, A., Kaper, F., et al. (2000) Loss of PTEN facilitates HIF-1-mediated gene expression, *Genes Dev.*, **14**, 391-396.
70. Murtaza, G., Khan, A. K., Rashid, R., Muneer, S., Hasan, S. M. F., et al. (2017) FOXO transcriptional factors and long-term living, *Oxid. Med. Cell Longev.*, **2017**, 3494289, doi: 10.1155/2017/3494289.
71. Klotz, L. O., Sánchez-Ramos, C., Prieto-Arroyo, I., Urbánek, P., Steinbrenner, H., et al. (2015) Redox regulation of FoxO transcription factors, *Redox Biol.*, **6**, 51-72, doi: 10.1016/j.redox.2015.06.019.
72. Xuan, Z., and Zhang, M. Q. (2005) From worm to human: bioinformatics approaches to identify FOXO target genes, *Mech. Ageing Dev.*, **126**, 209-215, doi: 10.1016/j.mad.2004.09.021.
73. Asada, S., Daitoku, H., Matsuzaki, H., Saito, T., Sudo, T., et al. (2007) Mitogen-activated protein kinases, Erk and p38, phosphorylate and regulate Foxo1, *Cell Signal.*, **19**, 519-527, doi: 10.1016/j.cellsig.2006.08.015.
74. Kops, G. J. P. L., Dansen, T. B., Polderman, P. E., Saarloos, I., Wirtz, K. W. A., et al. (2002) Forkhead transcription factor FOXO3a protects quiescent cells from oxidative stress, *Nature*, **419**, 316-321, doi: 10.1038/nature01036.
75. Tran, H., Brunet, A., Grenier, J. M., Datta, S. R., Fornace, A. J., et al. (2002) DNA repair pathway stimulated by the forkhead transcription factor FOXO3a through the Gadd45 protein, *Science*, **296**, 530-534, doi: 10.1126/science.1068712.
76. Ogg, S., Paradis, S., Gottlieb, S., Patterson, G. I., Lee, L., et al. (1997) The Fork head transcription factor DAF-16 transduces insulin-like metabolic and longevity signals in *C. elegans*, *Nature*, **389**, 994-999, doi: 10.1038/40194.
77. Tsuchiya, K., Westerterp, M., Murphy, A. J., Subramanian, V., Ferrante, A.W., et al. (2013) Expanded granulocyte/monocyte compartment in myeloid-specific triple FoxO knockout increases oxidative stress and accelerates atherosclerosis in mice, *Circ. Res.*, **112**, 992-1003, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.300749.
78. Hu, M. C., Lee, D. F., Xia, W., Golfman, L. S., Ou-Yang, Fu, et al. (2004) IkappaB kinase promotes tumorigenesis through inhibition of forkhead FOXO3a, *Cell*, **117**, 225-237, doi: 10.1016/s0092-8674(04)00302-2.
79. Kane, L. P., Shapiro, V. S., Stokoe, D., and Weiss, A. (1999) Induction of NF-kappaB by the Akt/PKB kinase, *Curr. Biol.*, **9**, 601-604, doi: 10.1016/s0960-9822(99)80265-6.
80. Chen, P. S., Chiu, W. T., Hsu, P. L., Lin, S. C., Peng, I. C., et al. (2020) Pathophysiological implications of hypoxia in human diseases, *J. Biomed. Sci.*, **27**, 63, doi: 10.1186/s12929-020-00658-7.
81. Lappano, R., Todd, L. A., Stanic, M., Cai, Q., Maggolini, M., et al. (2022) Multifaceted interplay between hormones, growth factors and hypoxia in the tumor microenvironment. *Cancers (Basel)*, **14**, 539, doi: 10.3390/cancers14030539.
82. Bakker, W. J., Harris, I. S., and Mak, T. W. (2007) FOXO3a is activated in response to hypoxic stress and inhibits HIF1-induced apoptosis via regulation of CITED2, *Mol. Cell*, **28**, 941-953, doi: 10.1016/j.molcel.2007.10.035.
83. Jensen, K. S., Binderup, T., Jensen, K. T., Therkelsen, I., Borup, R., et al. (2011) FoxO3A promotes metabolic adaptation to hypoxia by antagonizing Myc function, *EMBO J.*, **30**, 4554-4570, doi: 10.1038/emboj.2011.323.
