

БИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ

"Пробл. старения и долголетия", 2015, 24, № 1. — С. 3–13

УДК 575.1:612.17:612.67

**Е. Н. Горбань, Т. И. Древицкая*, Н. В. Топольникова,
И. Н. Маньковская***

*Государственное учреждение "Институт геронтологии
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев*

**Институт физиологии им. А. А. Богомольца НАН Украины, 01601 Киев*

ЭКСПРЕССИЯ мРНК HIF-1 α и HIF-3 α В ТКАНИ СЕРДЦА ВЗРОСЛЫХ И СТАРЫХ КРЫС ПОСЛЕ ИНТЕРВАЛЬНОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ТРЕНИРОВКИ И РЕНТГЕНОВСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ

Исследовали влияние интервальной гипоксической тренировки (ИГТ — дыхание воздушной смесью, содержащей 12 об. % O₂, по 2 ч ежедневно, 5 дней в неделю в течение 2 недель), предшествовавшей однократному рентгеновскому облучению в сублетальной дозе (5 Гр), на изменения экспрессии мРНК субъединиц транскрипционного фактора HIF (HIF-1 α и HIF-3 α) в тканях сердца взрослых (8 мес) и старых (24 мес) крыс через 17 сут после облучения. Установлено, что в условиях нормоксии экспрессия мРНК субъединиц HIF-1 α и HIF-3 α в ткани сердца старых крыс существенно повышена (в 90 и 7 раз, соответственно) по сравнению со взрослыми. ИГТ приводила к снижению экспрессии мРНК обеих субъединиц HIF в ткани сердца животных обеих возрастных групп. Через 17 сут после облучения у взрослых крыс наблюдалась более выраженная реакция системы транскрипционного фактора HIF, чем у старых, о чем свидетельствуют разнонаправленные изменения уровня экспрессии мРНК субъединицы HIF-3 α и снижение соотношения экспрессии мРНК HIF-3 α /HIF-1 α в ткани сердца взрослых облученных животных. Предварительная перед облучением ИГТ приводила к противоположной реакции системы транскрипционного фактора HIF у облученных животных в зависимости от возраста: у взрослых крыс — значительно ее активировала, у старых — существенно угне-

© Е. Н. Горбань, Т. И. Древицкая, Н. В. Топольникова, И. Н. Маньковская, 2015.

тала. Значительное снижение экспрессии мРНК HIF-1 α в ткани сердца старых облученных крыс, подвергнутых предварительному воздействию ИГТ, может иметь существенное положительное значение, поскольку с возрастом повышение концентрации HIF-1 α является одной из причин снижения способности клетки производить энергию.

Ключевые слова: экспрессия мРНК HIF-1 α и HIF-3 α , ткань сердца, интервальная гипоксическая тренировка, ионизирующее излучение, возрастные особенности.

В условиях действия неблагоприятных факторов окружающей среды, в частности воздействия ионизирующего излучения (ИИ), существенно ускоряется темп старения организма. Сравнительный анализ механизмов естественного и радиоиндуцированного старения свидетельствует об идентичности многих из них: в обоих случаях происходит уменьшение диапазона адаптационных возможностей организма и ослабление надежности функционирования его систем, а также общей неспецифической резистентности организма.

Для улучшения физической и умственной работоспособности, лечения различных заболеваний, в патогенезе которых существенная роль отводится гипоксии, а также для повышения неспецифической резистентности человека к влиянию неблагоприятных факторов окружающей среды (в том числе к влиянию ИИ, стрессовых ситуаций и др.) широко используются тренировочные схемы с применением умеренной прерывистой гипоксической гипоксии [1, 3, 8, 17, 21].

