

# Сигнальные механизмы адаптации к гипоксии, их взаимодействие и роль в системной регуляции

Л.Д. Лукьянова, Ю.И. Кирова, Г.В. Сукоян, Э.Л. Германова

НИИ общей патологии и патофизиологии, УРАМН, Москва; [ldluckyanova@gmail.com](mailto:ldluckyanova@gmail.com)

Адаптация к гипоксии – это эволюционно сформировавшаяся ответная реакция организма, направленная на поддержание и сохранение кислородного и энергетического гомеостаза в условиях дефицита кислорода. Различают две стадии формирования механизмов адаптации: 1) фазу индукции адаптации; 2) фазу формирования геном-зависимых реакций долгосрочной адаптации. Фаза индукции адаптации характеризуется, как правило, увеличением срочной толерантности (резистентности). Одновременно в этот период активируются множественные соподчиненные сигнальные системы, составляющие основу для формирования отсроченных геномзависимых защитных эффектов долгосрочной адаптации. Главным медиатором адаптивных процессов при гипоксии является специфический гипоксический белковый фактор HIF-1 $\alpha$ . Однако в литературе рассматриваются и другие сигнальные пути, которые могут участвовать в этом процессе: свободнорадикальные реакции, провоспалительные факторы, система оксида азота и др. Существует также точка зрения, что аккумуляция HIF-1 $\alpha$  при гипоксии связана с репрограммированием работы дыхательной цепи и увеличением образования эндогенного сукцината – ингибитора реакций его протеасомальной деградации и активатора его кислороднезависимого синтеза в сигнальных путях IP3K и MAPK. Тем не менее, вопрос о триггерных механизмах адаптации к гипоксии в настоящее время остается открытым. В связи с этим нами были изучена роль и соотношение некоторых ведущих сигнальных систем на разных стадиях формирования адаптации

и их зависимость от тяжести гипоксического воздействия.

*Влияние гипоксических воздействий на экспрессию HIF-1 $\alpha$  и формирование резистентности.* Сразу же после любого часового гипоксического воздействия (сравнительно слабого при моделировании интервальной нормобарической гипоксии (ИНГ), 10% O<sub>2</sub>; средней тяжести – при гипобарической гипоксии на «высоте» 5000 м, 10% O<sub>2</sub> (ГБГ) 5000; тяжелого – при ГБГ–7000 м, 4% O<sub>2</sub>) в неокортексе неустойчивых к гипоксии крыс развивались однотипные фазные изменения: а) увеличение содержания HIF-1 $\alpha$  – результат ингибирования его кислород-зависимой протеасомной деградации в пролилгидроксилазных реакциях; б) снижение его уровня в последующие 2 ч; в) вторичное увеличение его содержания через сутки, что может быть результатом индукции его кислороднезависимого синтеза, контролируемого сигнальными путями IP3K и MAPK. При курсовом применении гипоксических воздействий фаза, характеризующаяся вторичным повышением уровня HIF-1 $\alpha$ , сохранялась до 8-12 тренировок, после чего он несколько снижался, что отражало завершение формирования адаптации. Эта динамика коррелировала с таковой формирования срочной резистентности неустойчивых животных к гипоксии: ее первичным увеличением, быстрым последующим снижением, вторичным увеличением через 24 ч и вторичным снижением после 15 тренировок.

Ответная реакция HIF-1 $\alpha$  на гипоксические воздействия в неокортексе высокоустойчивых к гипоксии крыс, характери-

зующихся отсутствием способности адаптироваться к гипоксии, отличалась от неустойчивых животных: а) существенно меньшей аккумуляцией HIF-1 $\alpha$ , либо вообще отсутствием этой реакции в неокортексе сразу после однократного часового гипоксического воздействия; б) снижением содержания HIF-1 $\alpha$  сравнительно с фоновыми его значениями в процессе курсового применения гипоксических воздействий. Таким образом, существует четкая корреляция между уровнем экспрессируемого HIF-1 $\alpha$  и формированием срочной и долгосрочной адаптации к гипоксии.

