

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14161-71>

Научная статья

ЭКСПРЕССИЯ ГИПОКСИЯ-ИНДУЦИБЕЛЬНОГО ФАКТОРА КАК ПРЕДИКТОР РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ К ГИПОКСИИ

© А.Е. Ким¹, Е.Б. Шустов², В.А. Кашуро^{3,4}, В.П. Ганапольский¹, Е.Б. Каткова¹

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

² Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия;

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Ким А.Е., Шустов Е.Б., Кашуро В.А., Ганапольский В.П., Каткова Е.Б. Экспрессия гипоксия-индуцибельного фактора как предиктор резистентности организма лабораторных животных к гипоксии // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 1. – С. 61–71. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14161-71>

Актуальность. Один из ключевых транскрипционных регуляторов, определяющих устойчивость организма к гипоксии, – гипоксия-индуцибельный фактор HIF-1 α , изучение роли которого в устойчивости организма к экстремальным воздействиям может обосновать новые направления в медицинских технологиях ее повышения.

Цель исследования – оценить количественный вклад уровня экспрессии гипоксия-индуцибельного фактора HIF-1 α в различных тканях лабораторных животных в повышение устойчивости животных к воздействию гипоксической гипоксии.

Материалы и методы. Исследование выполнено на беспородных белых лабораторных крысах, полученных из питомника «Рапполово», массой 180–220 г. Для проведения исследования предварительно животные были тестированы на индивидуальный уровень устойчивости к гипоксии, что позволило сформировать экспериментальные группы из высокоустойчивых и низкоустойчивых к воздействию животных. У всех крыс отбирали биологический материал (цельную кровь, плазму, ткани сердца, печени, почек, головного мозга), в которых методом Real-Time-PCR определяли экспрессию генов HIF-1 α и TSPO (ген «домашнего хозяйства»). Из исследуемого материала выделяли тотальную РНК методом аффинной сорбции. Синтез первой цепи кДНК, амплификацию, с последующим определением уровня экспрессии гена HIF-1 α крыс, проводили методом ПЦР с детекцией накопления продуктов реакции в режиме реального времени (Real-TimePCR) с помощью детектирующего амплификатора CFX-96 (Bio-Rad, США) и специфических праймеров и зондов к гену HIF-1 α крыс (ДНК-Синтез, Россия). Статистическая обработка полученных данных осуществлялась методом дисперсионного анализа ANOVA.

Результаты. Установлено, что уровень устойчивости животных к гипоксии в существенной степени определяется их генетическими особенностями. Даже в условиях нормоксии экспрессия гена «домашнего хозяйства» TSPO животных с высоким уровнем устойчивости к гипоксии с высокой степенью достоверности отличалась от таковой у низкоустойчивых животных (в почках, печени и мозге – в среднем на 40–60 %, в сердце – на 25 %). Значения экспрессии этого гена, определяемого в цельной крови или плазме, позволяют дифференцировать группы животных по уровню устойчивости к гипоксии. Аналогичное соотношение между животными с высокой и низкой устойчивостью наблюдается и в тканях, полученных сразу после гипоксического воздействия. Анализ реакции системы геномной регуляции на экстремальное воздействие показал, что она в 1,6–2 раза повышает экспрессию гена TSPO в равной степени во всех тканях, независимо от уровня устойчивости животных. Для гена HIF-1 α обнаружены аналогичные закономерности, но выраженность их проявлений имеет более существенный и достоверный характер. Основным органом, обеспечивающим высокий уровень устойчивости к гипоксии, связанным с базовой (в условиях нормоксии) экспрессией HIF-1 α , является головной мозг. Экспрессия в нем гипоксия-индуцибельного фактора более чем в 300 раз превышает экспрессию генов «домашнего хозяйства». Второй по значимости орган – печень, активность экспрессии в которой HIF-1 α более чем 15 раз превышает экспрессию генов «домашнего хозяйства».

Заключение. Высокий уровень базовой экспрессии транскрипционного фактора HIF-1 α в повседневных (нормоксических) условиях может быть предиктором высокого уровня устойчивости данного животного к гипоксии. Вероятно, для повышения устойчивости организма к экстремальным воздействиям целесообразно использовать медицинские технологии, повышающие уровень экспрессии HIF-1 α в повседневных (нормоксических) условиях в ключевых тканях – головном мозге, печени, миокарде

Ключевые слова: гипоксия; гипоксия-индуцибельный фактор; индивидуальный уровень устойчивости; Real-Time-PCR.

Поступила: 27.12.2022

Одобрена: 18.01.2023

Принята к печати: 27.02.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14161-71>

Research Article

EXPRESSION OF THE HYPOXIA-INDUCIBLE FACTOR AS A PREDICTOR OF THE RESISTANCE OF THE ORGANISM OF LABORATORY ANIMALS TO HYPOXIA

© Aleksey E. Kim¹, Evgeny B. Shustov², Vadim A. Kashuro^{3,4},
Vyacheslav P. Ganapolsky¹, Elena B. Katkova¹

¹ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² Golikov Scientific and Clinical Center of Toxicology, Saint Petersburg, Russia;

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁴ Herzen University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Kim AE, Shustov EB, Kashuro VA, Ganapolsky VP, Katkova EB. Expression of the hypoxia-inducible factor as a predictor of the resistance of the organism of laboratory animals to hypoxia. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(1):61–71.
DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14161-71>

BACKGROUND: One of the key transcriptional regulators that determine the body's resistance to hypoxia is the hypoxia-inducible factor HIF-1 α , the study of the role of which in the body's resistance to extreme influences can justify new directions in medical technologies for its increase.

AIM: To evaluate the quantitative contribution of the level of expression of the hypoxia-inducible factor HIF-1 α in various tissues of laboratory animals to the increase in the resistance of animals to the effects of hypoxic hypoxia.

MATERIALS AND METHODS: The study was carried out on outbred white laboratory rats obtained from the Rappolovo nursery weighing 180–220 g. To conduct the study, animals were previously tested for an individual level of resistance to hypoxia, which made it possible to form experimental groups from highly resistant and low resistant animals. Biological material was taken from all animals (whole blood, plasma, tissues of the heart, liver, kidneys, brain), in which the expression of the *HIF-1 α* and *TSPO* genes (housekeeping gene) was determined by the Real-Time-PCR method. Total RNA was isolated from the test material by affinity sorption, synthesis of the first strand of cDNA, amplification, followed by determination of the expression level of the *HIF-1 α* gene in rats was carried out according to the instructions and the manufacturer's protocol by PCR with detection of the accumulation of reaction products in real time (Real-Time PCR) using a CFX-96 detecting amplifier (Bio-Rad, USA) and specific primers and probes for the *HIF-1 α* gene in rats (DNK-Sintez, Russia). Statistical processing of the obtained data was carried out using the ANOVA analysis of variance.