Ранее нами было установлено, что интервальная (прерывистая) гипоксическая тренировка (ИГТ) — дыхание крыс воздушной смесью с содержанием 10 % кислорода по 2 часа в день на протяжении двух недель перед однократным рентгеновским облучением (R-облучением) в сублетальной дозе — оказывает разнообразные радио- и геропротекторные влияния (по показателям систем перекисного окисления липидов (ПОЛ), стабильных метаболитов оксида азота, углеводного и липидного обменов и др.). Вместе с тем, до настоящего времени остаются не до конца выясненными механизмы адаптации к кислородной недостаточности на молекулярно-генетическом уровне, обуславливающие повышение неспецифической резистентности организма к воздействию неблагоприятных факторов.

Ведущим, наиболее весомым регулятором транскрипционных генов млекопитающих, ответственным за развитие реакций на недостаток кислорода, является кислородчувствительный белковый комплекс — индуцируемый гипоксией фактор (*hypoxia-inducible factor*, HIF). Установлено, что этот транскрипционный фактор регулирует экспрессию свыше 100 генов-мишеней, которые, в свою очередь, обеспечивают широкий диапазон таких процессов, как эритропоэз, транспорт глюкозы, гликолиз, окислительное фосфорилирование, свободнорадикальное окисление, ангиогенез, метаболизм железа, репарация, рост, дифференцировка и пролиферация клеток, апоптоз, аутофагия и др. [18, 19].

HIF является гетеродимерным транскрипционным комплексом, который состоит из кислородчувствительных α -субъединиц (HIF-1 α , HIF-2 α или HIF-3 α) и конститутивной β -субъединицы. В литературе встречаются лишь единичные работы, посвященные изучению "поведения" разных субъединиц HIF в условиях нормоксии или умеренной непродолжительной гипоксии [7, 8, 14, 15]. Вот почему изучение экспрессии и функциональной роли системы HIF (в частности, субъединицы HIF-3 α) в различных тканях при гипоксии может дать возможность обосновать принципиально новые подходы к профилактике и коррекции повреждений, вызванных радиоиндуцированным оксидативным стрессом, а также раскрыть некоторые особенности радио- и геропротекторного влияния ИГТ.

Цель работы — изучение влияния ИГТ на изменения экспрессии мРНК субъединиц транскрипционного фактора HIF (HIF-1 α и HIF-3 α) в тканях сердца взрослых и старых крыс в относительно отдаленный срок после однократного облучения в сублетальной дозе.

Материал и методы. 32 взрослым (8 мес) и 32 старым (24 мес) крысам-самцам линии Вистар в течение 2 недель проводили ИГТ (дыхание воздушной смесью, содержащей 12 об. % O₂, в течение 2 ч ежедневно, 5 дней в неделю). Через 1 сут после окончания ИГТ животных подвергали однократному рентгеновскому облучению (*R*-облучению) в дозе 5 Гр. Крыс брали в опыт через 17 сут после *R*-облучения. И взрослых, и старых крыс подразделили на 4 группы (по 8 крыс в каждой, соответственно): 1 — контроль, 2 — ИГТ, 3 — *R*-облучение, 4 — ИГТ + *R*-облучение.

Выделение тотальной РНК из тканей сердца крыс проводили с использованием набора "Trizol RNA Prep 100" (Россия), который содержит *Trizol reagent* (лизирующий реагент, в состав которого входят денатурирующий агент гуанидинтиоцианат и фенол) и *ExtraGene E* (суспензия смеси ионообменников). Для обратной транскрипции использовали набор "RevertAid H Minus First Strand cDNA Synthesis Kit" ("Fermentas", Литва).