*Роль ПОЛ и окислительно-восстановительных процессов при формировании адаптации к гипоксии.* В настоящее время широко распространена точка зрения, что постгипоксическая реоксигенация способствует усилению свободнорадикальных процессов в тканях и развитию окислительного стресса, который считается триггерным механизмом, запускающим весь последующий каскад сигнальных процессов, необходимых для формирования срочной резистентности к гипоксии. Постулируется, например, что генерируемые во время гипоксического воздействия или в постгипоксический период свободные радикалы могут вызывать инактивацию пролил-гидроксилазных реакций, ответственных за протеасомную деградацию HIF-1 $\alpha$ , что и способствует его аккумуляции. Наряду с этим, имеются работы, доказывающие, что гипоксическое воздействие в режиме прекондиционирования способствует подавлению свободнорадикальных процессов и может защищать клетку от окислительного стресса. При этом сохраняется способность к формированию срочной резистентности. Полученные нами результаты показали, что в первые несколько часов после гипоксических воздействий в разных режимах можно наблюдать как активацию, так и подавление свободнорадикальных процессов. Направленность

реакций тканеспецифична и противоположна у разных фенотипов животных, характеризующихся генетически детерминированными различиями в толерантности к гипоксии. У неустойчивых крыс применение гипоксических воздействий в режиме прекондиционирования, наиболее благоприятного для формирования срочной резистентности организма к гипоксии, протекало в неокортексе и крови на фоне снижения в первые сутки постгипоксического периода уровня первичных и вторичных продуктов ПОЛ, уменьшения активности каталазы и супероксиддисмутазы (как митохондриальной, так и общей) и отсутствия достоверных изменений в системе глутатиона, т.е. при отсутствии признаков окислительного стресса. Наоборот, в тканях высокоустойчивых животных, обладающих более низкой способностью к формированию резистентности либо ее отсутствием, гипоксическое прекондиционирование стимулировало появление признаков активации свободнорадикальных процессов. Делается вывод, что активация свободнорадикальных процессов в ранний период формирования адаптивных признаков (первые часы после гипоксического воздействия в режиме прекондиционирования) не участвует в инициации срочных механизмов адаптации к гипоксии.

*Роль цитокинов в формировании адаптации к гипоксии.* Цитокины – регуляторные низкомолекулярные полипептиды или гликопротеины, секретируемые лейкоцитами, макрофагами, тромбоцитами, эндотелиальными и некоторыми другими клетками, играют центральную роль в иммунном ответе и участвуют в ответной реакции организма на острые и хронические стрессорные воздействия, в том числе и на гипоксию, причем в этих случаях их уровень многократно увеличивается. Считается, что гипоксия может быть промотором хронического воспаления через активацию цитокинов. В связи с этим

активно развивается представление о том, что цитокины могут активировать кислороднезависимые сигнальные пути синтеза HIF-1 $\alpha$  (MAPK, ERK и PI3K), т.е. что они задействованы в формировании срочных механизмов адаптации к гипоксии, способствуя активации транскрипционных процессов, необходимых для формирования долгосрочной адаптации. Тем не менее, в литературе отсутствуют данные об их роли в формировании постгипоксического ответа и сопутствующих адаптивных реакций как в случае однократных, так и многократных гипоксических воздействий.

Проведенные нами исследования показали, что в первые сутки после однократного применения ИНГ, которое сопровождалось увеличением уровня HIF-1 $\alpha$  и формированием срочной резистентности, изменений в содержании цитокинов в крови не наблюдалось. При увеличении тяжести гипоксического воздействия (ГБГ-5000) содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов многократно увеличивалось с первой минуты постгипоксического периода, однако это не влияло ни на уровень HIF-1 $\alpha$ , ни на степень выраженности срочной резистентности. Следовательно, данная группа цитокинов не участвует в индукции HIF-1 $\alpha$  на стадии срочной адаптации.

Однако при курсовом применении любых гипоксических воздействий уровень цитокинов повышался (в период 3-8 тренировок), что предполагает возможность участия этих факторов в формировании долгосрочной адаптации.

