ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ МОДУЛЯЦИЯ ГИПОКСИЕЙ ИНДУЦИРУЕМОГО ФАКТОРА-1 α В ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ

Рябуха А.В., Манохин И.А., Вуколов К.О.

Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова, Санкт-Петербург, Россия;
ppH.since@yandex.ru

Введение. Гипоксией индуцируемый фактор-1 α (HIF-1 α) — ключевой регулятор гипоксической адаптации и мишень для терапии ишемически-гипоксических патологий. Его модуляция корректирует острые и хронические гипоксические нарушения через регуляцию ангиогенеза, гликолиза и антиапоптоза. Максимальная экспрессия HIF-1 α в нейронах подчеркивает его роль в церебральной адаптации к гипоксии. Молекулярно HIF-1, гетеродимерный комплекс суперсемейства PAS, связывается с гипоксия-ответственными элементами (HRE) промоторов генов (VEGF, PDGF).

Цель исследования. На основе изученной литературы провести оценку эффективности проведения этиопатогенетической терапии при лечении ишемических поражений с применением препаратов, которые стимулируют выработку HIF.

Материалы и методы. Методология исследования включала систематический анализ публикаций в базах PubMed и eLibrary с использованием ключевых терминов: «HIF-1 α », «ишемия», «фармакологическая модуляция». Анализ данных фокусировался на молекулярных механизмах HIF-опосредованной адаптации, эффективности и безопасности терапии.

Результаты. Активация HIF-1 α достигается ингибированием пролилгидроксилаз (PHD) препаратами (дефероксамин, роксилустат) и агентами (соли кобальта, DMOG), стабилизирующими HIF-1 α и усиливающими ангиогенез (VEGF, PDGF), синтез EPO и гликолитических ферментов. Ингибиторы HIF-1 α (2-метоксиэстрадиол) ограничены при ишемии из-за рисков гипоксии. Модуляторы mTOR (рапамицин) и антиоксиданты (мелатонин, метформин) регулируют пролиферацию и ROS-повреждение.

Активация HIF-1 α улучшает перфузию через ангиогенез, оптимизирует гликолиз (HK2, LDHA), снижает апоптоз (Bcl-2 $\uparrow$, каспазы $\downarrow$), стимулирует эритропоэз (EPO) и нейропротекцию (BDNF, GDNF).

Выводы. Активация HIF-1 α , обеспечивающая поливалентную регуляцию ангиогенеза, превосходит таргетные подходы, но противопоказана при онкопатологиях, ретинопатиях и пролиферативных состояниях из-за риска неконтролируемого ангиогенеза. Экспериментально подтверждена двойственная роль HIF-1 α : протекция в острой фазе ишемии и потенцирование повреждений при хронической гипоксии, что требует учета стадии патологии. Проллиферативные заболевания — абсолютное противопоказание для HIF-1 α -терапии.

PHARMACOLOGICAL MODULATION OF HYPOXIA-INDUCIBLE FACTOR-1 α IN THE THERAPY OF ISCHAEMIC INJURIES

Ryabukha A.V., Manokhin I.A., Vukolov K.O.

S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia; ppH.since@yandex.ru

Introduction. Hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) is a key regulator of hypoxic adaptation and a target for therapy of ischaemic-hypoxic pathologies. Its modulation corrects acute and chronic hypoxic disorders through regulation of angiogenesis, glycolysis and anti-apoptosis. Maximal expression of HIF-1 α in neurons emphasises its role in cerebral adaptation to hypoxia. Molecularly, HIF-1, a heterodimeric complex of the PAS superfamily, binds to hypoxia-responsive elements (HREs) of gene promoters (VEGF, PDGF).

Purpose of the study. On the basis of the studied literature to evaluate the efficacy of etiopathogenetic therapy in the treatment of ischaemic lesions using drugs that stimulate HIF production.

Methods. The study methodology included systematic analysis of publications in PubMed and eLibrary databases using the key terms: 'HIF-1 α ', 'ischaemia', 'pharmacological modulation'. Data analysis focused on molecular mechanisms of HIF-mediated adaptation, efficacy and safety of therapy.

Results. HIF-1 α activation is achieved by inhibition of prolyl hydroxylases (PHD) with drugs (deferoxamine, roxilustat) and agents (cobalt salts, DMOG) that stabilise HIF-1 α and enhance angiogenesis (VEGF, PDGF), EPO synthesis and glycolytic enzymes. HIF-1 α inhibitors (2-methoxyestradiol) are limited in ischaemia due to risks of hypoxia. Modulators of mTOR (rapamycin) and antioxidants (melatonin, metformin) regulate proliferation and ROS damage.

HIF-1 α activation improves perfusion through angiogenesis, optimises glycolysis (HK2, LDHA), reduces apoptosis (Bcl-2 $\uparrow$, caspases $\downarrow$), stimulates erythropoiesis (EPO) and neuroprotection (BDNF, GDNF).

Conclusions. HIF-1 α activation, providing polyvalent regulation of angiogenesis, is superior to targeted approaches, but it is contraindicated in oncopathologies, retinopathies and proliferative states due to the risk of uncontrolled angiogenesis. The dual role of HIF-1 α has been experimentally confirmed: protection in the acute phase of ischaemia and potentiation of damage in chronic hypoxia, which requires consideration of the stage of pathology. Proliferative diseases are an absolute contraindication for HIF-1 α therapy.