RESULTS: It has been established that the level of resistance of animals to hypoxia is largely determined by their genetic characteristics. Even under normoxic conditions, the expression of the *TSPO* housekeeping gene in animals with a high level of resistance to hypoxia differed with a high degree of reliability from low-resistance animals (in the kidneys, liver, and brain, on average, by 40–60%; in the heart, by 25%). The values of the expression of this gene, determined in whole blood or plasma, make it possible to differentiate groups of animals according to the level of resistance to hypoxia. A similar ratio between animals with high and low resistance is also observed in tissues obtained immediately after hypoxic exposure. An analysis of the reaction of the genomic regulation system to extreme exposure showed that it increased the expression of the *TSPO* gene by 1.6–2 times equally in all tissues, regardless of the level of animal resistance. For the *HIF-1 α* gene, similar patterns were found, but the severity of their manifestations is more and significant.

CONCLUSIONS: The main organ that provides a high level of resistance to hypoxia associated with the basic (under normoxic conditions) expression of *HIF-1 α* is the brain. The expression of the hypoxia-inducible factor in it is more than 300 times higher than the expression of the “housekeeping” genes. The second most important organ is the liver, in which *HIF-1 α* expression activity is more than 15 times higher than the expression of “housekeeping” genes. Under conditions of moderate hypoxia, a compensatory-adaptive reaction is noted, associated with the activation of hypoxic defense mechanisms in blood and liver cells, and in low-resistant animals, also in the brain tissue. In the myocardium, such a compensatory-adaptive reaction is activated only in the group of highly resistant animals. A high level of basal expression of the *HIF-1 α* transcription factor under daily (normoxic) conditions may be a predictor of a high level of resistance to hypoxia in a given animal.

Keywords: hypoxia; hypoxia-inducible factor; individual resistance level; Real-Time-PCR.

Received: 27.12.2022

Revised: 18.01.2023

Accepted: 27.02.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

К настоящему времени известно, что одним из ключевых транскрипционных регуляторов, определяющих устойчивость клеток организма к гипоксии, является гипоксия-индуциальный фактор 1 альфа (HIF-1 α), вовлеченный в индукцию транскрипции генов гликолиза и транспортеров глюкозы, гемопоэза,angiогенеза, образования оксида азота, антиоксидантной защиты, работы клеток эндотелия, надпочечников, адренорецепторов, ростковых факторов, процессов апоптоза регенерации. Свойства HIF-1 α достаточно подробно рассмотрены в ряде обзоров [5, 6, 8, 9, 15, 21, 24]. Традиционно HIF-1 α изучается при различных видах гипоксических, ишемически-реперфузионных поражениях, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, почек, нейродегенеративных заболеваниях [2, 7, 10, 14, 20, 23, 25, 26]. В последние десятилетия акцент в исследованиях HIF сместился в область онкологии, где он в частности рассматривается как фактор ускользания опухоли от химиотерапевтического или радиотерапевтического воздействия [4, 13, 16, 22].

Известно, что в условиях экстремального гипоксического состояния (кратковременное пребывание крыс среднеустойчивой линии Wistar на высоте 12 км) происходит статистически достоверное повышение экспрессии HIF-1 α в почках и сердце и снижение в органах, где экспрессия этого транскрипционного фактора в условиях нормоксии была повышенной, а именно в мозге и печени. Причем в менее экстремальных условиях (высота 8–11 км) его экспрессия в печени повышалась, а в тканях мозга снижение в разной степени отмечалось в широком диапазоне высот — от 6 до 12 км [11].

Устойчивость организма к гипоксии во многом определяет и устойчивость к другим критически значимым воздействиям (гипертермия, гипотермия, гипербария, ионизирующие излучения, химические вещества и др.) [17, 19, 27]. Однако количественной оценки этого влияния в изученной нами литературе обнаружить не удалось, что послужило основанием для выполнения данного исследования.

Цель исследования — оценить количественный вклад уровня экспрессии гипоксия-индуциального фактора HIF-1 α в различных тканях лабораторных животных в повышение устойчивости животных к воздействию экстремальной гипоксической гипоксии. Достижение поставленной цели позволит обосновать новые патогенетические подходы к диагностике и коррекции уровня устойчивости к неблагоприятным воздействиям экстремального диапазона интенсивности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Лабораторные животные и их содержание

В исследовании использовали здоровых нелейных белых крыс-самцов с массой тела на начало исследования 180–220 г, поступивших из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская обл.) в одном привозе, с ветеринарным свидетельством, и прошедших 14-дневный карантин. В течение карантина проводили ежедневный осмотр каждого животного (поведение и общее состояние), дважды в день животных наблюдали в клетках (заболеваемость и смертность). Крысы содержались в стандартных условиях в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики¹ в условиях сертифицированного вивария в клетках по 5–10 голов, при контролируемых условиях окружающей среды (температура 22 ± 3 °C и относительная влажность воздуха 30–70 %, световой режим — день/ночь, 12/12). Питание животных осуществлялось полнорационным комбинированным кормом для грызунов, корм и питьевая вода предоставлялись животным в режиме свободного доступа без ограничений. Уход за животными и их кормление обеспечивали прошедшие специальное обучение сотрудники. Для маркировки животных использовали спиртовой раствор пикриновой кислоты. Сопоставимость экспериментальных групп обеспечивали рандомизацией животных, признанных годными для включения в исследование.

Исследование выполняли в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации², приказом Минздрава России³, согласно утвержденному письменному протоколу, одобренному локальной биоэтической комиссией НКЦТ ФМБА России.

Дизайн исследования

Для достижения поставленной цели выполнено моделирование экстремальной гипоксической гипоксии в группах лабораторных животных, достоверно различающихся по уровню устойчивости к заданному воздействию. Для этого прошедшие 14-недельный карантин белые беспородные крысы (40 голов) в фоновом исследовании предварительно тестировались на устойчивость к гипоксии (по критерию резервного времени при воздействии предельно переносимой гипоксической гипоксии).