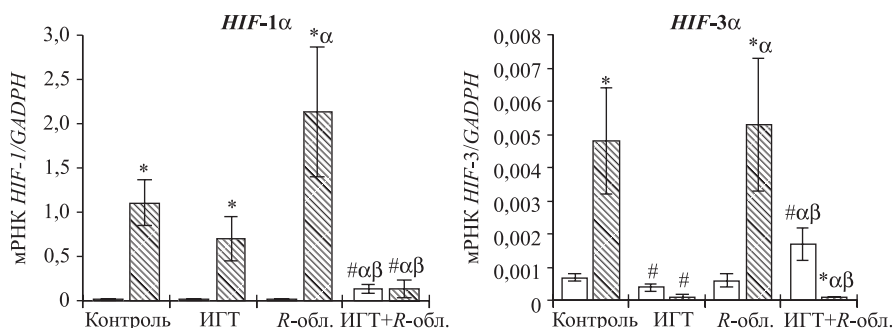
Экспрессию мРНК субъединиц HIF определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Использовали системы *TaqMan Gene Expression Assay 7500 Fast Real-time PCR System Custom* со специфическими праймерами и зондами. Экспрессию стандартизировали относительно экспрессии гена *GADPH* (набор *TaqMan® Assay Reagents Rat GADPH*). Амплификация состояла из 50 циклов: начальная денатурация при 95 °С на протяжении 20 с, последующая обработка — при 95 °С на протяжении 3 с, присоединение праймеров и элонгация — 60 °С, 30 с. Анализ полученных результатов проводили с помощью программного обеспечения *7500 Fast Real-time PCR Software*.

При статистической обработке результатов использовали методы корреляционно-регрессионного анализа [2]. Для определения достоверности различий средних рассчитывали критерий Пирсона (χ^2).

Результаты и их обсуждение. Установлено, что в условиях нормоксии уровень экспрессии мРНК субъединиц HIF-1 α и HIF-3 α в тка-

нях сердца старых крыс повышен по сравнению со взрослыми в 90 и 7 раз, соответственно (рисунок).

С возрастом происходит нарушение взаимодействия ядра и митохондрий, приводящее к угасанию функций митохондрий, вследствие чего уменьшается способность клеток производить энергию [13]. Авторы считают, что снижение уровня никотинамидадениндинуклеотида (НАД) индуцирует псевдогипоксическое состояние, нарушающее ядерно-митохондриальные связи при старении. В условиях недостатка НАД SIRT1 утрачивает способность блокировать активность HIF-1 α . Концентрация HIF-1 α повышается, что приводит со временем к снижению способности клетки производить энергию, вызывая на организменном уровне появление признаков старения и ассоциированных с ним заболеваний.



Относительный уровень экспрессии генов *HIF-1 α* и *HIF-3 α* в ткани сердца взрослых (светлые столбики) и старых (заштрихованные столбики) крыс через 17 сут после облучения, которому предшествовала интервальная гипоксическая тренировка (ИГТ) на протяжении двух недель: * — $P < 0,05$ по сравнению с группой взрослых животных, # — $P < 0,05$ по сравнению с соответствующей группой контроля, α — $P < 0,05$ по сравнению с соответствующей группой ИГТ, β — $P < 0,05$ по сравнению с соответствующей группой облучения.

Соотношение экспрессии мРНК *HIF-3 α* /*HIF-1 α* в тканях сердца старых животных снизилось по сравнению со взрослыми почти в 12 раз (таблица).

Соотношение экспрессии мРНК субъединиц *HIF-3 α* /*HIF-1 α* в миокарде взрослых и старых крыс через 17 сут после ИГТ и *R*-облучения, $M \pm t$

Группа	Взрослые	Старые
Контроль	0,0582 \pm 0,007	0,0049 \pm 0,0011 $^\alpha$
ИГТ	0,0651 \pm 0,012	0,0002 \pm 0,0001 $^{*\alpha}$
<i>R</i> -облучение	0,0279 \pm 0,0058 **	0,0038 \pm 0,0022 $^\alpha$
ИГТ + <i>R</i> -облучение	0,017 \pm 0,0044 ***	0,0008 \pm 0,0006 $^{**\alpha}$

Примечания: * — $P < 0,05$, ** — $P < 0,001$ по сравнению с контролем соответствующей группы, # — $P < 0,05$ по сравнению с группой ИГТ, α — $P < 0,001$ по сравнению со взрослыми.

У животных обеих возрастных групп через 17 сут после окончания ИГТ уровень экспрессии мРНК субъединицы HIF-1 α в тканях сердца имел тенденцию к снижению, а субъединицы HIF-3 α — достоверно снижался.

