

УДК: 616-092 (075.8)

ФАКТОРЫ, ИНДУЦИРУЕМЫЕ ГИПОКСИЕЙ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА РЕГЕНЕРАЦИЮ КОСТНОЙ ТКАНИ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ



Курбонов Хуршед Рахматуллоевич, Орипов Фирдавс Суръатович
Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

ГИПОКСИЯ БИЛАН ИНДУЦИРЛАНАДИГАН ОМИЛЛАР ВА УЛАРНИНГ СУЯКЛАР РЕГЕНЕРАЦИЯСИГА ТАЪСИРИ: МОЛЕКУЛЯР МЕХАНИЗМЛАР

Курбонов Хуршед Рахматуллоевич, Орипов Фирдавс Суръатович
Самарканд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

FACTORS INDUCED BY HYPOXIA AND THEIR INFLUENCE ON BONE TISSUE REGENERATION: MOLECULAR MECHANISMS

Kurbonov Khurshed Rakhmatulloevich, Oripov Firdavs Suratovich
Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: info@sammu.uz

Резюме. Ушбу мақола гипоксия билан индуцирланадиган омилларнинг (HIFs) суякларнинг тикланиш жараёнларига таъсирини ўрганишга бағишланган. Тананинг гипоксия шароитларига мослашишида иштирок этадиган молекуляр механизм ва уларнинг суяк тузилмаларини янгилаш ва тиклашга таъсири бўйича замонавий тадқиқотлар муҳокама қилинади. Асосий ҳужайра сигнал йўллари, унинг ва суяк тўқималари ҳужайралари ўртасидаги муносабатлари, шунингдек, турли патологияларда регенерацияни яхшилаш учун потенциал терапевтик ёндашувлар кўриб чиқилади. Ушбу шарҳ суяк биологияси контекстида гипоксия ва HIFs нинг аҳамияти ҳақида тўлиқ тушунча беради.

Калит сўзлар: гипоксия, гипоксия келтириб чиқарадиган омиллар, HIF-1 α , HIF-2 α , регенерация, суяк тўқималари, ҳужайра сигнал йўллари, ангиогенез, молекуляр механизмлар, VEGF.

Abstract. This review article is devoted to the study of the effect of hypoxia-induced factors (HIFs) on bone regeneration processes. Modern studies on the molecular mechanism involved in the adaptation of the body to hypoxia conditions and their effect on the renewal and restoration of bone structures are discussed. Key signaling pathways, the relationship between HIFs and bone tissue cells, as well as potential therapeutic approaches to improve regeneration in various pathologies are considered. This review provides a comprehensive understanding of the importance of hypoxia and HIFs in the context of bone biology.

Keywords: hypoxia, hypoxia-induced factors, HIF-1 α , HIF-2 α , regeneration, bone tissue, cellular signaling pathways, angiogenesis, molecular mechanisms, VEGF.

Введение. В последние десятилетия гипоксия-индуцированные факторы (HIFs) стали предметом внимания в области регенеративной медицины, особенно в контексте восстановления костной ткани. Гипоксия, как состояние недостаточного поступления кислорода к клеткам, активирует разнообразные адаптивные механизмы в организме, включая участие HIFs [5,19].

HIFs представляют собой семейство транскрипционных факторов, которые регулируют ответ организма на гипоксию, и оказывают влияние на разнообразные биологические процессы, включая ангиогенез, метаболизм, и клеточную

пролиферацию. В последние годы накоплены значительные данные, свидетельствующие о том, что HIFs играют ключевую роль в регуляции регенерации костной ткани [9].

Цель настоящего обзора - предоставить современное представление о воздействии гипоксии-индуцированных факторов на регенерацию костной ткани, основываясь на последних исследованиях в этой области.

Физиологические условия, при которых эмбриональные и взрослые клетки функционируют, имеют свои различия, особенно в отношении уровней кислорода. Взрослые нормальные ткани

обычно работают при уровнях кислорода от 2% до 9%, что является нормоксией. Однако существуют определенные ткани, такие как костный мозг, хрящи, медулла почек и тимус, которые могут существовать при более низких уровнях кислорода, даже при 1% или менее. Гипоксия и гипоксические условия играют ключевую роль в различных биологических процессах. Например, они имеют важное значение в развитии и дифференциации эмбриона, а также в патологиях, таких как рак и ишемические заболевания. Исследования показывают, что в развивающихся эмбрионах существуют области, где присутствует умеренная или сильная гипоксия [27,29].

