

# Молекулярные механизмы развития гипоксии и адаптации к ней. Часть I

© В.А. ПРИХОДЬКО, Н.О. СЕЛИЗАРОВА, С.В. ОКОВИТЫЙ

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## РЕЗЮМЕ

Гипоксия представляет собой типовой патологический процесс, характеризующийся возникновением кислородного дефицита в тканях и клетках и сопровождающийся развитием немедленных и отсроченных компенсаторно-адаптационных реакций. Одним из основных регуляторных механизмов, обеспечивающих срочную адаптацию к гипоксии, является репрограммирование работы митохондриальной электронтранспортной цепи (ЭТЦ). Янтарная кислота, или сукцинат, принимает участие в этом процессе не только как один из интермедиатов цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), но и как сигнальная молекула. В связи с этим целью данного обзора стала систематизация имеющихся данных о молекулярных механизмах развития гипоксии и адаптации к ней на участке сопряжения ЭТЦ и ЦТК, а также о роли янтарной кислоты в указанных процессах.

**Ключевые слова:** гипоксия, сукцинат, янтарная кислота, митохондриальный сигналинг, антигипоксанты.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Приходько В.А. — <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>  
Селизарова Н.О. — e-mail: [natalia.selizarova@pharminnotech.com](mailto:natalia.selizarova@pharminnotech.com)  
Оковитый С.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>; [sergey.okovity@pharminnotech.com](mailto:sergey.okovity@pharminnotech.com)  
Автор, ответственный за переписку: Приходько В.А. — e-mail: [veronika.prihodko@pharminnotech.com](mailto:veronika.prihodko@pharminnotech.com)

## КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Приходько В.А., Селизарова Н.О., Оковитый С.В. Молекулярные механизмы развития гипоксии и адаптации к ней. Часть I. *Архив патологии*. 2021;83(2):52–61. <https://doi.org/10.17116/patol20218302152>

# Molecular mechanisms for hypoxia development and adaptation to it. Part I

© V.A. PRIKHODKO, N.O. SELIZAROVA, S.V. OKOVITYI

Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

Hypoxia is a typical pathological process characterized by the occurrence of oxygen deficiency in tissues and cells and accompanied by the development of immediate and delayed compensatory and adaptive reactions. Reprogramming of the mitochondrial electron transport chain (ETC) function is one of the most essential regulatory mechanisms that allow for immediate adaptation to hypoxia. Succinic acid, or succinate, is involved in this process not only as one of the intermediates of the tricarboxylic acid (TAC) cycle, but also as a signaling molecule. In this connection, the purpose of this review was to systematize the available data on the molecular mechanisms for the development of hypoxia and its adaptation at the ETC/TAC coupling site, as well as on the role of succinic acid in these processes.

**Keywords:** hypoxia, succinate, succinic acid, mitochondrial signaling, antihypoxants

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Prihodko V.A. — <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>  
Selizarova N.O. — e-mail: [natalia.selizarova@pharminnotech.com](mailto:natalia.selizarova@pharminnotech.com)  
Okovityi S.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>  
Corresponding author: Prihodko V.A. — e-mail: [veronika.prihodko@pharminnotech.com](mailto:veronika.prihodko@pharminnotech.com)

## TO CITE THIS ARTICLE:

Prihodko VA, Selizarova NO, Okovityi SV. Molecular mechanisms for hypoxia development and adaptation to it. Part I. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2021;83(2):52–61. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20218302152>

Основу жизнедеятельности клетки составляет ее энергетика, определяющая нормальное протекание энергопродуцирующих и энергопотребляющих процессов и, соответственно, все остальные клеточные функции. Основным

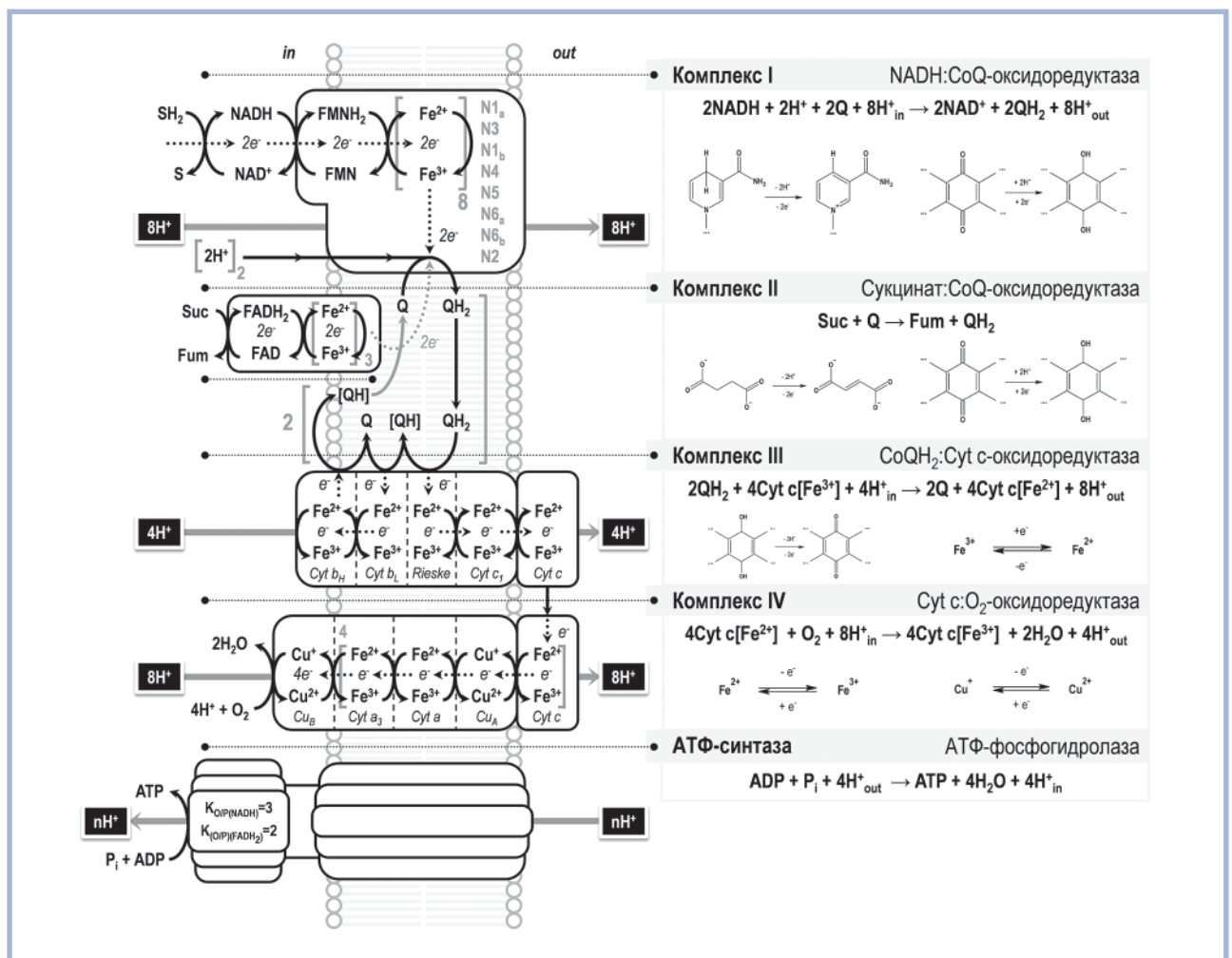
клеточным энергетическим субстратом является аденозинтрифосфат (АТФ), в распределении которого можно выделить два пула — митохондриальный и цитоплазматический [1, 2]. Митохондриальный пул формируется

в митохондриях — основных органеллах эукариотических клеток, обеспечивающих аэробную продукцию энергии в ходе клеточного дыхания. Они имеют двойную мембрану, ограничивающую внутримембранное пространство и матрикс [1]. В митохондриальном матриксе происходит первоначальная деградация энергетических субстратов, которые впоследствии подвергаются окислению в *электронтранспортной цепи (ЭТЦ)*, или дыхательной цепи переноса электронов. Цитоплазматический пул АТФ имеет как гликолитическое, так и митохондриальное происхождение [1, 2].