84. Barretto, E. C., Polan, D. M., Beevor-Potts, A. N., Lee, B., and Grewal, S. S. (2020) Tolerance to hypoxia is promoted by FOXO regulation of the innate immunity transcription factor NF- κ B/Relish in *Drosophila*, *Genetics*, **215**, 1013-1025, doi: 10.1534/genetics.120.303219.
85. Scott, B. A., Avidan M. S., and Crowder C. M. (2002) Regulation of hypoxic death in *C. elegans* by the insulin/IGF receptor homolog DAF-2, *Science*, **296**, 2388-2391, doi: 10.1126/science.1072302.
86. Liu, X., Cai, X., Hu, B., Mei, Z., Zhang, D., et al. (2016) Forkhead transcription factor 3a (FOXO3a) modulates hypoxia signaling via up-regulation of the von Hippel-Lindau gene (VHL), *J. Biol. Chem.*, **291**, 25692-25705, doi: 10.1074/jbc.M116.745471.
87. Samarin, J., Wessel, J., Cicha, I., Kroening, S., Warnecke, C., et al. (2010) FoxO proteins mediate hypoxic induction of connective tissue growth factor

- in endothelial cells, *J. Biol. Chem.*, **285**, 4328-4336, doi: 10.1074/jbc.M109.049650.
88. Xu, G. (2018) HIF-1-mediated expression of Foxo1 serves an important role in the proliferation and apoptosis of osteoblasts derived from children's iliac cancellous bone, *Mol. Med. Rep.*, **17**, 6621-6631, doi: 10.3892/mmr.2018.8675.
89. Zheng, X., Zhai, B., Koivunen, P., Shin, S. J., Lu, G., et al. (2014) Prolyl hydroxylation by EglN2 destabilizes FOXO3a by blocking its interaction with the USP9x deubiquitinase, *Genes Dev.*, **28**, 1429-1444, doi: 10.1101/gad.242131.114.
90. Grabowska, W., Sikora, E., and Bielak-Zmijewska, A. (2017) Sirtuins, a promising target in slowing down the ageing process, *Biogerontology*, **4**, 447-476, doi: 10.1007/s10522-017-9685-9.
91. Ji, Z., Liu, G. H., and Qu, J. (2022) Mitochondrial sirtuins, metabolism, and aging, *J. Genet. Genomics*, **49**, 287-298, doi: 10.1016/j.jgg.2021.11.005.
92. Bhatt, V., and Tiwari, A. K. (2022) Sirtuins, a key regulator of ageing and age-related neurodegenerative diseases, *Int. J. Neurosci.*, **13**, 1-26, doi: 10.1080/00207454.2022.2057849.
93. Mercken, E. M., Mitchell, S. J., Martin-Montalvo, A., et al. (2014) SIRT2104 extends survival of male mice on a standard diet and preserves bone and muscle mass, *Aging Cell*, **5**, 787-796, doi: 10.1111/ace.12220.
94. Brunet, A., Sweeney, L. B., Sturgill, J. F., Chua, K. F., Greer, P. L., et al. (2004) Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase, *Science*, **303**, 2011-2015, doi: 10.1126/science.1094637.
95. Maillet, A., and Pervaiz, S. (2012) Redox regulation of p53, redox effectors regulated by p53: a subtle balance, *Antioxid. Redox Signal.*, **11**, 1285-1294, doi: 10.1089/ars.2011.4434.
96. Ou, H.-L., and Schumacher, B. (2018) DNA damage responses and p53 in the aging process, *Blood*, **5**, 488-495, doi: 10.1182/blood-2017-07-746396.
97. Dioum, E. M., Chen, R., Alexander, M. S., Zhang, Q., Hogg, R. T., et al. (2009) Regulation of hypoxia-inducible factor 2 signaling by the stress-responsive deacetylase sirtuin 1, *Science*, **324**, 1289-1293, doi: 10.1126/science.1169956.
98. Lim, J. H., Lee, Y. M., Chun, Y. S., Chen, J., Kim, J. E., et al. (2010) Sirtuin 1 modulates cellular responses to hypoxia by deacetylating hypoxia-inducible factor 1, *Mol. Cell*, **38**, 864-878, doi: 10.1016/j.molcel.2010.05.023.