По данным литературы, в первый день после ИГТ наблюдалось повышение уровня экспрессии мРНК субъединицы HIF-1 α , а через 7 и 14 сут — снижение [23]. Известно, что гипоксия приводит к снижению уровней энергетических субстратов и повышению уровня активных форм кислорода, однако HIF-1 α очень быстро запускает реализацию компенсаторных реакций, повышая экспрессию своих генов-мишеней. Таким образом, снижение (или тенденция к снижению) экспрессии HIF-1 α в ткани сердца крыс обеих возрастных групп в указанный период после ИГТ может быть связано со значительными изменениями в тканевом дыхании и энергообразовании [23].

Уровень экспрессии мРНК субъединицы HIF-3 α в тканях сердца взрослых крыс после действия ИГТ снизился по сравнению с контролем почти в 2 раза, а в аналогичной группе старых — в 35 раз. Поскольку изоформа HIF-3 α негативно влияет на транскрипционную активность других субъединиц этой системы [16], значительное снижение экспрессии HIF-3 α в ткани сердца как взрослых, так и старых крыс через 17 сут после завершения двухнедельной ИГТ свидетельствует о позитивных изменениях в системе транскрипционного фактора HIF.

Установлено, что в группах животных, подвергнутых ИГТ, уровень экспрессии мРНК субъединиц HIF-1 α и HIF-3 α в ткани сердца старых крыс повышен в 88 и в 3,5 раза, соответственно, по сравнению со взрослыми. Соотношение уровней экспрессии мРНК HIF-3 α /HIF-1 α в ткани сердца взрослых животных после воздействия ИГТ не изменялось, а у старых снизилось в 21 раз по сравнению с контролем. Полученные результаты свидетельствуют об усилении HIF-1 α -опосредованных приспособительных механизмов в ткани сердца старых животных, что может приводить к структурно-функциональной перестройке миокарда: ангиогенезу, ремоделированию сосудов, изменению клеточного метаболизма [4], что является адаптивной реакцией на действие ИГТ.

Через 17 сут после R-облучения в сублетальной дозе 5 Гр наблюдалась тенденция к повышению уровня экспрессии мРНК субъединицы HIF-1 α в тканях сердца крыс обеих возрастных групп — в 1,9 раза по сравнению с контролем.

Известно, что одним из механизмов активации факторов транскрипции HIF является образование активных форм кислорода, приводящих к окислительно-восстановительной модификации сульфгидрильных групп сенсорных белков, которые затем передают сигнал по регуляторным каскадам, работа которых, в свою очередь, зависит от активации специфических рецепторов. Показано, что активация протеинтирозинкиназы является общим звеном при приеме как специфического, так и неспецифического внешнего стимула. В дальнейшем индуцируются киназные каскады с такими киназами, как *MAPK*, *ERK*, *SAPK*, изменяется работа ионных каналов и т. д. В результате за счет фосфо-

рилирования происходит активация соответствующих факторов транскрипции — HIF, которые индуцируют гены так называемых гипоксических белков, а также репаративных и стресс-белков [10-12, 22]. Известно также, что HIF-1 α активируется рядом антагонистов и блокируется некоторыми АО-ферментами [5, 9, 20].

В свою очередь, в результате повышения транскрипции HIF клетка насыщается молекулами, повышающими ее защиту от факторов, действие которых опосредовано индукцией свободнорадикального окисления [6]. Таким образом, повышение экспрессии мРНК генов HIF-1 α в ткани сердца облученных крыс можно расценивать как адаптивную реакцию, которая защищает структуры клеток от повреждения радиационно-индуцированной активацией свободнорадикального окисления.