ЭТЦ представляет собой систему белков, расположенных во внутренней мембране митохондрий и осуществляющих последовательный транспорт электронов с созданием трансмембранного электрохимического градиента. Энергия это-

го градиента преобразуется в энергию химических связей АТФ при помощи мембранного белка АТФ-синтазы. ЭТЦ включает в себя четыре оксидоредуктазы, традиционно называемые комплексами и нумеруемыми от I до IV, а также мобильный переносчик электронов убинон, или коэнзим Q (CoQ) [1]. Благодаря близкому расположению и тесной функциональной взаимосвязи с белками ЭТЦ, АТФ-синтазу нередко называют комплексом V. Сопряженное функционирование ЭТЦ и АТФ-синтазы, наблюдаемое в нормальных условиях, носит название окислительного фосфорилирования [1]. Цикл окислительного фосфорилирования схематично изображен на **рис. 1**.

Движение восстановительных эквивалентов по ЭТЦ осуществляется благодаря градиенту окислительно-вос-



**Рис. 1. Окислительное фосфорилирование.**

in — митохондриальный матрикс; out — межмембранное пространство; SH<sub>2</sub> — субстрат\* восстановленный; S — субстрат\* окисленный; NADH — никотинамидадениндинуклеотид (NAD) восстановленный; NAD<sup>+</sup> — NAD окисленный; FMNH<sub>2</sub> — флавиномононуклеотид (FMN) восстановленный; FMN — FMN окисленный; N1<sub>a</sub>, N3, N1<sub>b</sub>, N4, N5, N6<sub>a</sub>, N6<sub>b</sub>, N2 — железосерные кластеры; Suc — сукцинат; Fum — фумарат; Q — убинон; [QH] — семихинон; QH<sub>2</sub> — убинол; FADH<sub>2</sub> — флавинадениндинуклеотид (FAD) восстановленный; FAD — FAD окисленный; Cyt — цитохромы; Rieske — железосерный белок Рискес; ADP — аденозиндифосфат; P<sub>i</sub> — фосфат неорганический; ATP — аденозинтрифосфат; K<sub>o/p</sub> — коэффициент окислительного фосфорилирования. \*изоцитрат, α-кетоглутарат или малат.

**Fig. 1. Oxidative phosphorylation.**

in — mitochondrial matrix; out — intermembrane space; SH<sub>2</sub> — substrate\* reduced; S — substrate\* oxidized; NADH — nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) reduced; NAD<sup>+</sup> — NAD oxidized; FMNH<sub>2</sub> — flavin mononucleotide (FMN) reduced; FMN — FMN oxidized; N1<sub>a</sub>, N3, N1<sub>b</sub>, N4, N5, N6<sub>a</sub>, N6<sub>b</sub>, N2 — iron-sulfur clusters; Suc — succinate; Fum — fumarate; Q — ubiquinone; [QH] — semiquinone; QH<sub>2</sub> — ubiquinol; FADH<sub>2</sub> — flavin adenine dinucleotide (FAD) reduced; FAD — FAD oxidized; Cyt — cytochromes; Rieske — iron-sulfur Rieske protein; ADP — adenosine diphosphate; P<sub>i</sub> — inorganic phosphate; ATP — adenosine triphosphate; K<sub>o/p</sub> — phosphate/oxygen ratio. \*isocitrate, α-ketoglutarate, or malate.

становительных потенциалов. Для этого комплексы I—IV расположены таким образом, что их стандартные окислительно-восстановительные потенциалы становятся все более положительными по мере приближения к месту взаимодействия с конечным акцептором электронов — кислородом. При этом каждое звено цепи достаточно специфично в отношении доноров и акцепторов электронов [1].

На первом этапе митохондриального дыхания комплексы I и II катализируют восстановление соответственно никотинамидных (NADH) и флавиновых (FADH<sub>2</sub>) адениндинуклеотидов. При окислении таких субстратов, как α-гидроксикислоты (малат, изоцитрат) и 3-гидроксибутират, электроны переносятся на NAD<sup>+</sup> с образованием NADH, в дальнейшем окисляющегося NADH:CoQ-оксидоредуктазой (комплекс I). Дополнительным источником NADH в митохондриальном матриксе является малат-аспартатный челночный механизм [1, 2].

В том случае если субстратом служат сукцинат, электроны переносятся на флавиновую простетическую группу сукцинат: CoQ-оксидоредуктазы (комплекс II; сукцинатдегидрогеназа, СДГ) с образованием FADH<sub>2</sub>. Реакция окисления сукцината до фумарата одновременно является 6-й стадией цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), протекающего в митохондриальном матриксе. В том случае когда NADH принимает участие в восстановлении дигидроксиацетонфосфата до глицерол-3-фосфата, последний может также передавать электроны в ЭТЦ, подвергаясь обратному окислению мембранной глицерол-3-фосфатдегидрогеназой. Поскольку глицерол-3-фосфатдегидрогеназа, как и СДГ, содержит в своем составе FAD, глицеролфосфатный челночный механизм транспорта NADH менее выгоден для клетки с энергетической точки зрения [1, 2].

Дальнейший перенос восстановительных эквивалентов между митохондриальными комплексами осуществляется при помощи CoQ, обеспечивающего связь I и II комплексов с комплексом III, и цитохрома C, осуществляющего взаимодействие между III и IV комплексом. Наконец, комплекс IV (цитохром C:CoQ-оксидоредуктаза) катализирует реакцию восстановления молекулы кислорода до двух молекул воды [1]. Перенос электронов через комплексы I, III и IV сопровождается созданием трансмембранного протонного градиента, энергия которого используется АТФ-синтазой для генерации АТФ. Синтезированный АТФ может быть использован как в самих митохондриях, так и в цитоплазме, куда он переносится в обмен на аденозиндифосфат (АДФ) при участии адениннуклеотидтранслоказы. Образующаяся при этом энергия может быть использована как для поддержания мембранного потенциала, так и для дальнейшего синтеза АТФ [1].

В условиях нормоксии полное окисление одной молекулы глюкозы приводит к образованию 10 молекул NADH и 2 молекул FADH<sub>2</sub>. Поэтому большинство электронов обычно попадает в ЭТЦ через комплекс I: вклад этого пути в интактных клетках, оцениваемый по потреблению кислорода, может составлять 55—65%. Тем не менее 25—30% митохондриального дыхания в нормальных условиях опосредовано работой комплекса II [2] и окислением сукцината, содержание которого в матриксе митохондрий невелико (0,2—0,4 мМ) [3].

### Гипоксия

Гипоксия представляет собой типовой патологический процесс, характеризующийся недостаточным снабжением тканей организма кислородом и/или нарушением его утили-

зации клетками. Вне зависимости от причин и условий ее развития гипоксия приводит к нарушению процессов биологического окисления и энергетического обмена [2]. Кислородный дефицит является неблагоприятным условием для протекания реакций аэробного гликолиза, окислительного декарбоксилирования пирувата, ЦТК и окислительного фосфорилирования. В связи с этим неизбежными следствиями гипоксии являются развитие энергетического дефицита, сдвиг клеточного метаболизма в сторону катаболических реакций, истощение запасов гликогена и активация реакций протеолиза [1, 2]. Преобладание анаэробного гликолиза приводит к накоплению избыточных количеств лактата с развитием ацидоза. Уменьшение продукции пирувата и, как следствие, ацетил-коэнзима А (ацетил-КоА) препятствует нормальному протеканию ключевых стадий ЦТК, процессов посттрансляционного ацетилирования белков, синтеза холестерина и других стероидов, высших жирных кислот, ацетилхолина, мелатонина и других биологически активных соединений [1].

