

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья

УДК 616-001.8:612.017.1

doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-27-36

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

3.2.7. Аллергология и иммунология
(медицинские науки)

ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИИ НА КЛЕТКИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

**Григорий Анатольевич Игнатенко, Александр Сергеевич Прилуцкий,
Надежда Николаевна Бондаренко, Ольга Александровна Прилуцкая,
Анна Валериевна Дубовая, Виталий Аркадьевич Толстой,
Александр Александрович Калуга**

Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Россия

Аннотация. Гипоксия – это состояние, возникающее при понижении нормального уровня кислорода из-за снижения доступности или доставки этого газа к клеткам и тканям. Гипоксические состояния возникают при многих заболеваниях, при низком содержании кислорода в тканях и клетках происходят многочисленные физиологические и патологические изменения. Обобщены сведения научной литературы о влиянии гипоксии на иммунную систему. Проведенный анализ показывает, что недостаток кислорода оказывает на регуляцию иммунного ответа существенное влияние, которое опосредуется семейством факторов, индуцируемых гипоксией. Среди них наиболее изученным является HIF-1 α . Действие факторов осуществляется различными механизмами. При этом влияние индуцированных гипоксией факторов зарегистрировано при анализе функции всех клеток как естественного, так и приобретенного иммунитета.

Ключевые слова: гипоксия, болезни, клетки, иммунитет, врожденный, приобретенный, аллергия, факторы, индуцируемые гипоксией

Для цитирования: Игнатенко Г. А., Прилуцкий А. С., Бондаренко Н. Н., Прилуцкая О. А., Дубовая А. В., Толстой В. А., Калуга А. А. Влияние гипоксии на клетки иммунной системы // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 2. С. 27–36. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-27-36.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

IMPACT OF HYPOXIA ON THE IMMUNE SYSTEM

**Grigoriy A. Ignatenko, Aleksandr S. Prilutskiy,
Nadezhda N. Bondarenko, Olga A. Prilutskaya,
Anna V. Dubovaya, Vitaliy A. Tolstoy,
Aleksandr A. Kaluga**

Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia

Abstract. Hypoxia is a condition that occurs when there is a decrease in the normal level of oxygen due to a decrease in the availability or delivery of this gas to cells and tissues. It is important to note that hypoxic conditions occur in many diseases. With a low oxygen content in tissues and cells, numerous physiological and pathological changes occur. The article summarizes information from the scientific literature on the effect of hypoxia on the immune system. The analysis shows that the lack of oxygen has a significant effect on the regulation of the immune response. This influence is mediated by a family of factors induced by hypoxia. Among them, the most studied is HIF-1 α . The action of factors is carried out by various mechanisms. The influence of factors induced by hypoxia was registered in the analysis of the function of all cells of natural and acquired immunity.

Keywords: hypoxia, diseases, cells, immunity, congenital, acquired, allergy, factors induced by hypoxia

For citation: Ignatenko G. A., Prilutskiy A. S., Bondarenko N. N., Prilutskaya O. A., Dubovaya A. V., Tolstoy V. A., Kaluga A. A. Impact of hypoxia on the immune system. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (2): 27–36. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-27-36. (In Russ.).

Введение. Гипоксия – это состояние, возникающее при понижении нормального уровня кислорода из-за снижения доступности или доставки этого газа к клеткам и тканям [1]. Гипоксические состояния возникают при многих заболеваниях [2–4], типичными являются ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт, заболевания с возникающей бронхообструкцией, коморбидная патология и др. [3–6]. Установлено, что при низком содержании кислорода в тканях и клетках происходят многочисленные физиологические и патологические изменения.

Показано, что гипоксия оказывает существенное влияние и на иммунную систему [1, 3, 4, 7], при этом важнейшими являются факторы, индуцируемые гипоксией (Hypoxia-inducible factors (HIFs)). HIFs имеют жизненно важное значение, удаление или выключение их функции приводит к смерти. Эти факторы принадлежат к семейству Period circadian protein Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator protein Single-minded protein PER-ARNT-SIM (PAS).

Первый обнаруженный фактор, индуцируемый гипоксией (HIF-1), был охарактеризован как гетеродимерный ДНК-связывающий белковый комплекс, состоящий из конститутивно экспрессируемой субъединицы β и кислородзависимой субъединицы α [8]. Следует указать, что HIFs являются регуляторами транскрипции зависимых от гипоксии генов. При димеризации α - и β -субъединиц HIF-1 и стабилизации первой из 2 молекул этого комплекса гетеродимер HIF α/β становится транскрипционно активным и связывается с последовательностями ДНК в регуляторных областях генов-мишеней [9]. Исследования, в том числе и с использованием трансгенных мышей, прояснили некоторые специфические роли HIF-1 α и HIF-2 α в иммунитете. Было показано, что факторы, индуцированные гипоксией, играют важную роль в регуляции развития и функционирования иммунных клеток [9]. При этом были выявлены отдельные, специфические для типа клеток роли HIF в регуляции ряда центральных для активности иммунных клеток процессов.