Экспрессия субъединицы HIF-3 α в ткани сердца взрослых облученных крыс имела тенденцию к снижению (на 13 %), а у старых — тенденцию к повышению (на 10 %) по сравнению с контролем. Соотношение экспрессии мРНК HIF-3 α /HIF-1 α в ткани сердца взрослых облученных крыс снизилось в 2 раза по сравнению с контролем и не изменялось у старых. Снижение соотношения субъединиц HIF-3 α /HIF-1 α в ткани сердца взрослых крыс в относительно отставленные сроки (17 сут) после однократного R-облучения в сублетальной дозе является адаптивной (конструктивной) реакцией на действие ИИ. У старых облученных крыс такой адаптивной реакции системы транскрипционного фактора HIF не наблюдалось.

Установлено, что ИГТ, проведенная перед облучением, приводила к повышению уровня экспрессии мРНК субъединицы HIF-1 α в ткани сердца взрослых крыс в 11 раз по сравнению с контролем, в 17 раз по сравнению с группой ИГТ и в 6 раз по сравнению с группой облученных животных. Установлены также достоверное повышение уровня экспрессии мРНК HIF-3 α в ткани сердца взрослых облученных крыс с предварительным воздействием ИГТ (в 87 раз по сравнению с группой ИГТ) и тенденция к повышению по сравнению с контролем и группой облучения. Это соответствует данным литературы, указывающим, что индукция HIF-1 α приводит к транскрипционной активности экспрессии HIF-3 α в качестве гена-мишени [8]. Соотношение экспрессии мРНК HIF-3 α /HIF-1 α в ткани сердца взрослых облученных крыс, подвергнутых предварительному воздействию ИГТ, достоверно снизилось по сравнению с контролем и группой ИГТ в 3 и почти в 4 раза, соответственно, что свидетельствует об усилении HIF-1 α -опосредованных приспособительных механизмов в ткани сердца взрослых крыс указанной группы, что может приводить к структурно-функциональной перестройке миокарда, являющейся адаптивной (конструктивной) реакцией на действие ИГТ.

Активация системы транскрипционного фактора HIF у взрослых облученных крыс, подвергнутых ИГТ, намного меньше, чем в контроле у старых крыс (то есть несопоставима с возрастной), и имеет положительное адаптационное значение. Таким образом, ИГТ способствовала значительному повышению реакции системы транскрипционного фактора HIF в ткани сердца взрослых облученных крыс.

У старых животных ИГТ, проведенная перед облучением, приводила к значительному снижению экспрессии субъединицы мРНК HIF-1 α в ткани сердца по сравнению с контролем и группой облучения почти в 8 и 15 раз, соответственно, а также к снижению экспрессии мРНК HIF-3 α в 122 раза по сравнению с контролем, в 133 раза по сравнению с группой старых облученных животных и в 43 раза по сравнению с группой взрослых облученных крыс, предварительно подвергнутых воздействию ИГТ. Соотношение экспрессии мРНК HIF-3 α /HIF-1 α в ткани сердца старых облученных крыс, подвергнутых предварительному воздействию ИГТ, как у взрослых крыс указанной группы, достоверно снижалось по сравнению с контролем почти в 6 раз в отставленные сроки (17 сут) после однократного облучения в сублетальной дозе, что указывает на положительное влияние ИГТ на систему транскрипционного фактора HIF в ткани сердца старых облученных крыс.

Как было отмечено выше, повышение концентрации HIF-1 α с возрастом является одной из причин снижения способности клетки производить энергию, что на организменном уровне вызывает появление признаков старения и ассоциированных с ним заболеваний. Поэтому значительное снижение экспрессии мРНК HIF-1 α в ткани сердца старых облученных крыс, подвергнутых предварительному воздействию ИГТ, может иметь существенное положительное значение, что требует дальнейшего изучения.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о прямопротивоположной реакции системы транскрипционного фактора HIF у старых облученных крыс, подвергнутых предварительному воздействию ИГТ, по сравнению со взрослыми. У старых крыс указанной группы экспрессия обеих субъединиц при сочетании облучения с предварительной ИГТ существенно подавляется.