Резкое снижение продукции АТФ сопровождается дисфункцией Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФ-азы и нарушением процесса формирования мембранных потенциалов, а также повреждением элементов цитоскелета и транспортных систем клетки [4]. Увеличение цитоплазматического pH приводит к повышению проницаемости мембран лизосом и разрушению клеточных структур под действием лизосомальных гидролаз. Важнейшим звеном патогенеза гипоксии являются активация процессов перекисного окисления липидов, увеличение продукции активных форм кислорода (АФК) и развитие оксидативного стресса [2].

В зависимости от того, на каком уровне возникают нарушения, приводящие к кислородному голоданию, гипоксию можно разделить на три основных вида. *Гипоксическая (гипоксемическая) гипоксия* возникает в том случае, когда кровоснабжение ткани не нарушено, однако вследствие тех или иных причин концентрация кислорода в поступающей крови снижена. Такое состояние называется гипоксемией, а критериями его наличия считаются парциальное давление кислорода в артериальной крови менее 60 мм рт. ст. и сатурация ниже 90% [5]. Напротив, *ишемическая гипоксия* развивается вследствие уменьшения кровоснабжения ткани, т.е. ее ишемии, при этом газовый состав крови может находиться в норме [6]. *Тканевая (гистотоксическая) гипоксия* наблюдается при нарушении утилизации кислорода тканью, что может быть следствием изменения физико-химических параметров (pH, электролитного состава внутренних сред и др.), нарушения синтеза ферментов и/или снижения их активности, а также разобщения процессов окисления и фосфорилирования [7].

Следует отметить, что гипоксия не всегда носит патологический характер. Так, *физиологическая гипоксия* наблюдается при физических нагрузках, при этом метаболические изменения в тканях имеют преходящий характер и могут быть быстро компенсированы в восстановительном периоде [8]. В то же время *патологическая гипоксия* сопровождает и осложняет течение чрезвычайно широкого ряда заболеваний. *Острое развитие гипоксии* характерно для всех видов шока, коллапса [9], острой сердечной [10] и дыхательной недостаточности [11], острых нарушений мозгового кровообращения [12]. *Хроническая гипоксия* играет важную роль в развитии и течении атеросклероза [13], ишемической болезни сердца [14], хронической сердечной [15] и почечной недостаточности [16], цереброваскулярных нарушений [12] и хронической обструктивной болезни легких [15].

Как острая, так и хроническая гипоксия приводит к запуску адаптационных процессов в организме. *Адаптация к гипоксии* — это эволюционно сформировавшаяся реакция организма, направленная на поддержание жизнедеятельности в условиях дефицита кислорода. Она контролируется как центральными, так и межклеточными и внутриклеточными регуляторными механизмами, необходимыми для поддержания уровня кислорода в клетках, продукции энергии и протекания энергозависимых процессов. При этом различают две стадии формирования механизмов адаптации: 1) фаза индукции адаптации; 2) фаза формирования геномзависимых реакций долгосрочной адаптации [2].

*Фаза индукции адаптации* — это период срочного генерализованного ответа на любое гипоксическое воздействие, в результате которого происходит одномоментная активация различных сигнальных регуляторных систем и увеличивается срочная толерантность (резистентность) организма к гипоксии, которая в постгипоксический период сравнительно быстро возвращается к исходному уровню. Срочный этап адаптационной реакции возникает непосредственно после начала действия раздражителя и может реализоваться лишь на основе готовых, ранее сформировавшихся физиологических механизмов. К срочным адаптационным реакциям на молекулярно-клеточном уровне относят активацию различных сигнальных путей (кальциевого [17], инозитолфосфатного [18]) и медиаторных систем (холин- [19], аденозин- [20], глутаматергической [21]), а также индукцию биосинтеза и накопление ряда специфических транскрипционных факторов. Клинически компенсация острой гипоксии проявляется активацией симпатoadреналовой системы, гипер- и тахипноэ, тахикардией, увеличением сердечного выброса, вазодилатацией и увеличением выброса крови из депо [22].

*Отсроченная, или долгосрочная, адаптация* формируется при длительном или многократном гипоксическом воздействии на организм и характеризуется переходом на новый уровень регуляции кислородного гомеостаза в результате постепенного количественного накопления изменений в организме [2]. Хроническая гипоксия приводит к ряду характерных структурных и функциональных изменений на всех уровнях организации. Под влиянием транскрипционных факторов увеличивается экспрессия ряда ферментов, мембранных транспортеров, регуляторов жизненного цикла митохондрий и других биомолекул [23]. В клетках наблюдается увеличение числа митохондрий, их крист и содержания в них ферментов, что направлено на повышение эффективности биологического окисления [24]. Под действием циркулирующих факторов роста происходят разрастание капиллярной сети, коллатерализация кровообращения и повышение проницаемости сосудов [25]; в миокардиоцитах и медленных мышечных волокнах увеличивается экспрессия миоглобина [17]. Наблюдаются ремоделирование и гипертрофия сосудистых стенок, миокарда и почечных клубочков, что связано с активацией биосинтеза белка и клеточной пролиферации под действием транскрипционных факторов [26, 27].

Нарушение доставки кислорода в клетку при гипоксии и уменьшение продукции энергии, приводящее к уменьшению уровня внутриклеточного АТФ ниже физиологической нормы и сопряженному подавлению энергозависимых процессов, лежат в основе мультисистемности и полиорганности функционально-метаболических нарушений, ассоциированных с гипоксией. Признаки уг-

нетения наиболее значимых энергозависимых функционально-метаболических процессов появляются при снижении внутриклеточного содержания АТФ на 10–20%, а при падении уровня АТФ на 30% наблюдается их полное подавление. Все это имеет принципиальное значение для жизнедеятельности клетки в условиях дефицита кислорода и определяет исключительную важность проблемы адаптации аэробного энергетического обмена и организма в целом к гипоксии [2].