*Роль NO в формировании адаптации к гипоксии.* NO является главным медиатором в поддержании сосудистого гомеостаза. Снижение его продукции приводит к нарушению вазодилататорных свойств сосудов, способствует образованию тромбосана A2, эндотелина-1, проапоптотических факторов, инициирующих процессы тромбообразования, вазоконстрикции, апоп-

тоза, окислительного стресса и деструкции мембран. Наряду с этим он участвует в образовании O-Fe<sup>2+</sup>-комплекса и, благодаря этому, подавляет индуцированные свободными радикалами нарушения электрон-транспортной функции дыхательной цепи, ингибирует HIF-1 $\alpha$ -зависимую ДНК-связывающую активность и экспрессию индуцибельных в условиях гипоксии генов, т.е. участвует в формировании адаптивных реакций.

Согласно полученным нами данным, в первые сутки после первого применения гипоксии любой тяжести наблюдалось снижение содержания метаболитов NO в сыворотке крови, сменяющееся после 3-8-го гипоксического воздействия его сравнительно небольшим повышением и вторичным снижением после 15-й тренировки. Следовательно, в ранний постгипоксический период (период индукции адаптации) отсутствует корреляция между уровнями HIF-1 $\alpha$  и NO, что ставит под сомнение триггерную роль последнего в аккумуляции гипоксического фактора.

Таким образом, индукция срочной адаптации к гипоксии и формирование долгосрочной адаптации генетически детерминированы и наблюдаются только у неустойчивых к гипоксии животных. Этот процесс коррелирует с увеличением содержания HIF-1 $\alpha$ , которое обеспечивается двумя механизмами: ингибированием пролилгидроксилазных реакций и последующей активацией кислороднезависимого его синтеза. Формирование срочной резистентности организма в ответ на гипоксическое воздействие более выражено у неустойчивых к гипоксии животных, в тканях которых в ранний постгипоксический период наблюдается аккумуляция HIF-1 $\alpha$  и отсутствуют признаки окислительного стресса. Наоборот, в тканях высокоустойчивых животных, обладающих более низкой способностью к формированию резистентности, гипоксическое воздействие не

индуцирует аккумуляцию HIF-1 $\alpha$ , но стимулирует активацию свободнорадикальных процессов. Из этого следует, что свободнорадикальные процессы не участвуют в формировании ранних адаптивных признаков, однако могут вовлекаться в формирование долгосрочной адаптации к гипоксии. Цитокины и NO так же могут влиять на формирование долгосрочной адаптации, но не участвуют в индукции срочной адаптации и первичной аккумуляции HIF-1 $\beta$ . Наиболее вероятным механизмом, ответственным за этот процесс, является сукцинатзависимая сигнальная регуляторная система, контролируемая рецептором GPR-91 и ответственная за репрограммирование в условиях гипоксии работы дыхательной цепи (активация митохондриального комплекса II) и увеличение образования эндогенного сукцината – ингибитора пролилгидроксилазных реакций и активатора кислороднезависимого синтеза HIF-1 $\alpha$ .

Следует отметить, что на завершающем этапе курсовых гипоксических воздействий на фоне общего увеличения резистентности к дефициту кислорода

наблюдается резкое увеличение уровня эндотелина-1 и провоспалительных цитокинов, снижаются уровень ИЛ-10 и продукция NO, происходит усиление окислительной модификации холестеринсодержащих ЛПНП. Все эти факторы свидетельствуют о формировании в процессе адаптации напряженности атерогенных, иммунопротивовоспалительных и защитных систем, а также системы кислородного гомеостаза организма. При длительном применении гипоксических воздействий они могут привести к неконтролируемой гипертензии, нарушениям эндотелиальной функции, снижению резистентности мембран и белковых структур к окислению, что одновременно с нарушениям в тромбоцитарном звене гемостаза, может запустить механизмы атеросклеротического поражения тканей, привести к дисрегуляторным сдвигам во взаимодействии сигнальных механизмов срочной и долгосрочной адаптации. Динамика описанных явлений делает необходимым разработку индивидуального алгоритма кратности и длительности гипоксических тренировок.