¹ ГОСТ 33044–2014 от 01.08.2015 «Принципы надлежащей лабораторной практики».

² Национальный стандарт РФ. ГОСТ Р-53434–2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики».

³ Приказ Минздрава России от 01 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

Для тестирования индивидуального уровня устойчивости к гипоксии животные подвергались барокамерному гипоксическому воздействию путем подъема в барокамере на высоту 11 500 м. Скорость подъема 120–180 м/с (при такой скорости у животных практически не включаются срочные адаптационные реакции). Регистрируемый показатель — время появления второго агонального вдоха (резервное время, T_p), после чего животное «спускалось» с той же скоростью до уровня нормобарии. Анализировалась частотная кривая распределения животных по резервному времени пребывания на площадке. Полученная кривая асимметрична и смешена влево (что отражает степень экстремальности гипоксического воздействия). Для низкоустойчивых животных показатель резервного времени составлял менее 3 мин, для высокоустойчивых он должен быть более 9 мин. Предварительное тестирование позволило сформировать 4 экспериментальные группы по 5 животных, из них две группы (1 и 3) включали в себя животных с низким уровнем устойчивости к гипоксии, и две (2 и 4) — с высоким уровнем устойчивости. Через 12–15 дней после тестирования исходного уровня устойчивости к гипоксии анализировалась экспрессия исследуемых генов *HIF-1α* и *TSPO* в образцах тканей лабораторных животных (плазма, цельная кровь, почки, печень, сердце и головной мозг), осуществлялся забор биологического материала для ПЦР-исследования. У животных групп 1 и 2 образцы тканей забирались в нормоксических условиях (без гипоксического воздействия), в группах 3 и 4 — сразу после прекращения воздействия на животных умеренной гипобарической гипоксии (подъем на высоту 7000 м со скоростью 150–165 м/с, пребывание на высоте 30 мин, спуск до уровня нормоксии со скоростью 150 м/с).

Методика изучения экспрессии гипоксия-индукционного фактора HIF-1α в ответ на экстремальное воздействие. Сразу же после прекращения гипоксического воздействия животных выводили

из эксперимента методом декапитации, и забирали у них образцы цельной крови, почек, печени, сердца и головного мозга. Пробы замораживались в жидким азоте и хранились до выполнения исследования в низкотемпературном холодильнике при температуре –140 °С. Контролем служили аналогичные животные, помещаемые в работающую барокамеру без герметизации и воздействия неблагоприятного фактора («холостой прогон», позволяющий снизить значимость стрессового фактора на животных). Из исследуемого материала выделяли тотальную РНК методом аффинной сорбции на частицах силикагеля согласно протоколу производителя к комплекту реагентов для экстракции РНК/ДНК из клинического материала «Ампли-Прайм РИБО-сорб» (ИнтерЛабСервис, Москва). Синтез первой цепи кДНК проводили согласно указаниям инструкции «Комплекта реагентов для получения кДНК на матрице РНК РЕВЕРТА-L» (ИнтерЛабСервис, Москва).

Амплификацию, с последующим определением уровня экспрессии гена *HIF-1α* крыс, проводили методом ПЦР с детекцией накопления продуктов реакции в режиме реального времени (Real-TimePCR, USA) с помощью детектирующего амплификатора CFX-96 (Bio-Rad, США) и специфических праймеров и зондов к гену *HIF-1α* крыс (ДНК-Синтез, Россия). Праймеры для последовательностей *HIF-1α* и *TSPO* (гену «домашнего хозяйства») были подобраны с помощью программы VectorNTI. Последовательности мРНК *HIF-1α* и *TSPO* были взяты в базе данных NCBI GenBank и синтезированы фирмой ООО «ДНК-Синтез», Москва (табл. 1).

Стадию амплификации кДНК *HIF-1α* крыс в режиме реального времени проводили в 25 мкл смеси: ПЦР буфер ($\times 10$) — 700 ммол Трис-НCl, pH 8,6; 25 °C, 166 ммол $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 25 ммол MgCl₂, 0,2 ммол dNTPs, *Taq* — полимераза, на детектирующем амплификаторе CFX-96 (Bio-Rad, США). Условия проведения амплификации кДНК *HIF-1α*

Таблица 1 / Table 1

Праймеры и зонды для Real-TimePCR
Primers and probes for Real-Time PCR

Исследуемая мишень / Target under study	Олигонуклеотидные праймеры и зонды / Oligonucleotide primers and probes
Ген <i>HIF-1α</i> / <i>HIF-1α</i> gene	HIF_1a_F: 5-ACTCATCATGACATGTTACTAAAGGAC-3 HIF_1a_R: 5-TGTCAAACGGAAGATGGCAG-3 ZHIF_1a: 5-ROX-TCACCACAGGACAGTACAGGATGCTGC-BHQ1-3
Ген «домашнего хозяйства» крысы <i>TSPO</i> / <i>TSPO</i> rat “housekeeping” gene	TSPO_F: 5-AGGCTGTGGATCTTCCAGAAC-3 TSPO_R: 5-GGCTGGGCACCAGAGTGA-3 ZTSPO: 5-FAM-CAATCACTATGTCTCAATCCTGGTACCCG-BHQ1-3

с праймерами HIF-1 α _F/HIF-1 α _R и зонда ZHIF-1 α : 95 °C — 15 мин; затем 50 циклов: 95 °C — 30 с, 65 °C — 50 с, 72 °C — 30 с.

Количество исследуемых кДНК (копийных ДНК, полученных из РНК путем обратной транскрипции) в образцах рассчитывали путем определения пороговых циклов ПЦР. Для оценки уровня экспрессии гена *HIF-1 α* в качестве стандарта сравнения использовался ген *TSPO*, экспрессия которого считается стабильной для животного. Нормализацию количества изучаемых транскриптов к общему количеству кДНК в пробе проводили с помощью отношения *HIF-1 α /TSPO*.

Критерии включения: беспородные лабораторные крысы — самцы массой на начало исследования 180–210 г, у которых за период наблюдения (карантин 14 дней плюс 12–15 дней после фонового тестирования устойчивости) не выявлены признаки какого-либо заболевания, и рандомизированные по уровню устойчивости к гипоксии в одну из четырех экспериментальных групп по признаку полярности устойчивости организма к экстремальному воздействию.