На основе представленных результатов исследований можно сделать следующие выводы:

- в условиях нормоксии уровень экспрессии мРНК субъединиц HIF-1 α и HIF-3 α в ткани сердца старых крыс существенно повышен по сравнению со взрослыми;
- использованная нами в течение 2 недель модель ИГТ (12 об. % O₂, в течение 2 ч в день, 5 дней в неделю) приводила к снижению экспрессии мРНК обеих субъединиц HIF, что, возможно, связано с позитивными изменениями тканевого дыхания миокарда животных обеих возрастных групп;
- в относительно отставленные сроки (17 сут) после однократного R-облучения в сублетальной дозе 5 Гр у взрослых крыс наблюдалась более выраженная позитивная реакция системы транскрипционного фактора HIF, чем у старых, о чем свидетельствуют разнонаправленные изменения уровня экспрессии мРНК субъединицы HIF-3 α и снижение соотношения экспрессии мРНК HIF-3 α /HIF-1 α в ткани сердца взрослых облученных животных;
- предварительная перед облучением ИГТ приводила к противоположным изменениям активности системы транскрипционного

фактора HIF у животных разного возраста: у взрослых крыс она значительно повышалась, а у старых существенно снижалась;

- значительное снижение экспрессии мРНК HIF-1 α в ткани сердца старых облученных крыс после предварительного воздействия ИГТ может иметь существенное положительное значение, поскольку с возрастом повышение концентрации HIF-1 α является одной из причин снижения способности клетки производить энергию.

Список использованной литературы

1. Колчинская А. З., Цыганова Т. Н., Остапенко Л. А. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте. — М.: Медицина, 2003. — 408 с.
2. Лакин Г. Ф. Биометрия. — М.: Высшая школа, 1980. — 293 с.
3. Портніченко В. І., Портніченко А. Г., Досенко В. Є., Сидоренко А. М. Експресія HIF-1 α і HIF-3 α в легенях та метаболічні зміни при періодичній гіпоксії у щурів різного віку // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. — 2010. — № 2. — С. 3–8.
4. Портниченко В. И., Носарь В. И., Портниченко А. Г. и др. Фазовые изменения энергетического метаболизма при периодической гипоксии // Физиол. журн. — 2012. — **56**, № 4. — С. 3–12.
5. Сазонтова Т. Г., Архипенко Ю. В. Роль свободнорадикальных процессов в адаптации организма к изменению уровня кислорода // Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты / Под ред. Л. Д. Лукьянова, И. Б. Ушакова. — М.: Истоки, 2004. — С. 112–138.
6. Dery M. A., Michaud M. D., Richard D. E. Hypoxia-inducible factor 1: regulation by hypoxic and nonhypoxic activators // Int. J. Biochem. Cell Biol. — 2005. — **37**, № 3. — P. 535–540.
7. Drevytska T., Dosenko V., Nagibin V., Mankovska I. HIF-1 α , HIF2 α , HIF3 α and HIF1 β mRNA expression changes in different tissues under intermittent training // Intermittent hypoxia / Eds: Xi Ley, T. V. Serebrovskaya. — New York: Nova Science Publ., 2009. — P. 451–469.
8. Drevytska T., Gavenauskas B., Drozdovska S. et al. HIF-3 α mRNA expression changes in different tissues and their role in adaptation to intermittent hypoxia and physical exercise // Pathophysiology. — 2012. — **19**, № 3. — P. 205–214.
9. Elkins J. M., Hewitson K. S., McNeill L. A. et al. Structure of factor-inhibiting hypoxia-inducible factor (HIF) reveals mechanism of oxidative modification of HIF-1 α // J. Biol. Chem. — 2003. — **278**. — P. 1802–1806.
10. Emerling B. M., Platanius L. C., Black E. et al. Mitochondrial reactive oxygen species activation of p38 mitogen-activated protein kinase is required for hypoxia signaling // Mol. Cell Biol. — 2005. — **25**, № 12. — P. 4853–4862.
11. Flegel D., Garlach A., Michiels C. et al. Glycogen synthase kinase 3 phosphorylates hypoxia-inducible factor 1 α and mediates its destabilization in a VHL-independent manner // Mol. Cell Biol. — 2007. — **27**, № 9. — P. 3253–3265.
12. Frede S., Stockmann C., Freitag P. et al. Bacterial lipopolysaccharide induces HIF-1 activation in human monocytes via p44/42 MAPK and NF- κ B // Biochem. J. — 2006. — **396**, № 3. — P. 517–527.
13. Gomes A. P., Price N. L., Ling A. J. et al. Declining NAD⁺ induces a pseudohypoxic state disrupting nuclear-mitochondrial communication during aging // Cell. — 2013. — **155**, № 7. — P. 1624–1638.