Мутации в гене VHL могут вызывать синдром фон Хиппеля-Линдау, приводящий к опухолям из-за недостаточной разрушаемости HIF-1 α . HIF-1 α регулирует энергетический обмен, ангиогенез, эритропоэз, выживание клеток, апоптоз и регулирует pH. Играет роль в росте опухолей и устойчивости к лучевой терапии. Блокирование HIF-1 α рассматривается как терапевтический подход к гипоксическим опухолям, так как он способствует выживанию клеток в условиях низкого кислорода [4,23].

HIF-1 α играет ключевую роль в клеточном ответе на недостаток кислорода, что является важным аспектом в метаболизме клеток. Вот как HIF-1 α влияет на выживаемость клеток при гипоксии и регулирует метаболизм глюкозы:

1. Увеличение анаэробного гликолиза: при гипоксии HIF-1 α стимулирует анаэробный гликолиз, превращая больше глюкозы в лактат, даже при наличии кислорода, что обеспечивает клеткам энергию в условиях недостатка кислорода.

2. Ингибирование митохондриального окислительного фосфорилирования: HIF-1 α ингибирует митохондриальное окислительное фосфорилирование, снижая поступление пирувата в цикл ТЦА, что также направляет клетки на анаэробный гликолиз.

3. Повышение активности пируватдегидрогеназной киназы: HIF-1 α увеличивает активность этой киназы, что дополнительно снижает вход пирувата в митохондрии, усиливая анаэробный метаболизм.

4. Регуляция генов COX4-2 и LON: HIF-1 α регулирует гены, связанные с митохондриальным дыханием, обеспечивая оптимальное функционирование митохондрий в условиях гипоксии.

5. Регуляция внутриклеточного pH: HIF-1 α активирует экспрессию генов, таких как MCT4 и NHE1, что способствует выведению молочной кислоты из клеток и поддерживает внутриклеточный pH [2,8,17].

Важно отметить, что Hif-2a, другой подтип HIF, не оказывает значительного влияния на метаболизм глюкозы, что подчеркивает специфич-

ность HIF-1 α в ответе на гипоксию. Понимание этих механизмов помогает объяснить, как клетки адаптируют свой метаболизм к изменяющимся условиям окружающей среды, в данном случае, к дефициту кислорода [1,2].

HIF-1 α и Hif-2a являются модуляторами ангиогенеза, важного процесса в нормальном и патологическом развитии организма. HIF-1 α играет ключевую роль в нормальной васкуляризации эмбриона мыши, а гипоксия и Hif активируют экспрессию фактора роста эндотелия сосудов A (VEGF-A) и других ангиогенных факторов.

VEGF-A, который представляет собой гомодимерный гликопротеин, является основным регулятором ангиогенеза и мощным стимулятором образования новых сосудов. В гене VEGF-A закодированы три изоформы, VEGF120, VEGF164 и VEGF188, которые формируются через альтернативный сплайсинг. Например, VEGF120 не связывается с внеклеточным матриксом гепарансульфатом.

VEGF-A также может играть роль в выживании гемопоэтических стволовых клеток через внутреннюю аутокринную петлю. Однако роль VEGF-A как медиатора выживания HIF-1 α остается не полностью понятной.

Интересно отметить, что в эмбрионах с отсутствием HIF-1 α наблюдается повышение экспрессии VEGF-A. Однако регрессия сосудов в данном контексте связана с гибелью мезенхимальных клеток, а не с дефицитом VEGF-A. Это подчеркивает сложность взаимодействия HIF-1 α , VEGF-A и других факторов в регуляции ангиогенеза и позволяет дополнительно исследовать механизмы, влияющие на выживаемость и развитие сосудистой сети [15,24].