Критерии невключения: животные, у которых в процессе фонового тестирования устойчивости был выявлен средний уровень, не позволяющий отнести их к категории устойчивых или неустойчивых к гипоксии.

Экспрессия генов *TSPO* в разных тканях в нормоксических условиях и после воздействия гипобарической гипоксии у животных с разным уровнем устойчивости к гипоксии, тыс. копий, $M \pm m$

Expression of *TSPO* genes in different tissues under normoxic conditions and after exposure to hypobaric hypoxia in animals with different levels of resistance to hypoxia, thousand copies, $M \pm m$

Ткань / Tissue	Нормоксия (высота 0 м) / Normoxia (height 0 m)			Умеренная гипоксия (высота 7000 м) / Moderatehypoxia (height 7000 m)		
	НУ / LR	ВУ / HR	различия / differences	НУ / LR	ВУ / HR	различия / differences
Плазма крови / Bloodplasma	3,2 ± 0,7	7,2 ± 0,6	+125 %, $p = 0,002$	5,6 ± 1,0	15,0 ± 0,9	+167 %, $p = 2 \cdot 10^{-4}$
Цельная кровь / Wholeblood	165 ± 5	293 ± 6	+78 %, $p = 1 \cdot 10^{-4}$	325 ± 13	581 ± 18	+78 %, $p = 5 \cdot 10^{-6}$
Почки / Kidneys	3440 ± 53	5122 ± 57	+49 %, $p = 3 \cdot 10^{-8}$	6881 ± 134	10205 ± 88	+48 %, $p = 2 \cdot 10^{-7}$
Печень / Liver	980 ± 35	1490 ± 21	+52 %, $p = 9 \cdot 10^{-6}$	1967 ± 42	3383 ± 151	+72 %, $p = 4 \cdot 10^{-4}$
Сердце / Heart	2300 ± 55	2780 ± 34	+21 %, $p = 2 \cdot 10^{-4}$	4597 ± 58	5613 ± 50	+22 %, $p = 1 \cdot 10^{-6}$
Мозг / Brain	247 ± 13	351 ± 6	+42 %, $p = 5 \cdot 10^{-4}$	495 ± 29	719 ± 26	+45 %, $p = 4 \cdot 10^{-4}$

Примечание. Группы животных: НУ — низкоустойчивые к гипоксии; ВУ — высокоустойчивые к гипоксии. Note. Groups of animals: NR — low resistant to hypoxia; HR — highly resistant to hypoxia.

Критерии исключения: животные, у которых во время периода наблюдения были выявлены любые признаки какого-либо заболевания.

Рандомизация животных на группы производилась случайным выборочным методом из сформированных блоков животных с высоким или низким уровнем индивидуальной устойчивости к гипоксии.

Методы статистического анализа данных

Статистическую обработку полученных результатов проводили в программной среде процессора таблиц Excel с помощью пакета прикладных программ «Анализ данных» методом дисперсионного анализа ANOVA. Различия между группами оценивали по F-критерию при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты определения экспрессии генов *HIF-1 α* и *TSPO* в полярных по уровню устойчивости к гипоксии группах животных представлены в табл. 2–4.

Для финальной оценки экспрессии гена *HIF-1 α* было выполнено его нормирование по экспрессии гена «домашнего хозяйства» *TSPO* (табл. 4).

Анализ данных табл. 2–4 показывает, что уровень устойчивости животных к гипоксии

Таблица 2 / Table 2

Таблица 3 / Table 3

Экспрессия гена *HIF-1α* в разных тканях в нормоксических условиях и после воздействия гипобарической гипоксии у животных с разным уровнем устойчивости к гипоксии, тыс. копий, $M \pm m$
Expression of HIF-1α gene in different tissues under normoxic conditions and after exposure to hypobaric hypoxia in animals with different levels of resistance to hypoxia, thousand copies, M ± m

Ткань / Tissue	Нормоксия (высота 0 м) / Normoxia (height 0 m)			Умеренная гипоксия (высота 7000 м) / Moderatehypoxia (height 7000 m)		
	НУ / LR	ВУ / HR	различия / differences	НУ / LR	ВУ / HR	различия / differences
Плазма крови / Bloodplasma	0,6 ± 0,1	6,1 ± 0,6	+820 %, $p = 5 \cdot 10^{-4}$	0,4 ± 0,1	29,6 ± 2,2	+597 %, $p = 2 \cdot 10^{-4}$
Цельная кровь / Wholeblood	104 ± 2	328 ± 7	+215 %, $p = 2 \cdot 10^{-6}$	6802 ± 582	18586 ± 1151	+173 %, $p = 1 \cdot 10^{-4}$
Почки / Kidneys	1924 ± 49	6338 ± 53	+229 %, $p = 7 \cdot 10^{-12}$	6001 ± 62	9735 ± 774	+62 %, $p = 8 \cdot 10^{-3}$
Печень / Liver	11385 ± 399	29030 ± 117	+155 %, $p = 3 \cdot 10^{-7}$	97692 ± 1953	228238 ± 12419	+133 %, $p = 4 \cdot 10^{-4}$
Сердце / Heart	4940 ± 326	9785 ± 216	+98 %, $p = 6 \cdot 10^{-6}$	10057 ± 170	23185 ± 215	+130 %, $p = 1 \cdot 10^{-10}$
Мозг / Brain	50583 ± 2722	121308 ± 4362	+140 %, $p = 4 \cdot 10^{-6}$	171393 ± 8220	32663 ± 1428	-80 %, $p = 5 \cdot 10^{-5}$

Примечание. Группы животных: НУ — низкоустойчивые к гипоксии; ВУ — высокоустойчивые к гипоксии. Note. Groups of animals: NR — low resistant to hypoxia; HR — highly resistant to hypoxia.