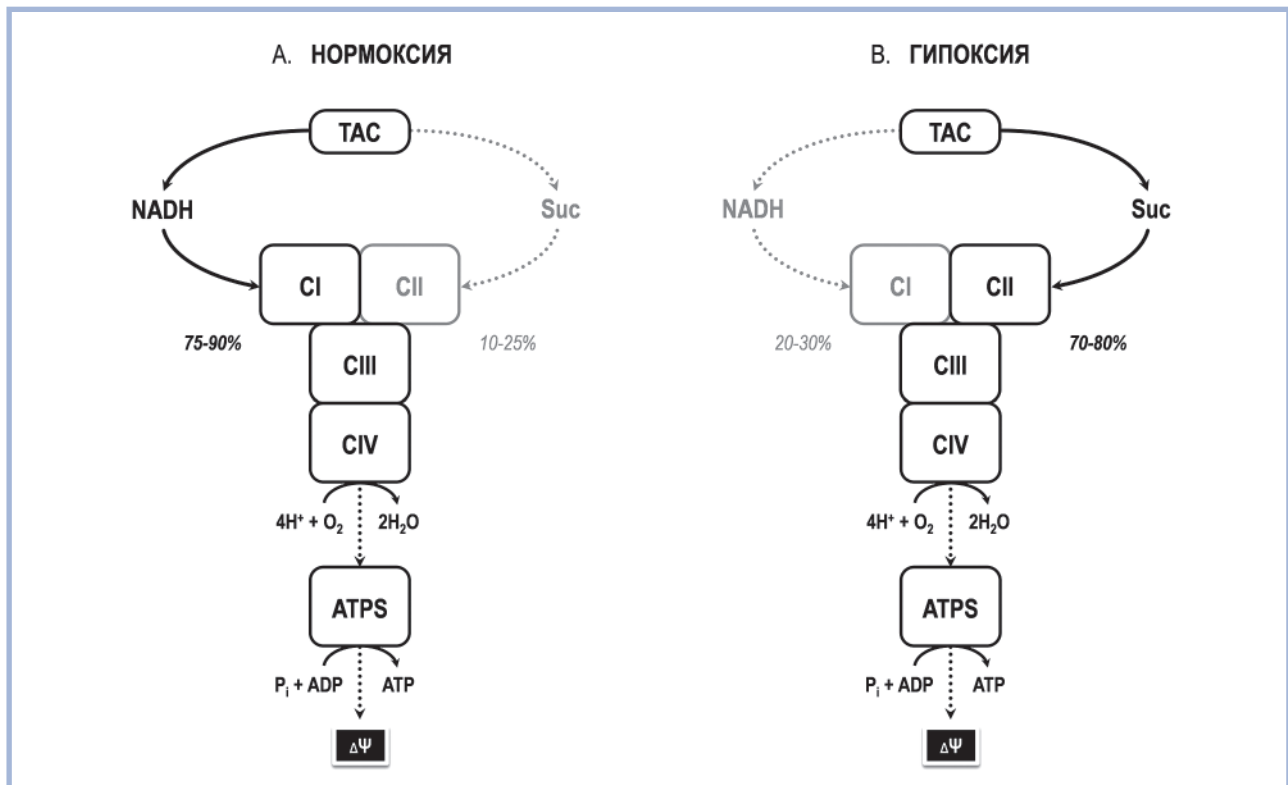
Процесс адаптации к гипоксии играет особенно важную роль в развитии и течении такой группы заболеваний, как злокачественные опухоли. На ранних стадиях дефицит кислорода ограничивает рост опухоли, однако со временем он приводит к повышению жизнеспособности ее клеток и скорости их пролиферации, а также индукции неоангиогенеза [28]. В свою очередь, интенсивная васкуляризация и ангиогенез способствуют быстрому разрастанию опухоли, ее инвазии и метастазированию. Немалое значение имеют индукция ингибиторов апоптоза [29] и репрессия проапоптотических факторов, а также деметилирование ДНК [30]. Наличие внутриопухолевой гипоксии признано неблагоприятным прогностическим фактором при многих онкологических заболеваниях [28].

#### **Изменение активности комплексов I и II ЭТЦ при гипоксии**

Кислородный дефицит означает для ЭТЦ нехватку как доноров, так и конечного акцептора электронов. Преобладание анаэробного гликолиза и снижение продукции пирувата приводят к ингибированию всех стадий ЦТК, в том числе обеспечивающих субстратами комплексы I и II (окисление сукцината до фумарата и реакции, сопровождающиеся восстановлением NAD) [31]. Дефицит акцептора электронов приводит к их утечке по пути следования к терминальному комплексу ЭТЦ, что сопровождается неполным восстановлением кислорода и образованием его активных форм.

Изменение активности комплексов I и II ЭТЦ является одним из основных молекулярных механизмов развития гипоксии, а также играет важную роль в формировании клеточного ответа на нее [31]. Эти комплексы поставляют электроны в цикл убихинона относительно независимо друг от друга, однако для эффективного протекания окислительного фосфорилирования и поддержания энергетического баланса в клетке необходима нормальная деятельность их обоих. Функционируя параллельно, они представляют собой первое звено ЭТЦ, и их блокада при гипоксии приводит к нарушению работы всех остальных ее звеньев [1]. Наиболее ранней ответной реакцией на снижение концентрации кислорода в окружающей среде являются изменения активности митохондриальных ферментов не на терминальном, а на субстратном участке дыхательной цепи, т.е. репрограммирование работы ЭТЦ (рис. 2) [2]. Происходит обратимое подавление электрон-транспортной функции комплекса I и компенсаторная активация комплекса II. При этом резко возрастают как содержание сукцината в крови и тканях [3, 32], так и вклад сукцинатоксидазного окисления в общее дыхание, который может достигать 70–80% [2].

Существуют основания предполагать, что в процессе адаптации к хронической гипоксии изменение активности комплексов I и II может носить иной характер. S. Ali и соавт. [33] исследовали мушек-дрозофил, в процессе селекции приобретших чрезвычайно высокую устойчивость к ги-



**Рис. 2. Репрограммирование работы электронтранспортной цепи при гипоксии.**

А — высокая активность комплекса I и низкая активность комплекса II при нормоксии; В — угнетение активности комплекса I и активация комплекса II при гипоксии. TAC — цикл трикарбоновых кислот; NADH — никотинамиддениндинуклеотид восстановленный; Suc — сукцинат; CI, CII, CIII, CIV — комплексы электронтранспортной цепи I, II, III, IV;  $P_i$  — фосфат неорганический; ADP — аденозиндифосфат; ATP — аденозинтрифосфат (АТФ); ATPS — АТФ-синтаза;  $\Delta\Psi$  — изменение митохондриального мембранного потенциала (адаптировано из [34]).

**Fig. 2. Electron transport chain function reprogramming in hypoxia.**

A — high activity of complex I and low activity of complex II in normoxia; B — repression of complex I and activation of complex II in hypoxia. TAC — tricarboxylic acid cycle; NADH — nicotinamide adenine dinucleotide reduced; Suc — succinate; CI, CII, CIII, CIV — electron transport chain complexes I, II, III, IV;  $P_i$  — inorganic phosphate; ADP — adenosine diphosphate; ATP — adenosine triphosphate (ATP); ATPS — ATP synthase;  $\Delta\Psi$  — change in the intrinsic mitochondrial membrane potential (adapted from [34]).

покисии и способных неограниченно долго выживать в атмосфере, содержащей всего 4% кислорода [33]. Результаты их исследования показали, что активность комплексов I—IV у таких мушек была существенно изменена и составляла 107, 65, 120 и 115% от нормальных значений соответственно. Эти данные позволили заключить, что в процессе долгосрочной адаптации к гипоксии происходит сдвиг в сторону преимущественного использования комплекса I, в то время как комплекс II играет существенно меньшую энергетическую роль [33, 34].

#### Изменение активности комплекса I

Комплекс I ЭТЦ представляет собой мультисубъединичный белок характерной L-образной формы, имеющий систематическое название NADH:CoQ-оксидоредуктаза. При помощи этого комплекса осуществляется перенос электронов с молекул NADH, образующегося в ходе ЦТК, а также поступающего из цитоплазмы клетки, на CoQ [1].

Основными причинами снижения активности комплекса I при гипоксии считаются нехватка NADH и диссоциация флавиновой простетической группы NADH-дегидрогеназной субъединицы. В условиях дефицита кислорода CoQ преимущественно находится в восста-

новленной форме, что делает невозможной передачу электронов от флавиновой простетической группы и приводит к разрушению ее связи с белком [35].

Другими известными механизмами, направленными на подавление активности комплекса I при гипоксии, являются его посттрансляционная модификация [36, 37] и репрессия соответствующих митохондриальных генов [38]. N. Riobó и соавт. [36] предположили, что наиболее вероятным механизмом необратимого ингибирования комплекса I оксидом азота (NO) является нитрование по остаткам тирозина. Позднее M. Frost и соавт. [37] показали, что эндогенный NO, продуцируемый макрофагами, способен нитрозилировать комплекс I по остаткам цистеина. На уровне транскрипции клеточное дыхание в условиях гипоксии подавляют индуцибельные микроРНК, уменьшающие экспрессию комплекса I и фермента ЦТК аконитазы [38].