99. Chen, R., Dioum, E. M., Hogg, R. T., Gerard, R. D., and Garcia, J. A. (2011) Hypoxia increases sirtuin 1 expression in a hypoxia-inducible factor-dependent manner, *J. Biol. Chem.*, **286**, 13869-13878, doi: 10.1074/jbc.M110.175414.
100. Laemmle, A., Lechleiter, A., Roh, V., Schwarz, C., Portmann, S., et al. (2012) Inhibition of SIRT1 impairs the accumulation and transcriptional activity of HIF-1 protein under hypoxic conditions, *PLoS One*, **7**, e33433, doi: 10.1371/journal.pone.0033433.
101. Gomes, A. P., Price, N. L., Ling, A. J., Moslehi, J. J., Montgomery, M. K., et al. (2013) Declining NAD(+) induces a pseudohypoxic state disrupting nuclear-mitochondrial communication during aging, *Cell*, **155**, 1624-1638, doi: 10.1016/j.cell.2013.11.037.
102. Joo, H.-Y., Yun, M., Jeong, J., Park, E.-R., Shin, H.-J., et al. (2015) SIRT1 deacetylates and stabilizes hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) via direct interactions during hypoxia, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **462**, 294-300, doi: 10.1016/j.bbrc.2015.04.119.
103. Bai, M., Lu, C., An, L., Gao, Q., Xie, W., et al. (2020) SIRT1 Relieves Necrotizing Enterocolitis through Inactivation of Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 α , *Cell Cycle*, **19**, 2018-2027, doi: 10.1080/15384101.2020.1788251.
104. Lee, S. D., Kim, W., Jeong, J.-W., Park, J.-W., and Kim, J.-E. (2016) AK-1, a SIRT2 inhibitor, destabilizes HIF-1 and diminishes its transcriptional activity during hypoxia, *Cancer Lett.*, **373**, 138-145, doi: 10.1016/j.canlet.2016.01.031.
105. Seo, K.-S., Park, J.-H., Heo, J. Y., Jing, K., Han, J., et al. (2015) SIRT2 regulates tumour hypoxia response by promoting HIF-1 hydroxylation, *Oncogene*, **34**, 1354-1362, doi: 10.1038/onc.2014.76.
106. Geng, H., Liu, Q., Xue, C., David, L. L., Beer, T. M., et al. (2012) HIF1 protein stability is increased by acetylation at Lysine 709, *J. Biol. Chem.*, **287**, 35496-35505, doi: 10.1074/jbc.M112.400697.
107. Kaitsuka, T., Matsushita, M., and Matsushita, N. (2020) SIRT2 inhibition activates hypoxia-inducible factor 1 signaling and mediates neuronal survival, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **529**, 957-962, doi: 10.1016/j.bbrc.2020.06.159.
108. Hu, A., Yang, L., Liang, J., Lu, D., Zhang, J., et al. (2020) SIRT2 modulates VEGFD-associated lymphangiogenesis by deacetylating EPAS1 in human head and neck, *Cancer. Mol. Carcinog.*, **59**, 1280-1291, doi: 10.1002/mc.23256.
109. Jing, E., Emanuelli B., Hirschey M.D., Boucher, J., Lee, K. Y., et al. (2011) Sirtuin-3 (Sirt3) regulates skeletal muscle metabolism and insulin signaling via altered mitochondrial oxidation and reactive oxygen species production, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **35**, 14608-14613, doi: 10.1073/pnas.1111308108.
110. Finley, L. W., Carracedo, A., Lee, J., Souza, A., Egia, A., et al. (2011) SIRT3 opposes reprogramming of cancer cell metabolism through HIF1 α destabilization, *Cancer Cell*, **19**, 416-428, doi: 10.1016/j.ccr.2011.02.014.
111. Bell, E. L., Emerling, B. M., Ricoult, S. J., and Guarente, L. (2011) Sirt3 suppresses hypoxia inducible factor 1 α and tumor growth by inhibiting mitochondrial ROS production, *Oncogene*, **30**, 2986-2996, doi: 10.1038/onc.2011.37.