Аутофагия представляет собой важный процесс, при котором клетки перерабатывают свою собственную цитоплазму и органеллы для получения энергии и обеспечения выживания в условиях стресса. Этот процесс имеет важное значение для поддержания здоровья и связан с различными состояниями, включая рак и инфекции. Внутри аутофагии выделяют две формы - микроаутофагию и макроаутофагию. Микроаутофагия представляет собой прямое поглощение цитоплазмы лизосомами, в то время как макроаутофагия включает формирование везикулы, которая последующим сливается с лизосомой [7,33].

Гипоксия, или недостаток кислорода, играет ключевую роль в активации аутофагии. Это происходит частично благодаря белку HIF-1 α , который активируется при гипоксии и помогает клеткам выжить в условиях низкого кислорода. Гипоксия также может провоцировать ответ развернутого белка, что в свою очередь стимулирует аутофагию.

Важно отметить, что в отличие от микроаутофагии, которая напрямую поглощает цитоплазму лизосомами, макроаутофагия включает формирование везикулы, объединяющейся с лизосомой. Эти процессы имеют существенное значение для поддержания гомеостаза митохондрий и могут быть индуцированы не только гипоксией, но и стрессом эндоплазматического ретикулаума (ЭР). Таким образом, понимание этих механизмов позволяет постичь важность аутофагии в условиях стресса и недостатка кислорода для выживания клеток [33].

Гипоксия и HIF-1 α существенны для выживания хондроцитов. Они способствуют развитию эндохондральной кости. Исследования показывают, что HIF-1 α , транскрипционный фактор, играет роль в усилении функции хондроцитов и их пролиферации. Наличие pVHL в хондроцитах связано с повышенной пролиферацией клеток, а его отсутствие приводит к снижению скорости пролиферации и уменьшению гиперцеллюлярности хрящевых пластин роста. Гипоксия также играет роль в регуляции клеточного цикла и уровне HIF-1 α . Гипоксия и HIF-1 α способствуют дифференциации мезенхимальных клеток в хондроциты и увеличению синтеза хрящевого матрикса, включая протеогликаны и коллагены. Исследования на мышцах показывают, что HIF-1 α играет критическую роль в дифференцировке мезенхимальных клеток в хондроциты [25]. Отсутствие HIF-1 α приводит к задержке формирования хряща. Эти результаты подтверждают важность HIF-1 α в развитии эндохондральной кости. Гипоксия и белок HIF-1 α играют роль в дифференцировке клеток, особенно в формировании хондроцитов. HIF-1 α поддерживает стволовые клетки в недифференцированном состоянии, ингибирует дифференцировку мезенхимальных клеток в остеобласты, адипоциты и миоциты, а также стимулирует дифференцировку трофобластических клеток в нейроны и хондроциты [28]. Регуляция посттрансляционной модификации коллагена, особенно гидроксипролина, играет важную роль в дифференцировке хондроцитов, и ферменты P4NaI и P4NaII ответственны за образование 4-гидроксипролина в коллагенах. Гипоксия и HIF-1 α также могут влиять на хондрогенез путем повышения экспрессии Sox9, главного регулятора хондрогенеза. Кроме того, Hif-2a также может играть роль в дифференцировке хондроцитов. Правильное накопление внеклеточного матрикса является необходимым для развития органов и способствует дифференцировке и выживанию клеток [16,21].

Белок HIF-1 α и мРНК VEGF-A выявлены в высокогипоксических зонах развивающихся суставов, что подчеркивает их значимость в клеточном ответе на недостаток кислорода в данном

тканевом контексте. Присутствие этих молекул в указанных областях свидетельствует о неотъемлемой роли HIF-1 α и VEGF-A в процессах морфогенеза суставов при условиях гипоксии.

Под воздействием гипоксии наблюдается увеличение экспрессии генов, ответственных за хрящевую ткань в суставных хондроцитах человека, демонстрируя тесную связь между гипоксией и хрящевым хондрогенезом. Важность HIF-1 α в формировании суставов становится ясной из отсутствия его влияния на утолщение околохрящевого слоя [13].