14. *Heikkilä M., Pasanen A., Kivirikko K. I., Myllyharju J.* Roles of the human hypoxia-inducible factor (HIF)-3 α variants in the hypoxia response // *Cell Mol. Life Sci.* — 2011. — **68**, № 23. — P. 3885–3901.
15. *Mankovska I. M., Drevytska T. I., Dosenko V. E.* Role of mRNA expression of hypoxia inducible factor subunits in adaptation to hypoxia // *Adaptation Biology and Medicine.* — 2011. — **6**. — P. 279–292.
16. *Maynard M. A., Evans A. J., Hosomi T.* et al. Human HIF-3 α 4 is a dominant-negative regulator of HIF-1 and is down-regulated in renal cell carcinoma // *FASEB J.* — 2005. — **19**, № 11. — P. 1396–1406.
17. *Oike T., Suzuki Y., Al-Jahdari W.* et al. Suppression of HIF-1 α expression and radiation resistance in acute hypoxic conditions // *Exp. Ther. Med.* — 2012. — **3**, № 1. — P. 141–145.
18. *Prabhakar N. R., Kumar G. K., Nanduri J., Semenza G. L.* ROS signaling in systemic and cellular responses to chronic intermittent hypoxia // *Antioxidants & Redox Signaling.* — 2007. — **9**, № 9. — P. 1397–1404.
19. *Semenza G. L.* Hypoxia-inducible factor 1 and the molecular physiology of oxygen homeostasis // *J. Lab. Clin. Med.* — 1998. — **131**. — P. 207–214.
20. *Semenza G. L.* HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia // *J. Appl. Physiol.* — 2000. — **88**. — P. 1474–1480.
21. *Serebrovskaya T. V., Mankovskaya I. M., Asanov E. O.* et al. Role of hypoxia-inducible factor in the adaptation to intermittent hypoxia // "High Altitude Medicine and Biology advanced research workshop": Abstract Book (Issyk-Kul, June 5-8, 2006). — Issyk-Kul, 2006. — P. 39.
22. *Taylor C. T., Cummins E. P.* The role of NF- κ B in hypoxia-induced gene expression // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2009. — **1177**. — P. 178–184.
23. *Wigfield S. M., Winter S. C., Giatromanolaki A.* et al. PDK-1 regulates lactate production in hypoxia and is associated with poor prognosis in head and neck squamous cancer // *Br. J. Cancer.* — 2008. — **98**, № 12. — P. 1975–1984.

Поступила 20.01.2015

**ЕКСПРЕСІЯ мРНК HIF-1 α і HIF-3 α У ТКАНИНІ СЕРЦЯ
ДОРΟΣЛИХ І СТАРИХ ЩУРІВ ПІСЛЯ ІНТЕРВАЛЬНОГО
ГІПОКСИЧНОГО ТРЕНУВАННЯ ТА РЕНТГЕНІВСЬКОГО
ОПРОМІНЕННЯ**

**Є. М. Горбань, Т. І. Древицька*, Н. В. Топольнікова,
І. Н. Маньковська***

Державна установа "Інститут геронтології
ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України", 04114 Київ
*Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, 01601 Київ