Таблица 4 / Table 4

Уровень экспрессии гена *HIF-1α* в разных тканях в нормоксических условиях и после воздействия гипобарической гипоксии у животных с разным уровнем устойчивости к гипоксии, нормированный по активности гена *TSPO*, отн. ед., $M \pm m$
The expression level of HIF-1α genes in different tissues under normoxic conditions and after exposure to hypobaric hypoxia in animals with different levels of resistance to hypoxia, normalized by TSPO gene activity, relative units, M ± m

Ткань / Tissue	Нормоксия (высота 0 м) / Normoxia (height 0 m)			Умеренная гипоксия (высота 7000 м) / Moderatehypoxia (height 7000 m)		
	НУ / LR	ВУ / HR	различия / differences	НУ / LR	ВУ / HR	различия / differences
Плазма крови / Bloodplasma	0,21 ± 0,01	0,84 ± 0,01	+306 %, $p = 2 \cdot 10^{-9}$	0,08 ± 0,01	1,96 ± 0,05	+2360 %, $p = 5 \cdot 10^{-7}$
Цельная кровь / Wholeblood	0,63 ± 0,01	1,12 ± 0,01	+77 %, $p = 2 \cdot 10^{-9}$	20,8 ± 1,2	32,0 ± 1,8	+54 %, $p = 1 \cdot 10^{-3}$
Почки / Kidneys	0,56 ± 0,04	1,24 ± 0,02	+121 %, $p = 4 \cdot 10^{-9}$	0,87 ± 0,02	0,96 ± 0,08	+9 %, $p = 0,39$
Печень / Liver	11,62 ± 0,08	19,50 ± 0,30	+68 %, $p = 4 \cdot 10^{-6}$	49,7 ± 0,2	67,4 ± 0,8	+35 %, $p = 1 \cdot 10^{-5}$
Сердце / Heart	2,14 ± 0,09	3,52 ± 0,04	+64 %, $p = 1 \cdot 10^{-5}$	2,19 ± 0,03	4,13 ± 0,06	+89 %, $p = 2 \cdot 10^{-7}$
Мозг / Brain	205 ± 4	345 ± 7	+68 %, $p = 9 \cdot 10^{-7}$	347 ± 5	45,4 ± 1,1	-87 %, $p = 2 \cdot 10^{-7}$

Примечание. Группы животных: НУ — низкоустойчивые к гипоксии; ВУ — высокоустойчивые к гипоксии. Note. Groups of animals: NR — low resistant to hypoxia; HR — highly resistant to hypoxia.

в существенной степени определяется их генетическими особенностями. Даже в условиях нормоксии экспрессия гена *TSPO* «домашнего хозяйства» животных с высоким уровнем устойчивости к гипоксии с высокой степенью достоверности отличается

от низкоустойчивых животных (в почках, печени и мозге — в среднем на 40–50 %, в сердце — на 25 %). Важно, что даже значения экспрессии этого гена, определяемого в цельной крови или плазме, позволяет дифференцировать группы животных по

уровню устойчивости к гипоксии. Интересно, что аналогичное соотношение между животными с высокой и низкой устойчивостью к гипоксии наблюдается и в тканях, полученных сразу после гипоксического воздействия. Анализ реакции системы геномной регуляции на гипоксическое воздействие показал, что подъем животных на высоту 7000 м в 2 раза повышает экспрессию гена *TSPO* в равной степени во всех тканях, независимо от уровня устойчивости животных к гипоксии (единственным исключением стала экспрессия этого гена в печени — в условиях гипоксии она выросла несколько в большей степени — в 2,27 раза).

Для гена *HIF-1α* обнаружены аналогичные закономерности, но выраженность их проявлений имеет более существенный (в 2–2,5 раза для условий нормоксии и в 1,6–2,3 раза для условий гипоксии) и достоверный характер. Однако реакция генных механизмов на гипоксическое воздействие в группах устойчивых и неустойчивых животных не такая однородная (см. рисунок), как было отмечено для гена *TSPO*.

Обращает на себя внимание тот факт, что для низкоустойчивых к гипоксии животных накопление фрагментов *HIF-1α* в тесте ПЦР выше, чем для высокоустойчивых (за исключением плазмы крови, для которой у низкоустойчивых животных отмечен не рост, а снижение показателя на 36 %, но оно не является статистически достоверным, $p = 0,23$). В принципиальном плане отличается реакция на гипоксию для экспрессии *HIF-1α* в тканях мозга: повышение в 3,5 раза для группы неустойчивых животных и снижение в 3 раза для высокоустойчивых. Такая реакция экспрессии *HIF-1α* в мозге на гипоксию ранее была описана в работе [11] для группы, не дифференцированной по уровню устойчивости к гипоксии животных.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют, что основным органом, обеспечивающим высокий уровень устойчивости к гипоксии, связанный с базовой (в условиях нормоксии) экспрессией *HIF-1α*, является головной мозг. Экспрессия в нем гипоксия-индукционного фактора более чем в 300 раз превышает экспрессию генов «домашнего хозяйства». Второй по значимости орган — печень, активность экспрессии *HIF-1α* в которой более чем 15 раз превышает экспрессию генов «домашнего хозяйства». В условиях умеренной гипоксии отмечена компенсаторно-приспособительная реакция, связанная с активацией механизмов гипоксической защиты в клетках крови и печени, а у низкоустойчивых животных — еще

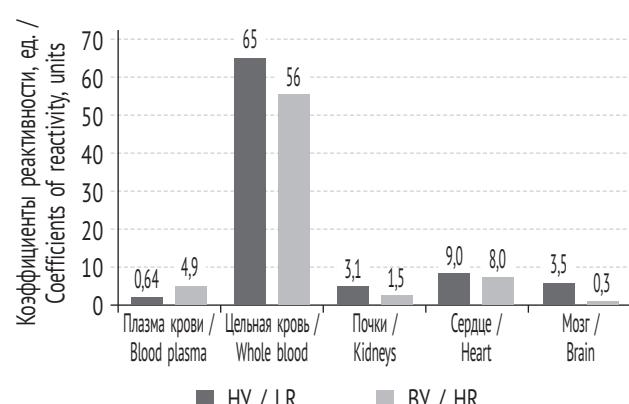


Рисунок. Коэффициенты реактивности на умеренное гипоксическое воздействие экспрессии гипоксия-индукционного фактора *HIF-1α* в разных тканях в группах высоко- и низкоустойчивых животных (ВУ и НУ соответственно)

Figure. Coefficients of reactivity to moderate hypoxic exposure to the expression of the hypoxia-inducible factor *HIF-1α* in different tissues in groups of high- and low-resistant animals (HR and LR, respectively)

и в ткани мозга. В миокарде такая компенсаторно-приспособительная реакция активизируется только в группе высокоустойчивых животных. Несколько неожиданным кажется полученное отсутствие различий в реакции на гипоксию системы регуляции экспрессии *HIF-1α* в почках для группы высокоустойчивых животных, а также переключение у этих животных геномного ответа на гипоксию с *HIF-1α* на иные сигнальные механизмы, что проявилось снижением экспрессии генов этого транскрипционного фактора практически в 7 раз.