Исследования также подтверждают, что GDF5, Wnt14 и Noggin играют ключевую роль в развитии суставов, и несмотря на кратковременное воздействие гипоксии, их экспрессия не индуцируется в эксплантатах костей или первичных хондроцитах. Поэтому следует отметить, что HIF-1 α , играя ключевую роль в развитии суставов, не инициирует экспрессию вышеупомянутых генов при кратковременном воздействии гипоксии [22,26].

Существенно также отметить, что Hif-2a, а не HIF-1 α , оказывает необходимое воздействие на индукцию ключевых генов хрящевой ткани в хондроцитах суставной поверхности. Это свидетельствует о различной функциональной значимости различных подтипов HIF в контексте развивающихся суставных тканей [3].

В целом, исследования предполагают, что низкий уровень кислорода усиливает хондрогенез мезенхимальных стволовых клеток, что подчеркивает их потенциальное значение в стратегиях восстановления суставного хряща. Тем не менее, роль Hif-2a в развивающихся суставных поверхностных хондроцитах требует дальнейшего исследования для полного понимания механизмов регуляции этого важного процесса [11,12].

Гипоксия стимулирует рост костной ткани через увеличение экспрессии VEGF-A в остеобластных клетках. Мутантные мыши с нефункциональным VHL гена в остеобластах (DVHL) и, соответственно, с повышенными уровнями Hif, имеют больший объем костной ткани, связанный с увеличенным количеством кровеносных сосудов. Формирование костной ткани также зависит от активности VEGF-A и ангиогенеза. Продукция VEGF-A и уровень костной ткани были увеличены в мышцах с DVHL, а также у мышей с DHIF-1 α . VEGF-A также играет критически важную роль в дифференцировке остеобластов. Инсулиноподобный фактор роста IGF-I также стимулирует экспрессию VEGF-A в остеобластах через увеличение накопления белка Hif-2a и фосфорилирование Akt. Однако уровни Hif в остеобластах не оказывают заметного влияния на формирование плоских костей черепа. Это может быть связано с ан-

гиогенезом, вызываемым сигналами от черепных швов и твердой мозговой оболочки [20,32].

В контексте регенерации и восстановления костей, роль Hif (гипоксия-индуцируемых факторов) и ангиогенеза весьма существенна. Гипоксия, вызванная прерыванием сосудистого снабжения, а также механические стимулы нагрузки в местах переломов, могут инициировать события, направленные на восстановление костной ткани [14].

Если ангиогенез замедлен, хондроцитарные клетки, а не остеобласты, формируют заживляющую ткань. Hifs предполагаются играть роль в распределении мезенхимальной линии в процессе репарации.

Дистракционный остеогенез, использующий внешний фиксатор для механической дистракции, также является ценным методом для изучения взаимосвязи ангиогенеза и формирования костной ткани. Эксперименты с мышами, лишенными функционального гена VHL в местах ДО, указывают на увеличение уровней HIF-1 α , VEGF-A, а также эндотелиальных клеток, что приводит к увеличению количества кровеносных сосудов и более плотной костной ткани [6,31]. Экспрессия VEGF-A и рецепторов VEGFR важны для восстановления и регенерации костной ткани. Многоядерные остеокласты, ответственные за костный резорбцию, также зависят от выживания под воздействием HIF-1 α . Гипоксия содействует формированию и активности остеокластов, а также стимулирует ангиогенез. Все эти процессы обуславливают важность HIF-1 α в регуляции репарации и регенерации костей [10].

Заключение. В заключение, гипоксия, как ключевой стимул, активирует HIFs, играющие важную роль в адаптации клеток к измененным условиям окружающей среды. Исследования подчеркивают значимость HIFs в регуляции процессов, направленных на восстановление костной ткани при условиях гипоксии. Эти факторы не только модулируют активацию остеобластов, но и влияют на костный метаболизм, ангиогенез, и другие аспекты, содействуя эффективной регенерации.

Наряду с положительными аспектами, важно также учитывать потенциальные вызовы и ограничения в данной области исследований. Необходимо продолжать углубленные исследования, чтобы лучше понять молекулярные механизмы воздействия гипоксии и HIFs на клетки костной ткани.