Важнейшим следствием блокады комплекса I является увеличение продукции АФК [2]. Экспериментальные данные свидетельствуют, что основной причиной этого является инактивация сайтов связывания CoQ, непосредственно прилежащих к железосерному кластеру N2. Осуществляя в норме одноэлектронное восстановление кислорода, в ус-

ловиях гипоксии эти структуры становятся основными источниками АФК [39].

Митохондриальные АФК также выполняют роль сигнальных молекул и участвуют в реализации клеточного ответа на гипоксию на транскрипционном и посттрансляционном уровнях [31, 40]. Супероксид-анион ( $O_2^-$ ) является основной клеточной АФК и продуцируется при окислении NADH, а также неспецифическом взаимодействии кислорода с флавиновыми, железосерными и гемовыми простетическими группами оксидоредуктаз [31]. Доказано влияние супероксид-аниона на процесс репликации ДНК путем нарушения функции ДНК-праймазы, содержащей железосерный кластер [40]. Пероксид водорода ( $H_2O_2$ ), другая распространенная АФК, окисляет тиольные группы остатков цистеина с формированием дисульфидных мостиков, что существенно изменяет структуру и функции различных белков [31]. Глубокое окисление тиольных групп, входящих в состав фосфатаз, может вызывать их длительное и даже постоянное ингибирование, что приводит к дисрегуляции активности огромного множества белков и существенно нарушает жизнедеятельность клетки [31].

#### Транскрипционный фактор, индуцируемый гипоксией (HIF)

Важнейшее значение для развития клеточного ответа на гипоксию имеет *транскрипционный фактор, индуцируемый гипоксией* (HIF) — гетеродимерный белок, содержащий две субъединицы [23]. В то время как  $\beta$ -субъединица является конститутивной,  $\alpha$ -субъединица в нормоксических условиях подвергается постоянному убиквитинзависимому протеолизу. Этот процесс осуществляется при участии фермента HIF-пролилгидроксилазы (PHD), маркирующей остатки пролина для распознавания убиквитином [23].

Изоформа HIF-1 $\alpha$  наиболее активна при острой, кратковременной (2—24 ч) выраженной (менее 0,1%  $O_2$ ) гипоксии или аноксии, в то время как HIF-2 $\alpha$  опосредует адаптацию к умеренной (менее 5%  $O_2$ ) хронической гипоксии [41]. HIF-3 $\alpha$  имеет мало общего с двумя другими изоформами и в процессе адаптации к гипоксии играет роль отрицательного регулятора активности HIF-1 $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$  [42]. В эксперименте на крысах угнетение экспрессии HIF-3 $\alpha$  способствовало увеличению напряжения кислорода в тканях и общей физической работоспособности. Полное выключение гена, кодирующего HIF-3 $\alpha$ , приводило к разобщению процессов окисления и фосфорилирования с выраженным преобладанием последнего [42].

В физиологических концентрациях HIF-2 $\alpha$  играет важную роль в эмбриональном развитии сердечно-сосудистой системы и процессах васкуляризации и ангиогенеза, а при гипоксии плода способствует увеличению концентраций циркулирующих катехоламинов и активации сердечной деятельности [43]. Мыши, имевшие мутации гена HIF-1 $\alpha$ , развивались без отклонений, однако хуже адаптировались к хронической гипоксии, у них обнаруживали сниженное число эритроцитов, гипертрофию правого желудочка миокарда и легочную гипертензию на фоне ремоделирования легочных сосудов [44].

N. Chandel и соавт. [45] показали, что избыток АФК при гипоксии ингибирует PDH, тем самым препятствуя расщеплению  $\alpha$ -субъединицы HIF-1. N. Masson и соавт. [46] полагают, что определенную роль в этом может играть также ингибирование другого «маркирующего» фермента аспарагинилгидроксилазы. Стабилизация и накопле-

ние HIF-1 приводят к активации транскрипции некоторых белков, способствующих выживанию клетки в условиях кислородного голодания. К ним относятся гликолитические ферменты (альдолаза, пируваткиназа, лактатдегидрогеназа и др.) [47], мембранные транспортеры глюкозы и лактата, регуляторы биогенеза (PPARGC1A) и аутофагии митохондрий (BNIP3) [23], эритропоэтин [48], фактор роста эндотелия сосудов VEGF и др. [49].

HIF-1 $\alpha$  индуцирует биосинтез киназы пируватдегидрогеназы-1, которая путем фосфорилирования ингибирует пируватдегидрогеназу и тем самым препятствует поступлению CoA в ЦТК. Это приводит к уменьшению потребления кислорода митохондриями и подержанию его внутриклеточного уровня [50]. Когда острая гипоксия сменяется хронической, экспрессия HIF-1 $\alpha$  постепенно уменьшается и активность пируватдегидрогеназы восстанавливается. Благодаря этому регулярные тренировки позволяют снизить продукцию лактата в скелетных мышцах и повысить их устойчивость к нагрузкам [51]. Кроме этого, HIF-1 $\alpha$  на уровне транскрипции запускает перестройку цитохром С-оксидазы, в результате чего расход кислорода и генерация АФК уменьшаются, а продукция АТФ увеличивается [52].

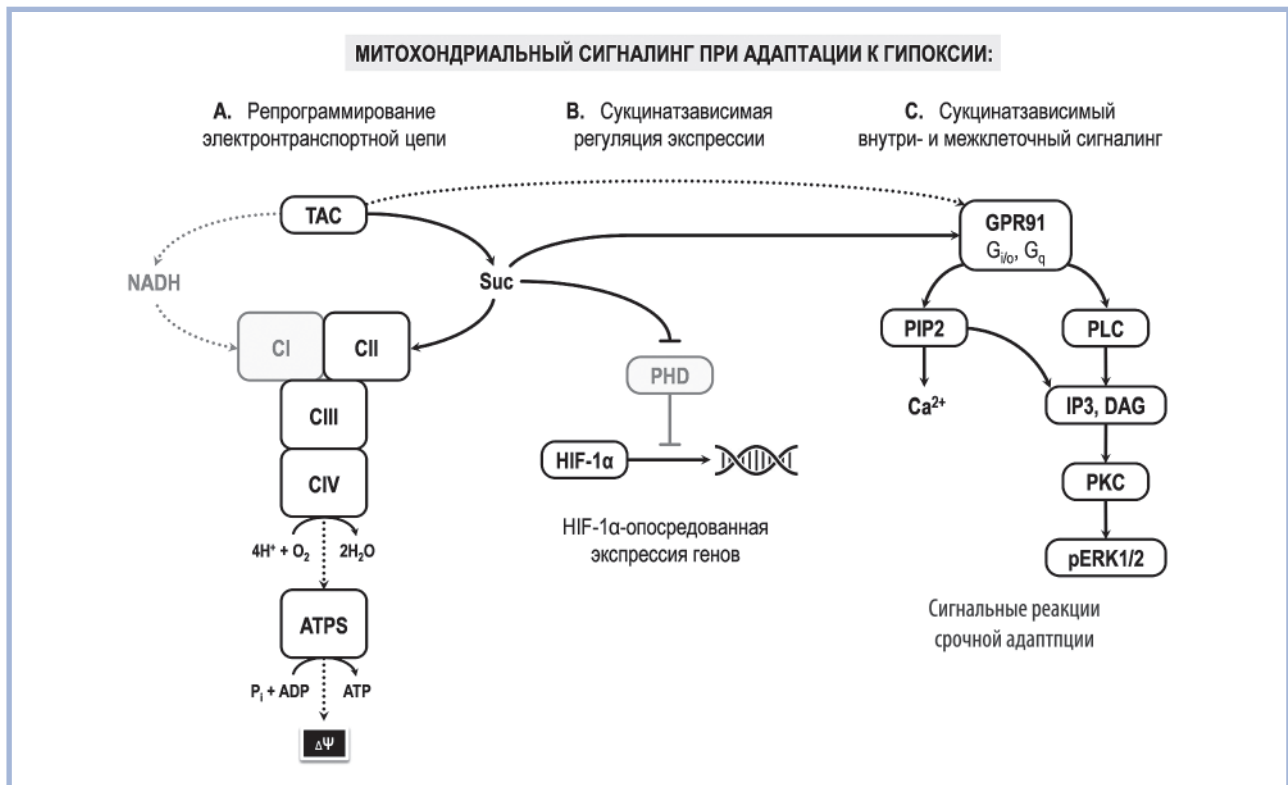
Одним из эффектов HIF-1 $\alpha$  является дальнейшее угнетение активности комплекса I, направленное на снижение потребления кислорода. D. Tello и соавт. [38], исследуя поведение клеток линии HeLa в условиях умеренной гипоксии, показали, что HIF-1 $\alpha$  индуцирует экспрессию NDUFA4L2 — специфического ингибитора комплекса I. Предположительно, действие этого белка направлено главным образом на снижение продукции АФК и стабилизацию мембранного потенциала покоя.