Выявленные нами особенности свидетельствуют, что принципиальные механизмы повышения устойчивости к гипоксическому воздействию для организмов со сниженным уровнем устойчивости к гипоксии протекают с участием активации экспрессии трансляционного фактора *HIF-1α* во всех органах и тканях, а также о наличии особых механизмов компенсаторно-приспособительных реакций на гипоксию в группе высокоустойчивых животных. Полученные данные согласуются с выводами, что в механизме действия прямых антигипоксантов типа амтизола, эффективно защищающих ткани организма от острого гипоксического воздействия именно у неустойчивых к гипоксии лиц, существенную роль играет *HIF-1α* [1]. Высокий уровень базовой экспрессии транскрипционного фактора *HIF-1α* в повседневных (нормоксических) условиях может быть предиктором высокого уровня устойчивости данного животного к гипоксии.

При анализе литературных источников нам не удалось найти работ, решающих в прямой постановке задачи, аналогичные тем, что ставили перед собой мы. Однако обнаружены публикации, позволяющие высказать предположения о механизмах влияния высокого уровня экспрессии *HIF-1α* на переносимость экстремальных воздействий. Среди них можно выявить несколько групп механизмов, основным из которых является стабилизация митохондриальных функций и энергопродукции. Показана способность *HIF-1α* в большей степени активизировать гликолиз у генетически более устойчивых к гипоксии организмов [18]. Такая активация происходила с использованием сигнального пути mTORC1/eIF4E, а для тканей головного мозга сопровождалась повышением экспрессии транспортера фруктозы *GLUT5* и кетогексокиназы, что свидетельствует об активном вовлечении утилизации фруктозы в качестве резервного источника энергии. Доказана активация альтернативного гликолизу пути утилизации глюкозы с генерацией восстановленных эквивалентов и фосфорибозы — пентозофосфатного метаболического шунта, устойчивого к влиянию к гипоксии и митохондриальным дисфункциям, так как его реакции осуществляются на мембранах эндоплазматического ретикулума клеток [3]. Второй универсальный механизм влияния повышенной экспрессии *HIF* на устойчивость животных к экстремальным воздействиям — снижение скорости апоптоза клеток, индуцированного экстремальным воздействием (гипоксии, в частности). Показано, что у устойчивых к экстремальным воздействиям животных индукция апоптоза идет медленнее, а уровень экспрессии *HIF* при этом становится достоверно выше [12]. Третий универсальный механизм касается не столько механизмов энергопродукции, дефицитной для экстремальных состояний, сколько механизмов нейроадаптации, стабилизации функций нейронов при неблагоприятных воздействиях [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокий уровень базовой экспрессии транскрипционного фактора *HIF-1α* в повседневных (нормоксических) условиях может быть предиктором высокого уровня устойчивости данного животного к гипоксии. Для повышения устойчивости организма к экстремальным воздействиям целесообразно использовать медицинские технологии, повышающие уровень экспрессии гена *HIF-1α* в повседневных (нормоксических) условиях в ключевых тканях — головном мозге, печени, миокарде.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили finalную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова А.Е. Антигипоксическая активность и механизмы действия некоторых синтетических и природных соединений // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2005. Т. 68, № 5. С. 72–78. DOI: 10.30906/0869-2092-2005-68-5-72-78
2. Баранова К.А., Миронова В.И., Рыбникова Е.А., Самойлов М.О. Особенности экспрессии транскрипционного фактора HIF-1α в мозге крыс при формировании депрессивноподобного состояния и антидепрессивных эффектов гипоксического прекондиционирования // Нейрохимия. 2010. Т. 27, № 1. С. 40–46.
3. Ветровой О.В. Роль HIF1-зависимой регуляции пентозофосфатного пути в обеспечении реакций мозга на гипоксию: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Санкт-Петербург: ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, 2018.
4. Джалилова Д.Ш., Макарова О.В. HIF-опосредованные механизмы взаимосвязи устойчивости к гипоксии и опухолевого роста // Биохимия. 2021. Т. 86, № 10. С. 1403–1422. DOI: 10.31857/S0320972521100018
5. Джалилова Д.Ш., Макарова О.В. Роль HIF-фактора, индуцируемого гипоксией, в механизмах старения // Биохимия. 2022. Т. 87, № 9. С. 1277–1300. DOI: 10.31857/S0320972522090081
6. Жукова А.Г., Казицкая А.С., Сазонтова Т.Г., Михайлова Н.Н. Гипоксией индуцируемый фактор (HIF): структура, функции и генетический полиморфизм // Гигиена и санитария. 2019. Т. 98, № 7. С. 723–728. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-7-723-728