Литература:

1. Айтбаев К. А., Муркамилов И. Т., Фомин В. В. Ингибирование HIF-пролил 4-гидроксилаз как перспективный подход к терапии кардиометаболических заболеваний

//Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90. – №. 8. – С. 86-94.

2. Аллилуев И. А. Транскрипционный фактор HIF-1: механизмы регуляции при гипоксии и нормоксии //Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. – 2014. – №. 3 (181). – С. 56-60.

3. Антипов В. А. и др. Возможности суперселективной эмболизации ветвей подколенной артерии при лечении остеоартроза коленного сустава на ранних стадиях. Обзор современной литературы, анализ мирового опыта //Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2019. – №. 2. – С. 100-107.

4. Балыкин М. В. и др. Влияние прерывистой гипобарической гипоксии на экспрессию HIF-1 α и морфофункциональные изменения в миокарде //Ульяновский медико-биологический журнал. – 2017. – №. 2. – С. 125-134.

5. Бонь Е. И., Максимович Н. Е., Дремза И. К. Гипоксией индуцированный фактор-морфофункциональные свойства и диагностическое значение //Оренбургский медицинский вестник. – 2020. – Т. 8. – №. 3 (31). – С. 9-15.

6. Васильев А. Г. Патолофизиологические особенности неоангиогенеза и системы гемостаза при развитии новообразований различного гистологического типа (экспериментальное исследование) 14.03. 03–патологическая физиология.

7. Воронков Н. С., Маслов Л. Н. Роль аутофагии в ишемическом и реперфузионном повреждении сердца //Российский физиологический журнал им. ИМ Сеченова. – 2020. – Т. 106. – №. 2. – С. 135–156-135–156.

8. Кубаев А. С. Оптимизация диагностики и лечения верхней микрогнатии с учетом морфофункциональных изменений средней зоны лица // Научные исследования. – 2020. – №. 3 (34). – С. 33-36.

9. Ризаев Ж. А. и др. Значение коморбидных состояний в развитии хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста // Достижения науки и образования. – 2022. – №. 1 (81). – С. 75-79.

10. Ризаев Ж. А., Назарова Н. Ш. Состояние местного иммунитета полости рта при хроническом генерализованном парадонтите // Вестник науки и образования. – 2020. – №. 14-4 (92). – С. 35-40.

11. Ризаев Ж. А., Хазратов А. И. Канцерогенное влияние 1, 2–диметилгидразина на организм в целом // Биология. – 2020. – Т. 1. – С. 116.

12. Ризаев Ж. А., Ахмедов А. А. Основы стоматологической помощи в Республике Узбекистан на основе развития общей врачебной