Для эффективного приспособления клеток к гипоксии и поддержания их жизнеспособности необходима сбалансированная работа HIF-1 $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$  [41]. Частичный дефицит HIF-1 $\alpha$  приводит к повышению уровней HIF-2 $\alpha$  и супероксиддисмутазы, понижению клеточного редокс-статуса, уменьшению чувствительности каротидных телец и нарушению вентиляторного ответа на гипоксию. Дефицит HIF-2 $\alpha$  вызывает активацию дегидрогеназы никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADPH) и противоположным образом отражается на деятельности каротидных телец [41].

#### Изменение активности комплекса II

*Комплекс II*, или сукцинатдегидрогеназа (СДГ, сукцинат: СоQ-оксидоредуктаза), одновременно принимает участие в работе ЦТК и ЭТЦ. Недавние исследования показали, что СДГ, как правило, не входит в супрамолекулярные комплексы-респирасомы, образуемые комплексами I, III и IV, и находится на митохондриальной мембране в свободном виде [53]. СДГ особенно важна для нормального протекания биологического окисления, так как она осуществляет непосредственное сопряжение ЦТК и ЭТЦ, катализируя окисление сукцината до фумарата с одновременным восстановлением убихинона до убихинола. Этот комплекс ЭТЦ не участвует в создании мембранного электрохимического градиента и функционирует только как переносчик электронов [1].

При гипоксии происходят интенсивное расщепление пуриновых нуклеотидов и частичная инверсия малатаспартатного челночного механизма, сопровождающиеся образованием избыточных количеств фумарата [54]. Это приводит к изменению направления реакции, ката-



**Рис. 3. Митохондриальный сигналинг при адаптации к гипоксии.**

TAC — цикл трикарбоновых кислот; NADH — никотинамидениндинуклеотид восстановленный; Suc — сукцинат; CI, CII, CIII, CIV — комплексы электронтранспортной цепи I, II, III, IV;  $P_i$  — фосфат неорганический; ADP — аденозиндифосфат; ATP — аденозинтрифосфат (АТФ); ATPS — АТФ-синтаза;  $\Delta\Psi$  — изменение митохондриального мембранного потенциала; HIF-1 $\alpha$  — транскрипционный фактор, индуцированный гипоксией (HIF) 1 $\alpha$ ; PHD — HIF-пролилгидроксилаза; GPR1 — G-белоксвязанный рецептор 91; PIP2 — фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат; PLC — фосфолипаза C; IP3 — инозитол-1,4,5-трифосфат; DAG — диацилглицерол; PKC — протеинкиназа C; pERK1/2 — киназа, регулируемая внеклеточным сигналом, 1/2 фосфорилированная (адаптировано из [34]).

**Fig. 3. Mitochondrial signaling in adaptation to hypoxia.**

TAC — tricarboxylic acid cycle; NADH — nicotinamide adenine dinucleotide reduced; Suc — succinate; CI, CII, CIII, CIV — electron transport chain complexes I, II, III, IV;  $P_i$  — inorganic phosphate; ADP — adenosine diphosphate; ATP — adenosine triphosphate (ATP); ATPS — ATP synthase;  $\Delta\Psi$  — change in the intrinsic mitochondrial membrane potential; HIF-1 $\alpha$  — hypoxia-inducible factor (HIF) 1 $\alpha$ ; PHD — HIF prolylhydroxylase; GPR1 — G protein-coupled receptor 91; PIP2 — phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate; PLC — phospholipase C; IP3 — inositol 1,4,5-trisphosphate; DAG — diacylglycerol; PKC — protein kinase C; pERK1/2 — phosphorylated extracellular-regulated kinase 1/2 (adapted from [34]).

лизуемой СДГ, т.е. превращению фумарата в сукцинат. В период реперфузии сукцинат быстро окисляется обратно до фумарата, при этом поступление электронов в ЭТЦ через комплекс II значительно превышает таковое через комплекс I. Такой дисбаланс приводит к возникновению феномена, получившего название обратного электронного транспорта [55]. Его сущность заключается в переносе электронов по ЭТЦ в обратном направлении, т.е. против градиента окислительно-восстановительных потенциалов. Комплекс I принимает электроны от убихинола и восстанавливает  $NAD^+$  до NADH, что не только является энергозатратным процессом, но и сопровождается резким увеличением продукции АФК и дальнейшей дестабилизацией клеточного дыхания [54, 55].

Комплекс II способен к самостоятельной генерации АФК при участии флавиновой простетической группы. При этом свободные радикалы образуются при передаче электронов как от сукцината на убихинон, так и в обратном направлении [56]. Тем не менее, по оценке исследователей, большую часть АФК при гипоксии продуцирует комплекс I, в то время как СДГ играет практически незначительную роль [57].

Экспериментально показано, что активность комплекса II при гипоксии снижается медленнее и в меньшей степени, нежели комплекса I. Это объясняется тем, что входящий в состав СДГ в качестве простетической группы ФАД в отличие от ФМН комплекса I в условиях умеренного дефицита кислорода не диссоциирует и продолжает выполнять свою электронтранспортную функцию [58]. Временная, обратимая активация СДГ при гипоксии является экстренной компенсаторной реакцией, направленной на поддержание функционирования ЭТЦ в условиях блокады комплекса I. Она обеспечивает быструю энергопродукцию с целью немедленной компенсации происходящих изменений, а также стабилизацию транскрипционного фактора HIF (подробно о нем см. выше) и запуск процессов долговременной адаптации к гипоксии [34].

Комплекс II играет незначительную роль в процессе адаптации к хронической гипоксии. Предполагается, что со временем происходит синтез новых изоформ НАДН-дегидрогеназы с улучшенными фармакокинетическими свойствами и высокой эффективностью. При этом поддержание высокой активности СДГ становится нецелесообразным, так как создает конкуренцию за акцептор

электронов [34]. Основные процессы, обеспечивающие репрограммирование активности ЭТЦ в условиях гипоксии, а также изменения в меж- и внутриклеточных взаимодействиях, опосредованные сукцинатом, схематично изображены на рис. 3.