7. Каде А.Х., Занин С.А., Сидоренко А.Н., и др. Роль гипоксия-индуцильного фактора в норме и при патологии // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2021. Т. 11, № 2. С. 82–87. DOI: 10.37279/2224-6444-2021-11-2-82-87
8. Любимов А.В., Хохлов П.П. Участие HIF-1 в механизмах нейроадаптации к острому стрессогенному воздействию // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2021. Т. 19, № 2. С. 183–188. DOI: 10.17816/rcf192183-188
9. Поправка Е.С., Линькова Н.С., Трофимова С.В., Хавинсон В.Х. HIF-1 — маркер возрастных заболеваний, ассоциированных с гипоксией тканей // Успехи современной биологии. 2018. Т. 138, № 3. С. 259–272. DOI: 10.7868/S0042132418030043
10. Трегуб П.П., Куликов В.П., Малиновская Н.А., и др. HIF-1 – альтернативные сигнальные механизмы активации и формирования толерантности к гипоксии/ишемии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2019. Т. 63, № 4. С. 115–122. DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.115-122
11. Шустов Е.Б., Каркищенко Н.Н., Дуля М.С., и др. Экспрессия гипоксия-индуцильного фактора HIF-1 α как критерий развития гипоксии тканей // Биомедицина. 2015. № 4. С. 4–15.
12. Huang B.J., Cheng X.S. Effect of hypoxia inducible factor-1 α on thermotolerance against hyperthermia induced cardiomyocytes apoptosis // Chinese Journal of Cardiology. 2013. Vol. 41, No. 9. P. 785–789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2013.09.013
13. Harada H., Hiraoka M. Hypoxia-Inducible Factor 1 in tumor radioresistance // Curr Signal Transduct Ther. 2010. Vol. 5, No. 3. P. 188–196. DOI: 10.2174/157436210791920229
14. Jiang Y., Wu J., Keep R.F., et al. Hypoxia-inducible factor-1 α accumulation in the brain after experimental intracerebral hemorrhage // J Cereb Blood Flow Metab. 2002. Vol. 22, No. 6. P. 689–696. DOI: 10.1097/00004647-200206000-00007
15. Ke Q., Costa M. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) // Mol Pharmacol. 2006. Vol. 70, No. 5. P. 1469–1480. DOI: 10.1124/mol.106.027029
16. Kim W., Kim M.-S., Kim H.-J., et al. Role of HIF-1 α in response of tumors to a combination of hyperthermia and radiation *in vivo* // Int J Hyperth. 2018. Vol. 34, No. 3. P. 276–283. DOI: 10.1080/02656736.2017.1335440
17. Lee T.-K., Kim D.W., Sim H., et al. Hyperthermia accelerates neuronal loss differently between the hippocampal CA1 and CA2/3 through different HIF-1 α expression after transient ischemia in gerbils // Int J Mol Med. 2022. Vol. 49, No. 4. ID 55. DOI: 10.3892/ijmm.2022.5111
18. Lin J., Fan L., Han Y., et al. The mTORC1/eIF4E/HIF-1 α Pathway Mediates Glycolysis to Support Brain Hypoxia Resistance in the Gansu Zokor, *Eospalax census* // Front Physiol. 2021. Vol. 12. ID fphys.2021.626240. DOI: 10.3389/fphys.2021.626240
19. Moon E.J., Sonveaux P., Porporato P.E., et al. NADPH oxidase-mediated reactive oxygen species production activates hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) via the ERK pathway after hyperthermia treatment // PNAS USA. 2010. Vol. 107, No. 47. P. 20477–20482. DOI: 10.1073/pnas.1006646107
20. Pan Z., Ma G., Kong L., Du G. Hypoxia-inducible factor-1: Regulatory mechanisms and drug development in stroke // Pharmacol Res. 2021. Vol. 170. ID 105742. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105742
21. Pugh C.W. Modulation of the Hypoxic Response. Hypoxia. Advances in Experimental Medicine and Biology. Vol. 903 / R. Roach, P. Hackett, P. Wagner, editors. Boston: Springer, 2016. P. 259–271. DOI: 10.1007/978-1-4899-7678-9_18
22. Rohwer N., Cramer T. Hypoxia-mediated drug resistance: Novel insights on the functional interaction of HIFs and cell death pathways // Drug Resist Updat. 2011. Vol. 14, No. 3. P. 191–201. DOI: 10.1016/j.drup.2011.03.001
23. Sato T., Takeda N. The roles of HIF-1 α signaling in cardiovascular diseases // J Cardiol. 2023. Vol. 81, No. 2. P. 202–208. DOI: 10.1016/j.jcc.2022.09.002
24. Semenza G.L. Signal transduction to hypoxia-inducible factor 1 // Biochem Pharmacol. 2002. Vol. 64, No. 5–6. P. 993–998. DOI: 10.1016/S0006-2952(02)01168-1
25. Sharp F.R., Bergeron M., Bernaudin M. Hypoxia-inducible factor in brain. Hypoxia. Advances in Experimental Medicine and Biology. Vol. 502 / R. Roach, P. Hackett, P. Wagner, editors. Boston: Springer, 2016. P. 273–291. DOI: 10.1007/978-1-4757-3401-0_18
26. Soldatova V.A., Demidenko A.N., Soldatov V.O., et al. Hypoxia-inducible factor: Basic biology and involvement in cardiovascular pathology // Asian J Pharm. 2018. Vol. 12, No. 4. P. S1173–S1178.
27. Wang L., Jiang M., Duan D., et al. Hyperthermia-conditioned OECs serum-free-conditioned medium induce NSC differentiation into neuron more efficiently by the upregulation of HIF-1 alpha and binding activity // Transplantation. 2014. Vol. 97, No. 12. P. 1225–1232. DOI: 10.1097/TP.0000000000000118

REFERENCES

1. Aleksandrova AE. Antihypoxant activity and mechanisms of action of some natural and synthetic compounds. *Experimental and clinical pharmacology*. 2005;68(5):72–78. (In Russ.) DOI: 10.30906/0869-2092-2005-68-5-72-78
2. Baranova KA, Mironova VI, Rybnikova EA, Samoilov MO. expression in the rat brain during the development of a depressive state and the antidepressive effects