- практики // Журнал стоматологии и краниофациальных исследований. – 2023. – Т. 4. – №. 3.
13. Торгомян А. Л., Сароян М. Ю. Молекулярные механизмы нарушения хондро-и остеогенеза при остеоартрите и пути их коррекции // Цитология и генетика. – 2020. – №. 54, № 4. – С. 80-86.
14. Шамитова Е. Н. и др. Механизмы и факторы ангиогенеза // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – №. 9. – С. 30-34.
15. Ahluwalia A., S Tarnawski A. Critical role of hypoxia sensor-HIF-1 α in VEGF gene activation. Implications for angiogenesis and tissue injury healing // Current medicinal chemistry. – 2012. – Т. 19. – №. 1. – С. 90-97.
16. Annunen P., Autio-Harmanen H., Kivirikko K. I. The novel type II prolyl 4-hydroxylase is the main enzyme form in chondrocytes and capillary endothelial cells, whereas the type I enzyme predominates in most cells // Journal of Biological Chemistry. – 1998. – Т. 273. – №. 11. – С. 5989-5992.
17. Anokhina E. B., Buravkova L. B. Mechanisms of regulation of transcription factor HIF under hypoxia // Biochemistry (Moscow). – 2010. – Т. 75. – С. 151-158.
18. Bohensky J. et al. HIF-1 regulation of chondrocyte apoptosis: induction of the autophagic pathway // Autophagy. – 2007. – Т. 3. – №. 3. – С. 207-214.
19. de Heer E. C. et al. HIFs, angiogenesis, and metabolism: elusive enemies in breast cancer // The Journal of clinical investigation. – 2020. – Т. 130. – №. 10. – С. 5074-5087.
20. Liu X. D. et al. The regulation of hypoxia inducible factor-1 α on osteoblast function in postmenopausal osteoporosis // Zhonghua wai ke za zhi [Chinese journal of surgery]. – 2007. – Т. 45. – №. 18. – С. 1274-1278.
21. Myllyharju J., Kivirikko K. I. Collagens, modifying enzymes and their mutations in humans, flies and worms // TRENDS in Genetics. – 2004. – Т. 20. – №. 1. – С. 33-43.
22. Németh T., Nagy G., Pap T. Synovial fibroblasts as potential drug targets in rheumatoid arthritis, where do we stand and where shall we go? // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2022.
23. Novikov V. Y., Levchenkova O. S. Hypoxia-inducible factor as a pharmacological target // Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2013. – Т. 11. – №. 2. – С. 8-16.
24. Palazon A. et al. An HIF-1 α /VEGF-A axis in cytotoxic T cells regulates tumor progression // Cancer cell. – 2017. – Т. 32. – №. 5. – С. 669-683. e5.
25. Pfander D. et al. Deletion of Vhlh in chondrocytes reduces cell proliferation and increases matrix deposition during growth plate development. – 2004.
26. Rizaev J., Kubaev A. Preoperative mistakes in the surgical treatment of upper retro micrognathia // International Journal of Pharmaceutical Research (09752366). – 2020. – Т. 12. – №. 1.
27. Saadoun A. P., Landsberg C. J. Treatment classifications and sequencing for postextraction implant therapy: a review // Practical Periodontics and Aesthetic Dentistry: PPA. – 1997. – Т. 9. – №. 8. – С. 933-41; quiz 942.
28. Schipani E. et al. Hypoxia in cartilage: HIF-1 α is essential for chondrocyte growth arrest and survival // Genes & development. – 2001. – Т. 15. – №. 21. – С. 2865-2876.
29. Simion M. et al. Vertical ridge augmentation by means of deproteinized bovine bone block and recombinant human platelet-derived growth factor-BB: a histologic study in a dog model // International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry. – 2006. – Т. 26. – №. 5.
30. Song I. S. et al. Regulation of glucose metabolism-related genes and VEGF by HIF-1 α and HIF-1 β , but not HIF-2 α , in gastric cancer // Experimental & molecular medicine. – 2009. – Т. 41. – №. 1. – С. 51-58.
31. Wan C. et al. Activation of the hypoxia-inducible factor-1 α pathway accelerates bone regeneration // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2008. – Т. 105. – №. 2. – С. 686-691.
32. Wang J. et al. Hypoxia pathway in osteoporosis: laboratory data for clinical prospects // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2023. – Т. 20. – №. 4. – С. 3129.
33. Zhang H. et al. Mitochondrial autophagy is an HIF-1-dependent adaptive metabolic response to hypoxia // Journal of Biological Chemistry. – 2008. – Т. 283. – №. 16. – С. 10892-10903.

ФАКТОРЫ, ИНДУЦИРУЕМЫЕ ГИПОКСИЕЙ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА РЕГЕНЕРАЦИЮ КОСТНОЙ ТКАНИ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Курбонов Х.Р., Орипов Ф.С.

Резюме. Данная обзорная статья посвящена изучению влияния гипоксии-индуцированных факторов (HIFs) на процессы регенерации костной ткани. Обсуждаются современные исследования, посвященные молекулярным механизмам, включенным в адаптацию организма к условиям гипоксии и их воздействию на обновление и восстановление костных структур. Рассматриваются ключевые сигнальные пути, взаимосвязи между HIFs и клетками костной ткани, а также потенциальные терапевтические подходы для улучшения регенерации при различных патологиях. Данный обзор предоставляет комплексное понимание важности гипоксии и HIFs в контексте биологии костной ткани.

Ключевые слова: гипоксия, гипоксия-индуцированные факторы, HIF-1 α , HIF-2 α , регенерация, костная ткань, клеточные сигнальные пути, ангиогенез, молекулярные механизмы, VEGF.