## Заключение

Очевидно, что репрограммирование работы митохондриальной электронтранспортной цепи на стадии инициации срочных компенсаторных реакций адаптации к гипоксии является важнейшим регуляторным механизмом, благодаря которому достигаются: 1) более эффективный сукцинатзависимый синтез энергии в условиях быстро нарастающей кислородной недостаточности; 2) сукцинат-

зависимая стабилизация фактора HIF-1 $\alpha$  и последующая инициация его транскрипционной активности; 3) сукцинатзависимое формирование срочной резистентности организма к гипоксии.

Таким образом, роль янтарной кислоты в энергетическом обмене в целом и в процессе адаптации к гипоксии в частности не ограничивается участием в реакциях цикла трикарбоновых кислот, но включает осуществление внутриклеточной передачи сигнала. В связи с этим при исследовании метаболических и энерготропных эффектов сукцината необходимо также учитывать его сигнальную и регуляторную функции.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. *Biochemistry*. 5th ed. New York: WH Freeman; 2002.
- Лукьянова Л.Д. *Сигнальные механизмы гипоксии*. М.: РАН; 2019. Luk'yanova LD. *Signal'nye mekhanizmy gipoksii*. M.: RAN; 2019. (In Russ).
- Komaromy-Hiller G, Sundquist PD, Jacobsen LJ, Nuttall KL. Serum succinate by capillary zone electrophoresis: marker candidate for hypoxia. *Ann Clin Lab Sci*. 1997;27(2):163-168.
- Turcotte S, Desrosiers RR, Béliveau R. HIF-1 $\alpha$  mRNA and protein upregulation involves Rho GTPase expression during hypoxia in renal cell carcinoma. *J Cell Sci*. 2003;116(Pt11):2247-2260. <https://doi.org/10.1242/jcs.00427>
- Bota GW, Rowe BH. Continuous monitoring of oxygen saturation in prehospital patients with severe illness: the problem of unrecognized hypoxemia. *J Emerg Med*. 1995;13(3):305-311. [https://doi.org/10.1016/0736-4679\(95\)00007-w](https://doi.org/10.1016/0736-4679(95)00007-w)
- Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Ischemia/Reperfusion. *Compr Physiol*. 2016;7(1):113-170.
- Pittman RN. *Regulation of tissue oxygenation*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2011.
- Zheng L, Kelly CJ, Colgan SP. Physiologic hypoxia and oxygen homeostasis in the healthy intestine. A review in the theme: cellular responses to hypoxia. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2015;309(6):350-360. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00191.2015>
- Bonanno FG. Clinical pathology of the shock syndromes. *J Emerg Trauma Shock*. 2011;4(2):233-2+43. <https://doi.org/10.4103/0974-2700.82211>
- Sepehrvand N, Ezekowitz JA. Oxygen therapy in patients with acute heart failure: friend or foe? *JACC Heart Fail*. 2016;4(10):783-790. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.03.026>
- Duan EH, Adhikari NKJ, D'Aragon F, Cook DJ, Mehta S, Alhazzani W, Goligher E, Charbonney E, Arabi YM, Karachi T, Turgeon AF, Hand L, Zhou Q, Austin P, Friedrich J, et al. Management of acute respiratory distress syndrome and refractory hypoxemia. A Multicenter Observational Study. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(12):1818-1826. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201612-1042OC>
- Hoiland RL, Bain AR, Rieger MG, Bailey DM, Ainslie PN. Hypoxemia, oxygen content, and the regulation of cerebral blood flow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016;310(5):398-413. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00270.2015>
- Wong BW, Marsch E, Treps L, Baes M, Carmeliet P. Endothelial cell metabolism in health and disease: impact of hypoxia. *EMBO J*. 2017;36(15):2187-1203. <https://doi.org/10.15252/embj.201696150>
- Abe H, Semba H, Takeda N. The roles of hypoxia signaling in the pathogenesis of cardiovascular D+ diseases. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24(9):884-894. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17009>
- Allwood MA, Edgett BA, Eadie AL, Huber JS, Romanova N, Millar PJ, Brunt KR, Simpson JA. Moderate and severe hypoxia elicit divergent effects on cardiovascular function and physiological rhythms. *J Physiol*. 2018;596(15):3391-3410. <https://doi.org/10.1113/JP275945>
- Fu Q, Colgan SP, Shelley CS. Hypoxia: the force that drives chronic kidney disease. *Clin Med Res*. 2016;14(1):15-39. <https://doi.org/10.3121/cmr.2015.1282>
- Kanatos SB, Mammen PP, Rosenberg PB, Martin CM, White MD, Dimaio JM, Huang G, Muallem S, Garry DJ. Hypoxia reprograms calcium signaling and regulates myoglobin expression. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2009;296(3):393-402. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00428.2008>
- Alvarez-Tejado M, Naranjo-Suarez S, Jiménez C, Carrera AC, Landázuri MO, del Peso L. Hypoxia induces the activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt cell survival pathway in PC12 cells: protective role in apoptosis. *J Biol Chem*. 2001;276(25):22368-22374. <https://doi.org/10.1074/jbc.M011688200>
- Kim DK, Prabhakar NR, Kumar GK. Acetylcholine release from the carotid body by hypoxia: evidence for the involvement of auto-inhibitory receptors. *J Appl Physiol (1985)*. 2004;96(1):376-383. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00726.2003>
- Colgan SP, Eltzschig HK. Adenosine and hypoxia-inducible factor signaling in intestinal injury and recovery. *Annu Rev Physiol*. 2012;74:153-175. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020911-153230>
- Hu H, Takano N, Xiang L, Gilkes DM, Luo W, Semenza GL. Hypoxia-inducible factors enhance glutamate signaling in cancer cells. *Oncotarget*. 2014;5(19):8853-8868. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2593>
- Berger MM, Grocott MPW. Facing acute hypoxia: from the mountains to critical care medicine. *Br J Anaesth*. 2017;118(3):283-286. <https://doi.org/10.1093/bja/aew407>
- Nagao A, Kobayashi M, Koyasu S, Chow CCT, Harada H. HIF-1-dependent reprogramming of glucose metabolic pathway of cancer cells and its therapeutic significance. *Int J Mol Sci*. 2019;20(2):238. <https://doi.org/10.3390/ijms20020238>
- Solaini G, Baracca A, Lenaz G, Sgarbi G. Hypoxia and mitochondrial oxidative metabolism. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1797(6-7):1171-1177. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2010.02.011>