112. Liu, B., Che, W., Xue, J., Zheng, C., Tang, K., et al. (2013) SIRT4 prevents hypoxia-induced apoptosis in H9c2 cardiomyoblast cells, *Cell. Physiol. Biochem.*, **32**, 655-662, doi: 10.1159/000354469.
113. Tong, Y., Kai, J., Wang, S., Yu, Y., Xie, S., et al. (2021) VHL regulates the sensitivity of clear cell renal cell carcinoma to SIRT4-mediated metabolic stress

- via HIF-1 α /HO-1 pathway, *Cell Death Dis.*, **12**, 621, doi: 10.1038/s41419-021-03901-7.
114. Yang, L., Ma, X., He, Y., Chen Yuan, C., Chen, Q., et al. (2017) Sirtuin 5: a review of structure, known inhibitors and clues for developing new inhibitors, *Sci. China. Life Sci.*, **3**, 249-256, doi: 10.1007/s11427-016-0060-7.
 115. D'Onofrio, N., Servillo, L., Giovane, A., Casale, R., Vitiello, M., et al. (2016) Ergothioneine oxidation in the protection against high-glucose induced endothelial senescence: Involvement of SIRT1 and SIRT6, *Free Radic. Biol. Med.*, **96**, 211-222, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.013.
 116. Wang, X.-X., Wang, X.-L., Tong, M., Gan, Lu, Chen, H., et al. (2016) SIRT6 protects cardiomyocytes against ischemia/reperfusion injury by augmenting FoxO3 α -dependent antioxidant defense mechanisms, *Basic Res. Cardiol.*, **2**, 13, doi: 10.1007/s00395-016-0531-z.
 117. Zhong, L., D'Urso, A., Toiber, D., Sebastian, C., Henry, R. E., et al. (2010) The histone deacetylase Sirt6 regulates glucose homeostasis via Hif1 α , *Cell*, **140**, 280-293, doi: 10.1016/j.cell.2009.12.041.
 118. Yang, Z., Huang, Y., Zhu, L., Yang, K., Liang, K., et al. (2021) SIRT6 promotes angiogenesis and hemorrhage of carotid plaque via regulating HIF-1 α and reactive oxygen species, *Cell Death Dis.*, **12**, 77, doi: 10.1038/s41419-020-03372-2.
 119. Kiran, S., Anwar, T., Kiran, M., and Ramakrishna, G. (2015) Sirtuin 7 in cell proliferation, stress and disease: rise of the seventh sirtuin! *Cell. Signall.*, **3**, 673-682, doi: 10.1016/j.cellsig.2014.11.026.
 120. Hubbi, M. E., Hu, H., Gilkes, D. M., and Semenza, G. L. (2013) Sirtuin-7 inhibits the activity of hypoxia-inducible factors, *J. Biol. Chem.*, **288**, 20768-20775, doi: 10.1074/jbc.M113.476903.
 121. Liu, G. Y., and Sabatini, D. M. (2020) mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **21**, 183-203, doi: 10.1038/s41580-019-0199-y.
 122. Gwinn, D. M., Shackelford, D. B., Egan, D. F., Mihaylova, M. M., Mery, A., et al. (2008) AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint, *Mol. Cell*, **30**, 214-226, doi: 10.1016/j.molcel.2008.03.003.
 123. Brugarolas, J., Lei, K., Hurley, R. L., Manning, B. D., Reiling, J. H., et al. (2004) Regulation of mTOR function in response to hypoxia by REDD1 and the TSC1/TSC2 tumor suppressor complex, *Genes Dev.*, **18**, 2893-2904, doi: 10.1101/gad.1256804.
 124. Canto, C., Gerhart-Hines, Z., Feige, J. N., Lagouge, M., Noriega, L., et al. (2009) AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT1 activity, *Nature*, **458**, 1056-1060, doi: 10.1038/nature07813.
 125. Lan, F., Cacicedo, J. M., Ruderman, N., and Ido, Y. (2008) SIRT1 modulation of the acetylation status, cytosolic localization, and activity of LKB1: possible role in AMP-activated protein kinase activation, *J. Biol. Chem.*, **283**, 27628-27635, doi: 10.1074/jbc.M805711200.
 126. Greer, E. L., Oskoui, P. R., Banko, M. R., Maniari, J. M., Gygi, M. P., et al. (2007) The energy sensor AMP-activated protein kinase directly regulates the mammalian FOXO3 transcription factor, *J. Biol. Chem.*, **282**, 30107-30119, doi: 10.1074/jbc.M705325200.