Целью исследования явилось изучение и обобщение имеющихся в настоящее время в мире научных данных о влиянии гипоксии на клетки иммунной системы.

Материалы и методы исследования. Для написания обзора были использованы научные работы, изданные на русском и иностранных языках. Выбор статей, посвященных тематике влияния гипоксии на иммунную систему, осуществляли с помощью комплекса поисковых слов. При проведении работы использовали научные базы данных eLibrary, Google Scholar, PubMed, PubMed Central. Анализировали также ресурсы издательского дома “Elsevier”.

Из примерно 1 600 работ было отобрано около 70 научных статей, для создания обзора использованы 33 источника.

Влияние гипоксии на макрофаги и дендритные клетки. Макрофаги и дендритные клетки (ДК) являются центральными клетками врожденного иммунитета. Полученные данные ясно показывают, что на поляризацию и функцию макрофагов значительно влияет индуцированный гипоксией фактор-1 (HIF-1). Показано, что ингибирование различных путей активации HIF-1 способно существенно снизить интенсивность воспаления. Так, блокада HIF-1 α /STAT3/NLRP3 путей существенно снижает уровень интерлейкинов-1,6. При этом параллельная активация вышеуказанного пути может нивелировать этот эффект [10]. Примечательно, что данный эффект воздействия аналогичен эффекту метотрексата. Опубликованные исследования также продемонстрировали ингибирующее влияние блокады HIF-1 α YC-1 (Lifigiquat) на рост и ангиогенез высокоинвазивного и метастатического фенотипа клеток опухоли легких [11]. При этом было указано, что ингибитор HIF-1 α значительно тормозил рост клеток опухоли за счет увеличения клеточного апоптоза как в эндотелиальных, так и в опухолевых клетках. Генетический скрининг и эксперименты *in vivo* показали, что данный эффект связан с накоплением большого количества поляризованных макрофагов, накопленных в гипоксической перинекротической области.

Функциональное влияние индуцированных гипоксией факторов на ДК изучено меньше, чем их влияние на макрофаги [12, 13]. Вместе с тем установлено, что миграционная способность ДК зависит от гипоксии и стабилизации HIF-1 [12]. Например, гипоксия уменьшает экспрессию хемокиновых рецепторов и замедляет миграцию ДК к лигандам С-С хемокинового рецептора типа 7 (CCR7) [12]. Индуцируемый гипоксией фактор 2 α ослабляет ишемически-реперфузионное повреждение путем подавления CD36-опосредованного накопления липидов в ДК [13]. При этом показано, что блокада HIF-2 α в ДК приводит к гиперактивации естественных киллерных клеток. Дефицит HIF-2 α в ДК вызывает выработку интерферона гамма (IFN- γ) и интерлейкина-4 (IL-4) в естественных киллерных клетках (ЕКК) наряду с активацией синтеза хемокинов.

Структурно молекулы HIF-1 и HIF-2 подобны друг другу и состоят из гетеродимеров и субъединиц α и β . Гипоксия индуцирует выработку α -субъединиц HIFs. В ядре конститутивно экспрессируются их β -субъединицы (ядерные транслокаторы рецептора арилуглеводородов). Базовые спираль-петля-спираль (bHLH), которые облегчают гетеродимеризацию, а также связывание этих молекул с ДНК, расположены на аминоконце как α -, так и β -субъединиц [14]. Два домена трансактивации (TAD), т. е. N-terminal transactivation domain – N-TAD и C-terminal transactivation domain – C-TAD, и домен кислородозависимой деградации (oxygen-dependent degradation domain – ODDD) образуют карбокси-концевой мотив HIF-1/2 α , который контролирует как транскрипционную активность, так и стабильность белков, соответственно [14]. Наибольшие отличия в структуре молекул HIF-1 от HIF-2 обнаружены именно в этих транскрипционных доменах. Так, в домене N-TAD HIF-1 α и HIF-2 α имеют только 48 % идентичности их аминокислотных последовательностей [15]. Предполагают, что эти различия имеют большое значение, определяя особенности действия этих факторов транскрипции.

Влияние гипоксии на В-клетки. Факторы, индуцируемые гипоксией, требуются для В-клеток, находящихся в различных стадиях развития. К настоящему времени накопленные факты показывают необходимость

HIFs для выживания, дифференцировки и пролиферации данных клеток [16]. Вместе с тем установлено, что активность HIF-1 α выше в рго-В- и рге-В-клетках костного мозга и ниже в незрелых В-клетках [14]. Активность данного фактора обуславливает изменение уровня иммуноглобулинов, влияет на переключение синтезируемых классов и субклассов Ig. Так, связывание HIF-1 α с промотором гена IL-10 увеличивает секрецию IL-10 в В-клетках, действует на В-клетки, влияя на их дифференцировку, что приводит к снижению секреции IgM [17].