- of hypoxic preconditioning. *Neurochemical Journal.* 2010;27(1):40–46. (In Russ.)
3. Vetrovoi OV. Rol HIF1-zavisimoi reguljatsii pentozofosfatnogo puti v obespechenii reaktsii mozga na gipoksiyu [dissertation abstract]. Saint Petersburg: St. Petersburg University, 2018. (In Russ.)
 4. Dzhalilova DS, Makarova OV. HIF-dependent mechanisms of relationship between hypoxia tolerance and tumor development. *Biochemistry (Moscow).* 2021;86(10):1403–1422. (In Russ.) DOI: 10.31857/S0320972521100018
 5. Dzhalilova DSh, Makarova OV. The role of hypoxia-inducible factor in the mechanisms of aging. *Biochemistry (Moscow).* 2022;87(9):1277–1300. (In Russ.) DOI: 10.31857/S0320972522090081
 6. Zhukova AG, Kazitskaya AS, Sazontova TG, Mikhailova NN. Hypoxia-inducible factor (HIF): structure, function and genetic polymorphism. *Hygiene and sanitation.* 2019;98(7):723–728. (In Russ.) DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-7-723-728
 7. Kade AKh, Zanin SA, Sidorenko AN, et al. P Role of hif ih health and disease. *Crimean journal of experimental and clinical medicine.* 2021;11(2):82–87. (In Russ.) DOI: 10.37279/2224-6444-2021-11-2-82-87
 8. Lyubimov AV, Khokhlov PP. Participation of HIF-1 in the mechanisms of neuroadaptation to acute stressful exposure. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2021;19(2):183–188. (In Russ.) DOI: 10.17816/rcf192183-188
 9. Popravka ES, Linkova NS, Trofimova SV, Khavinson VKh. HIF-1 is a marker of age-related diseases associated with tissue hypoxia. *Uspekhi sovremennoi biologii.* 2018;138(3):259–272. (In Russ.) DOI: 10.7868/S0042132418030043
 10. Tregub PP, Kulikov VP, Malinovskaya NA, et al. Hif-1 – alternative signal pathways of activation and formation of tolerance to hypoxia/ischemia. *Pathological physiology and experimental therapy.* 2019;63(4):115–122. (In Russ.) DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.115-122
 11. Shustov EB, Karkischenko NN, Dulya MS, et al. The expression of hypoxia-inducible factor HIF1α as a criterion for the development of tissue hypoxia. *Journal biomed.* 2015;63(4):4–15. (In Russ.)
 12. Huang BJ, Cheng XS. Effect of hypoxia inducible factor-1a on thermotolerance against hyperthermia induced cardiomyocytes apoptosis. *Chinese Journal of Cardiology.* 2013;41(9):785–789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2013.09.013
 13. Harada H, Hiraoka M. Hypoxia-Inducible Factor 1 in tumor radioresistance. *Curr Signal Transduct Ther.* 2010;5(3): 188–196. DOI: 10.2174/157436210791920229
 14. Jiang Y, Wu J, Keep RF, et al. Hypoxia-inducible factor-1a accumulation in the brain after experimental intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2002;22(6):689–696. DOI: 10.1097/00004647-200206000-00007
 15. Ke Q, Costa M. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1). *Mol Pharmacol.* 2006;70(5):1469–1480. DOI: 10.1124/mol.106.027029
 16. Kim W, Kim M-S, Kim H-j, et al. Role of HIF-1α in response of tumors to a combination of hyperthermia and radiation *in vivo.* *Int J Hyperth.* 2018;34(3): 276–283. DOI: 10.1080/02656736.2017.1335440
 17. Lee T-K, Kim DW, Sim H, et al. Hyperthermia accelerates neuronal loss differently between the hippocampal CA1 and CA2/3 through different HIF-1α expression after transient ischemia in gerbils. *Int J Mol Med.* 2022;49(4):55. DOI: 10.3892/ijmm.2022.5111
 18. Lin J, Fan L, Han Y, et al. The mTORC1/eIF4E/HIF-1α Pathway Mediates Glycolysis to Support Brain Hypoxia Resistance in the Gansu Zokor, *Eospalax canthus.* *Front Physiol.* 2021;12: fphys.2021.626240. DOI: 10.3389/fphys.2021.626240
 19. Moon EJ, Sonveaux P, Porporato PE, et al. NADPH oxidase-mediated reactive oxygen species production activates hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) via the ERK pathway after hyperthermia treatment. *PNAS USA.* 2010;107(47):20477–20482. DOI: 10.1073/pnas.1006646107
 20. Pan Z, Ma G, Kong L, Du G. Hypoxia-inducible factor-1: Regulatory mechanisms and drug development in stroke. *Pharmacol Res.* 2021;170:105742. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105742
 21. Pugh CW. Modulation of the Hypoxic Response. Roach R, Hackett P, Wagner P, editors. *Hypoxia. Advances in Experimental Medicine and Biology.* Vol. 903. Boston: Springer, 2016. P. 259–271. DOI: 10.1007/978-1-4899-7678-9_18
 22. Rohwer N, Cramer T. Hypoxia-mediated drug resistance: Novel insights on the functional interaction of HIFs and cell death pathways. *Drug Resist Updat.* 2011;14(3):191–201. DOI: 10.1016/j.drup.2011.03.001
 23. Sato T, Takeda N. The roles of HIF-1α signaling in cardiovascular diseases. *J Cardiol.* 2023;81(2):202–208. DOI: 10.1016/j.jcc.2022.09.002
 24. Semenza GL. Signal transduction to hypoxia-inducible factor 1. *Biochem Pharmacol.* 2002;64(5–6):993–998. DOI: 10.1016/S0006-2952(02)01168-1
 25. Sharp FR, Bergeron M, Bernaudin M. Hypoxia-inducible factor in brain. Roach R, Hackett P, Wagner P, editors. *Hypoxia. Advances in Experimental Medicine and Biology.* Vol. 502. Boston: Springer, 2016. P. 273–291. DOI: 10.1007/978-1-4757-3401-0_18
 26. Soldatova VA, Demidenko AN, Soldatov VO, et al. Hypoxia-inducible factor: Basic biology and involvement in cardiovascular pathology. *Asian J Pharm.* 2018;12(4): S1173–S1178.

27. Wang L, Jiang M, Duan D, et al. Hyperthermia-conditioned OECs serum-free-conditioned medium induce NSC differentiation into neuron more efficiently by

the upregulation of HIF-1 alpha and binding activity. *Transplantation.* 2014;97(12):1225–1232. DOI: 10.1097/TP.0000000000000118

◆ Информация об авторах

***Алексей Евгеньевич Ким** – канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4591-2997>; e-mail: alexpann@mail.ru

Евгений Борисович Шустов – д-р мед. наук, профессор, гл. научн. сотр. ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5895-688X>; e-mail: shustov-msk@mail.ru

Вадим Анатольевич Кащуро – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой биологической химии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры анатомии и физиологии животных и человека, ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7892-0048>; e-mail: kashuro@yandex.ru

Вячеслав Павлович Ганапольский – полковник медицинской службы, д-р мед. наук, врио заведующего кафедрой фармакологии. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7685-5126>; e-mail: ganvp@mail.ru

Елена Борисовна Каткова – канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: elenaelenakatkova@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Information about the authors

***Aleksey E. Kim** – MD, PhD, assistant professor, Department of Pharmacology. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4591-2997>; e-mail: alexpann@mail.ru

Evgeny B. Shustov – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), professor, chief researcher. Golikov Scientific and Clinical Center of Toxicology, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5895-688X>; e-mail: shustov-msk@mail.ru

Vadim A. Kashuro – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), assistant professor, head of the Department of Biological Chemistry, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; professor of the Department of Anatomy and Physiology of Animals and Humans, Herzen University, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7892-0048>; e-mail: kashuro@yandex.ru

Vyacheslav P. Ganapolsky – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), colonel of the medical service, acting head of the Department of Pharmacology. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7685-5126>; e-mail: ganvp@mail.ru

Elena B. Katkova – MD, PhD, assistant professor, Department of Pharmacology. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: elenaelenakatkova@mail.ru