Досліджували протягом 2 тижнів вплив інтервального гіпоксичного тренування (ІГТ — дихання повітряною сумішшю, що містить 12 об. % O₂, протягом 2 год щодня, 5 днів на тиждень), що передувала однократовому рентгенівському опромінюванню в сублетальній дозі (5 Гр), на зміни експресії мРНК субодиниць транскрипційного фактора HIF (HIF-1 α і HIF-3 α) у тканинах серця дорослих (8 міс) і старих (24 міс) щурів через 17 діб після опромінювання. Встановлено, що в

умовах нормоксії рівень експресії мРНК субодиниць HIF-1 α і HIF-3 α в тканині серця старих шурів істотно підвищений (в 90 і 7 разів, відповідно) порівняно з дорослими. ІГТ приводило до зниження експресії мРНК обох субодиниць HIF у тканині серця тварин обох вікових груп. Через 17 діб після опромінювання у дорослих шурів спостерігалася більш виражена реакція системи транскрипційного фактора HIF, ніж у старих, про що свідчать різноспрямовані зміни рівня експресії мРНК субодиниці HIF-3 α і зниження співвідношення експресії мРНК HIF-3 α /HIF-1 α у тканині серця дорослих опромінених тварин. Попереднє перед опромінюванням ІГТ приводило до протилежної реакції системи транскрипційного фактора HIF у опромінених тварин залежно від віку: у дорослих шурів — значно її активувало, у старих — істотно пригнічувало. Значне зниження експресії мРНК HIF-1 α у тканині серця старих опромінених шурів, підданих попередньому впливу ІГТ, може мати істотне позитивне значення, оскільки з віком підвищення концентрації HIF-1 α є однією з причин зниження здатності клітини виробляти енергію.

mRNA EXPRESSION OF HIF-1 α AND HIF-3 α IN HEART TISSUE OF ADULT AND OLD RATS AFTER INTERVAL HYPOXIC TRAINING AND ROENTGEN IRRADIATION

**E. N. Gorban, T. I. Drevitskaia*, N. V. Topolnikova,
I. N. Mankovskaia***

State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

*A. A. Bogomolets Institute of Physiology NAS Ukraine, 01601 Kyiv

Investigated was the effect of intermittent hypoxic training (IHT — breathing of air mixture comprising about 12 % O₂ for 2 hours daily, 5 days per week for 2 weeks), prior to a single X-ray irradiation in sublethal dose (5 Gy) on changes of subunit mRNA expression of the transcription factor HIF (HIF-1 α and HIF-3 α) in heart tissue of adult (8 mo) and old (24 mo) rats 17 days after irradiation. Under normoxia mRNA expression of HIF-1 α and HIF-3 α subunits in cardiac tissue of old rats was found to be increased significantly (by 90 and 7 times, respectively) as compared to adults. The IHT led to a decrease of mRNA expression of both HIF subunits in heart tissue in animals of both age groups. More pronounced response of the HIF transcription factor was noted in adult vs. old rats 17 days after irradiation; this can be accounted for by diversely directional changes in the level of mRNA expression of HIF-3 α subunit and reduction of ratio HIF-3 α /HIF-1 α in cardiac tissue of irradiated adult animals. Pre-exposure to IHT leads to the opposite reaction of HIF transcription factor of irradiated animals depending on age: in adult rats — significantly activate it, in the old —

significantly depressed. A significant reduction in the expression of HIF-1 α mRNA in the heart tissues of old irradiated rats pre-exposed to ИТТ effect might be of significant positive value, because increase of HIF-1 α concentration with age is one of the reasons for reducing the cell ability to generate energy.

Сведения об авторах

ГУ "Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины"

Лаборатория радиобиологии

Е. Н. Горбань — зав. лаб., д.м.н. (engorban@meta.ua)

Н. В. Топольникова — вед.н.с., к.б.н.

ГУ "Институт физиологии им. А. А. Богомольца НАН Украины"

Отдел по изучению гипоксических состояний

И. Н. Маньковская — зав. отделом, проф., д.м.н.

Т. И. Древицкая — с.н.с., к.б.н.