 127. Sánchez-Álvarez, M., Strippoli, R., Donadelli, M., Bazhin, A. V., and Cordani, M. (2019) Sestrins as a therapeutic bridge between ROS and autophagy in cancer, *Cancers (Basel)*, **11**, 1415, doi: 10.3390/cancers11101415.
 128. Dzhililova, D. S., and Makarova, O. V. (2021) HIF-dependent mechanisms of relationship between hypoxia tolerance and tumor development, *Biochemistry (Moscow)*, **86**, 1163-1180, doi: 10.1134/S0006297921100011.
 129. Jung, S. N., Yang, W. K., Kim, J., Kim, H. S., Kim, E. J., et al. (2008) Reactive oxygen species stabilize hypoxia-inducible factor-1 alpha protein and stimulate transcriptional activity via AMP-activated protein kinase in DU145 human prostate cancer cells, *Carcinogenesis*, **29**, 713-721, doi: 10.1093/carcin/bgn032.
 130. Abdel Malik, R., Zippel, N., Frömel, T., Heidler, J., Zukunft, S., et al. (2017) AMP-Activated Protein Kinase α 2 in neutrophils regulates vascular repair via Hypoxia-Inducible Factor-1 α and a network of proteins affecting metabolism and apoptosis, *Circ. Res.*, **120**, 99-109, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309937.
 131. Treins, C., Murdaca, J., Van Obberghen, E., and GiorgettiPeraldi, S. (2006) AMPK activation inhibits the expression of HIF-1 α induced by insulin and IGF-1, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **342**, 1197-1202, doi: 10.1016/j.bbrc.2006.02.088.
 132. Faubert, B., Boily, G., Izreig, S., Griss, T., Samborska, B., et al. (2013) AMPK is a negative regulator of the Warburg effect and suppresses tumor growth *in vivo*, *Cell Metab.*, **17**, 113-124, doi: 10.1016/j.cmet.2012.12.001.
 133. Seo, K., Seo, S., Ki, S. H., and Shin, S. M. (2016) Sestrin2 inhibits hypoxia-inducible factor-1 α accumulation via AMPK-mediated prolyl hydroxylase regulation, *Free Radic. Biol. Med.*, **101**, 511-523, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.014.
 134. Dengler, F. (2020) Activation of AMPK under hypoxia: many roads leading to Rome, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 2428, doi: 10.3390/ijms21072428.
 135. Mulligan, J. D., Gonzalez, A. A., Kumar, R., Davis, A. J., and Saupe, K. W. (2005) Aging elevates basal adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) activity and eliminates hypoxic activation of AMPK in mouse liver, *J. Gerontol.*, **60**, 21-27, doi: 10.1093/gerona/60.1.21.
 136. Arsham, A. M., Howell, J. J., and Simon, M. C. (2003) A novel hypoxia-inducible factor-independent hypoxic response regulating mammalian target of rapamycin and its targets, *J. Biol. Chem.*, **278**, 29655-29660, doi: 10.1074/jbc.M212770200.
 137. Chun, Y., and Kim, J. (2021) AMPK-mTOR signaling and cellular adaptations in hypoxia, *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 9765, doi: 10.3390/ijms22189765.

138. Kaper, F., Dornhoefer, N., and Giaccia, A. J. (2006) Mutations in the PI3K/PTEN/TSC2 pathway contribute to mammalian target of rapamycin activity and increased translation under hypoxic conditions, *Cancer Res.*, **66**, 1561-1569, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3375.
139. Ashok, B. S., Ajith, T. A., and Sivanesan, S. (2017) Hypoxia-inducible factors as neuroprotective agent in Alzheimer's disease, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **44**, 327-334, doi: 10.1111/1440-1681.12717.
140. Tan, T., Marin-Garcia, J., Damle, S., and Weiss, H. R. (2010) Hypoxia Inducible Factor-1 improves inotropic responses of cardiac myocytes in aging heart without affecting mitochondrial activity, *Exp. Physiol.*, **95**, 712-722, doi: 10.1113/expphysiol.2009.051649.