25. Ylä-Herttuala S, Rissanen TT, Vajanto I, Hartikainen J. Vascular endothelial growth factors: biology and current status of clinical applications in cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(10):1015-1026. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.09.053>
26. Mazzali M, Jefferson JA, Ni Z, Vaziri ND, Johnson RJ. Microvascular and tubulointerstitial injury associated with chronic hypoxia-induced hypertension. *Kidney Int*. 2003;63(6):2088-2093. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00011.x>
27. Cowburn AS, Macias D, Summers C, Chilvers ER, Johnson RS. Cardiovascular adaptation to hypoxia and the role of peripheral resistance. *Elife*. 2017;6:e28755. <https://doi.org/10.7554/eLife.28755>
28. Jun JC, Rathore A, Younas H, Gilkes D, Polotsky VY. Hypoxia-Inducible Factors and Cancer. *Curr Sleep Med Rep*. 2017;3(1):1-10. <https://doi.org/10.1007/s40675-017-0062-7>
29. Dong Z, Venkatachalam MA, Wang J, Patel Y, Saikumar P, Semenza GL, Force T, Nishiyama J. Up-regulation of apoptosis inhibitory protein IAP-2 by hypoxia. Hif-1-independent mechanisms. *J Biol Chem*. 2001;276(22):18702-18709. <https://doi.org/10.1074/jbc.M011774200>
30. Camuzi D, de Amorim ÍSS, Ribeiro Pinto LF, Oliveira Trivilin L, Mencialha AL, Soares Lima SC. Regulation is in the air: the relationship between hypoxia and epigenetics in cancer. *Cells*. 2019;8(4):300. <https://doi.org/10.3390/cells8040300>
31. Smith KA, Waypa GB, Schumacker PT. Redox signaling during hypoxia in mammalian cells. *Redox Biol*. 2017;13:228-234. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.05.020>
32. Ariza AC, Deen PM, Robben JH. The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stress-related conditions. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3:22. <https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00022>
33. Ali SS, Hsiao M, Zhao HW, Dugan LL, Haddad GG, Zhou D. Hypoxia-adaptation involves mitochondrial metabolic depression and decreased ROS leakage. *PLoS One*. 2012;7(5):e36801. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036801>
34. Lukyanova LD, Kirova YI. Mitochondria-controlled signaling mechanisms of brain protection in hypoxia. *Front Neurosci*. 2015;9:320. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00320>
35. Holt PJ, Efremov RG, Nakamaru-Ogiso E, Sazanov LA. Reversible FMN dissociation from Escherichia coli respiratory complex I. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1857(11):1777-1785. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2016.08.008>
36. Riobó NA, Clementi E, Melani M, Boveris A, Cadenas E, Moncada S, Poderoso JJ. Nitric oxide inhibits mitochondrial NADH:ubiquinone reductase activity through peroxynitrite formation. *Biochem J*. 2001;359(Pt1):139-145. <https://doi.org/10.1042/0264-6021:3590139>
37. Frost MT, Wang Q, Moncada S, Singer M. Hypoxia accelerates nitric oxide-dependent inhibition of mitochondrial complex I in activated macrophages. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;288(2):394-400. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00504.2004>
- Balsa E, Acosta-Iborra B, Fuertes-Yebra E, Elorza A, Ordóñez Á, Corral-Escariz M, Soro I, López-Bernardo E, Perales-Clemente E, Martínez-Ruiz A, Enríquez JA, Aragonés J, Cadenas S, Landázuri MO. Induction of the mitochondrial NDUFA4L2 protein by HIF-1 $\alpha$  decreases oxygen consumption by inhibiting Complex I activity. *Cell Metab*. 2011;14(6):768-779. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.10.008>
38. Chen Q, Moghaddas S, Hoppel CL, Lesnefsky EJ. Ischemic defects in the electron transport chain increase the production of reactive oxygen species from isolated rat heart mitochondria. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2008;294(2):460-466. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00211.2007>
39. O'Brien E, Holt ME, Thompson MK, Salay LE, Ehlinger AC, Chazin WJ, Barton JK. The [4Fe4S] cluster of human DNA primase functions as a redox switch using DNA charge transport. *Science*. 2017;355(6327):eaag1789. <https://doi.org/10.1126/science.aag1789>
40. Kumar H, Choi DK. Hypoxia inducible factor pathway and physiological adaptation: a cell survival pathway?. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:584758. <https://doi.org/10.1155/2015/584758>
41. Drevytska T, Gavenauskas B, Drozdovska S, Nosar V, Dosenko V, Mankovska I. HIF-3 $\alpha$  mRNA expression changes in different tissues and their role in adaptation to intermittent hypoxia and physical exercise. *Pathophysiology*. 2012;19(3):205-214. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2012.06.002>
42. Tian H, Hammer RE, Matsumoto AM, Russell DW, McKnight SL. The hypoxia-responsive transcription factor EPAS1 is essential for catecholamine homeostasis and protection against heart failure during embryonic development. *Genes Dev*. 1998;12(21):3320-3324. <https://doi.org/10.1101/gad.12.21.3320>
43. Shimoda LA, Manalo DJ, Sham JS, Semenza GL, Sylvester JT. Partial HIF-1 $\alpha$  deficiency impairs pulmonary arterial myocyte electrophysiological responses to hypoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2001;281(1):202-208. <https://doi.org/10.1152/ajplung.2001.281.1.L202>
44. Chandel NS, Schumacker PT. Cellular oxygen sensing by mitochondria: old questions, new insight. *J Appl Physiol (1985)*. 2000;88(5):1880-1889. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.88.5.1880>
45. Masson N, Singleton RS, Sekirnik R, Trudgian DC, Ambrose LJ, Miranda MX, Tian YM, Kessler BM, Schofield CJ, Ratcliffe PJ. The FIH hydroxylase is a cellular peroxide sensor that modulates HIF transcriptional activity. *EMBO Rep*. 2012;13(3):251-257. <https://doi.org/10.1038/embor.2012.9>
46. Semenza GL, Roth PH, Fang HM, Wang GL. Transcriptional regulation of genes encoding glycolytic enzymes by hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem*. 1994;269(38):23757-23763.
47. Haase VH. Hypoxic regulation of erythropoiesis and iron metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010;299(1):1-13. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00174.2010>
48. Laughner E, Taghavi P, Chiles K, Mahon PC, Semenza GL. HER2 (neu) signaling increases the rate of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) synthesis: novel mechanism for HIF-1-mediated vascular endothelial growth factor expression. *Mol Cell Biol*. 2001;21(12):3995-4004. <https://doi.org/10.1128/MCB.21.12.3995-4004.2001>
49. Papandreou I, Cairns RA, Fontana L, Lim AL, Denko NC. HIF-1 mediates adaptation to hypoxia by actively downregulating mitochondrial oxygen consumption. *Cell Metab*. 2006;3(3):187-197. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.01.012>
50. Le Moine CM, Morash AJ, McClelland GB. Changes in HIF-1 $\alpha$  protein, pyruvate dehydrogenase phosphorylation, and activity with exercise in acute and chronic hypoxia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011;301(4):1098-1104. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00070.2011>
51. Fukuda R, Zhang H, Kim JW, Shimoda L, Dang CV, Semenza GL. HIF-1 regulates cytochrome oxidase subunits to optimize efficiency of respiration in hypoxic cells. *Cell*. 2007;129(1):111-122. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.01.047>
52. Guo R, Gu J, Zong S, Wu M, Yang M. Structure and mechanism of mitochondrial electron transport chain. *Biomed J*. 2018;41(1):9-20. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2017.12.001>
53. Chouchani ET, Pell VR, Gaude E, Aksentijević D, Sundier SY, Robb EL, Logan A, Nadtochiy SM, Ord ENJ, Smith AC, Eyassu F, Shirley R, Hu CH, Dare AJ, et al. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS. *Nature*. 2014;515(7527):431-435. <https://doi.org/10.1038/nature13909>

54. Robb EL, Hall AR, Prime TA, Eaton S, Szibor M, Viscomi C, James AM, Murphy MP. Control of mitochondrial superoxide production by reverse electron transport at complex I [published correction appears in *J Biol Chem*. 2019 May 10;294(19):7966]. *J Biol Chem*. 2018;293(25):9869-9879. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.003647>
55. Quinlan CL, Orr AL, Perevoshchikova IV, Treberg JR, Ackrell BA, Brand MD. Mitochondrial complex II can generate reactive oxygen species at high rates in both the forward and reverse reactions. *J Biol Chem*. 2012;287(32):27255-27264. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.374629>
56. Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J*. 2009;417(1):1-13. <https://doi.org/10.1042/BJ20081386>
57. Rouslin W. Mitochondrial complexes I, II, III, IV, and V in myocardial ischemia and autolysis. *Am J Physiol*. 1983;244(6):743-748. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1983.244.6.H743>

Поступила 18.01.2021

Received 18.01.2021

Принята в печать 21.01.2021

Accepted 21.01.2021