141. Liu, Y., Liu, F., Iqbal, K., Grundke-Iqbal, I., and Gong, C. X. (2008) Decreased glucose transporters correlate to abnormal hyperphosphorylation of tau in Alzheimer's disease, *FEBS Lett.*, **582**, 359-364, doi: 10.1016/j.febslet.2007.12.035.
142. Ndubuizu, O. I., Chavez, J. C., and LaManna, J. C. (2009) Increased prolyl 4-hydroxylase expression and differential regulation of hypoxia-inducible factors in the aged rat brain, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **297**, R158-R165, doi: 10.1152/ajpregu.90829.2008.
143. Frenkel-Denkberg, G., Gershon, D., and Levy, A. P. (1999) The function of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) is impaired in senescent mice, *FEBS Lett.*, **462**, 341-344, doi: 10.1016/s0014-5793(99)01552-5.
144. Rohrbach, S., Teichert, S., Niemann, B., Franke, C., and Katschinski, D. (2008) Caloric restriction counteracts age-dependent changes in prolyl-4-hydroxylase domain (PHD) 3 expression, *Biogerontology*, **9**, 169-176, doi: 10.1007/s10522-008-9126-x.
145. Rivard, A., Berthou-Soulie, L., Principe, N., Kearney, M., Curry, C., et al. (2000) Age-dependent defect in vascular endothelial growth factor expression is associated with reduced hypoxia-inducible factor 1 activity, *J. Biol. Chem.*, **275**, 29643-29674, doi: 10.1074/jbc.M001029200.
146. Kim, H. J., Jung, K. J., Yu, B. P., Cho, C. G., Choi, J. S., et al. (2002) Modulation of redox-sensitive transcription factors by calorie restriction during aging, *Mech. Ageing Dev.*, **123**, 1589-1595, doi: 10.1016/s0047-6374(02)00094-5.
147. Kang, M. J., Kim, H. J., Kim, H. K., Lee, J. Y., Kim, D. H., et al. (2005) The effect of age and calorie restriction on HIF-1-responsive genes in aged liver, *Biogerontology*, **6**, 27-37, doi: 10.1007/s10522-004-7381-z.
148. Lee, S. J., Hwang, A. B., and Kenyon, C. (2010) Inhibition of respiration extends *C. elegans* life span via reactive oxygen species that increase HIF-1 activity, *Curr. Biol.*, **20**, 2131-2136, doi: 10.1016/j.cub.2010.10.057.
149. Ebersole, J. L., Novak, M. J., Orraca, L., Martinez-Gonzalez, J., Kirakodu, S., et al. (2018) Hypoxia-inducible transcription factors, HIF1A and HIF2A, increase in aging mucosal tissues, *Immunology*, **154**, 452-464, doi: 10.1111/imm.12894.
150. Wang, H., Wu, H., Guo, H., Zhang, G., Zhang, R., and Zhan, S. (2012) Increased hypoxia-inducible factor 1 α expression in rat brain tissues in response to aging, *Neural Regen Res.*, **7**, 778-782, doi: 10.3969/j.issn.1673-5374.2012.10.010.
151. Tanaka, T., Kato, H., Kojima, I., Ohse, T., Son, D., et al. (2006) Hypoxia and expression of hypoxia-inducible factor in the aging kidney, *J. Gerontol. Med. Sci.*, **61**, 795-805, doi: 10.1093/gerona/61.8.795.
152. Leiser, S. F., and Kaerberlein, M. (2010) The hypoxia-inducible factor HIF-1 functions as both a positive and negative modulator of aging, *Biol. Chem.*, **391**, 1131-1137, doi: 10.1515/BC.2010.123.
153. Mehta, R., Steinkraus, K. A., Sutphin, G. L., Ramos, F. J., Shamieh, L. S., et al. (2009) Proteasomal regulation of the hypoxic response modulates aging in *C. elegans*, *Science*, **324**, 1196-1198, doi: 10.1126/science.1173507.
154. Kaerberlein, M., and Kapahi, P. (2009) The hypoxic response and aging, *Cell Cycle*, **8**, 2324, doi: 10.4161/cc.8.15.9126.
155. Jiang, H., Guo, R., and Powell-Coffman, J. A. (2001) The *Caenorhabditis elegans* hif-1 gene encodes a bHLH-PAS protein that is required for adaptation to hypoxia, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 7916-7921, doi: 10.1073/pnas.141234698.
156. Chen, D., Thomas, E. L., and Kapahi, P. (2009) HIF-1 modulates dietary restriction-mediated lifespan extension via IRE-1 in *Caenorhabditis elegans*, *PLoS Genet.*, **5**, e1000486, doi: 10.1371/journal.pgen.1000486.
157. Zhang, Y., Shao, Z., Zhai, Z., Shen, C., and Powell-Coffman, J. A. (2009) The HIF-1 hypoxia-inducible factor modulates lifespan in *C. elegans*, *PLoS One*, **4**, e6348, doi: 10.1371/journal.pone.0006348.
158. Bellier, A., Chen, C.-S., Kao, C.-Y., Cinar, H. N., Aroian, R. V. (2009) Hypoxia and the hypoxic response pathway protect against pore-forming Toxins in *C. elegans*, *PLoS Pathog.*, **5**, e1000689, doi: 10.1371/journal.ppat.1000689.
159. Bosch-Marce, M., Okuyama, H., Wesley, J., Sarkar, K., Kimura, H., et al. (2007) Effects of aging and hypoxia-inducible factor-1 activity on angiogenic cell mobilization and recovery of perfusion after limb ischemia, *Circ. Res.*, **101**, 1310-1318, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.153346.
160. Cheng, X., Kuzuya, M., Kim, W., Song, H., Hu, L., et al. (2010) Exercise training stimulates ischemia-induced neovascularization via phosphatidylinositol 3-kinase/akt-dependent hypoxia-induced factor-1 α reactivation in mice of advanced age, *Circulation*, **122**, 707-716, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.909218.

THE ROLE OF HYPOXIA-INDUCIBLE FACTOR IN THE MECHANISMS OF AGING

Review

D. Sh. Dzhaliлова^{1*} and O. V. Makarova^{1,2}

¹ *Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky National Research Centre of Surgery, 117418 Moscow, Russia; e-mail: juliajal93@mail.ru*

² *Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, 119234 Moscow, Russia*

Aging is accompanied by a reduction in the oxygen delivery to all organs and tissues and decrease in the oxygen partial pressure in them, resulting in the development of hypoxia. The lack of oxygen activates cell signaling pathway mediated by the hypoxia-inducible transcription factor (HIF), which exists in three isoforms – HIF-1, HIF-2, and HIF-3. HIF regulates expression of several thousand genes and is a potential target for the development of new drugs for the treatment of many diseases, including those associated with age. Human organism and organisms of laboratory animals differ in their tolerance to hypoxia and expression of HIF and HIF-dependent genes, which may contribute to the development of inflammatory, tumor, and cardiovascular diseases. Currently, the data on changes in the HIF expression with age are contradictory, which is mostly due to the fact that such studies are conducted in different age groups, cell types, and model organisms, as well as under different hypoxic conditions and mainly *in vitro*. Furthermore, the observed discrepancies can be due to the individual tolerance of the studied organisms to hypoxia, which is typically not taken into account. Therefore, the purpose of this review was to analyze the published data on the connection between the mechanisms of aging, basal tolerance to hypoxia, and changes in the level of HIF expression with age. Here, we summarized the data on the age-related changes in the hypoxia tolerance, HIF expression and the role of HIF in aging, which is associated with its involvement in the molecular pathways mediated by insulin and IGF-1 (IIS), sirtuins (SIRT), and mTOR. HIF-1 interacts with many components of the IIS pathway, in particular with FOXO, the activation of which reduces production of reactive oxygen species (ROS) and increases hypoxia tolerance. Under hypoxic conditions, FOXO is activated via both HIF-dependent and HIF-independent pathways, which contributes to a decrease in the ROS levels. The activity of HIF-1 is regulated by all members of the sirtuin family, except SIRT5, while the mechanisms of SIRT interaction with HIF-2 and HIF-3 are poorly understood. The connection between HIF and mTOR and its inhibitor, AMPK, has been identified, but its exact mechanism has yet to be studied. Understanding the role of HIF and hypoxia in aging and pathogenesis of age-associated diseases is essential for the development of new approaches to the personalized therapy of these diseases, and requires further research.

Keywords: hypoxia tolerance, mechanisms of aging, HIF, age