Выключение HIF-1 α в В-клетках нарушает функцию их в герминативных центрах, а это приводит к дефектной рекомбинации классов иммуноглобулинов и нарушает образование плазматических клеток, вырабатывающих антитела высокой аффинности [18].

Кроме того, рядом экспериментальных данных доказано, что гипоксия оказывает влияние на продукцию многих цитокинов (таких как IL-2, IL-4, IL-10 и IFN- γ) и может косвенно регулировать функцию В-клеток. Блокада HIF-1 α в CD4+ Т-клетках уменьшает как уровни антиген-специфических герминальных В-клеток, так и уровень антиген-специфических антител после иммунизации овалбумином [19].

Влияние гипоксии на Т-регуляторные клетки (Treg) и Т-хелперы 17 (Th17). Изучение механизмов иммуносупрессии в областях тканей, имеющих гипоксию различной степени интенсивности, показало выраженные различия активности иммунного ответа в них [20]. Так, по данным S. Suthen, C.-J. Lim, P. H. D. Nguyen и соавторов [20], наряду с повышением регуляторных Т-клеток в тканях, имеющих высокие уровни гипоксии, было обнаружено увеличение субпопуляций макрофагов второго типа и несущих DR-изотип (HLA-DR^{lo}) дендритных клеток второго типа. Данные субпопуляции клеток характеризует супрессорная направленность иммунного ответа. С другой стороны, избыток активированных гранзим B^{hi} PD-1^{lo} CD8+ Т-клеток в областях опухоли с низкой выраженностью гипоксии отражало более активный иммунный ответ по сравнению с регионами, имеющими большую кислородную недостаточность [20]. Данными авторами показано, что в микроокружении с высокой гипоксией активация генов хемокинов, таких как CCL20 (C-C-Chemokine Ligand 20) и CXCL5 (C-X-C-Chemokine Ligand 5), была связана с увеличением количества как Т-регуляторных, так и HLA-DR^{lo} дендритных клеток 2 типа. S. Suthen, C.-J. Lim, P. H. D. Nguyen и соавторы (2022) считают, что зарегистрированное взаимодействие между Т-регуляторными и вышеуказанными ДК при гипоксии приводит к потере презентации антигена [20]. Результаты других авторов показывают, что во время амебной инфекции HIF-1 α может обуславливать индукцию в печени субпопуляций Th17, Treg and BiTreg [21].

Интересно, что мыши с экспериментально вызванным колитом и нокаутом по HIF-1 α демонстрируют более низкий процент Treg, чем контрольные мыши [22]. Эти мыши, у которых не вырабатывается индуцированный гипоксией фактор-1, демонстрируют более серьезные симптомы воспаления и продуцируют большее количество провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и IL-23. Поэтому авторы предполагают, что эти цитокины ингибируют дифференцировку Т-регуляторных лимфоцитов.

Согласуются с этими данными и результаты исследований, свидетельствующие о том, что индуцированное IL-1 β повышение экспрессии HIF-1 α ингибирует дифференцировку Т-регуляторных клеток при действии воспалительных стимулов [23]. В пользу того, что индуцированный гипоксией HIF-1 α увеличивает синтез IL-17, говорят многие авторы [24, 25]. Согласуются с вышеуказанными исследованиями и данные о том, что лечение метформином и эпигаллокатехином-3-галатом, блокирующее сигналы mTOR (мишень рапамицина), ингибирует экспрессию HIF-1 α и дифференциацию Т-хелперов 17. Кроме того, микроРНК-210, снижая транскрипцию HIF-1 α , существенно понижает уровень Th17 [24].

Вместе с тем нельзя не упомянуть отдельные работы, в которых отмечено, что в определенных условиях HIF-1 может также противодействовать дифференцировке клеток в Th17. Так, установлено, что индуцируемая Т-клетками синтаза оксида азота (iNOS), хорошо известный ген-мишень HIF-1, подавляет активацию промотора IL-17 Т-клеток *in vitro* за счет нитрования остатков тирозина (в частности, Tyr346 и Tyr359) в ROR γ t, что приводит к нарушению дифференцировки и пролиферации клеток Th17 [26]. При рассмотрении вопросов регуляции иммунитета в условиях гипоксии также нужно учесть, что влияние ее на дифференцировку лимфоцитов не ограничивается только индуцируемым гипоксией фактором 1 α .

В последние годы накапливаются данные о существенном влиянии на данные процессы HIF-2 α . Показано, что оба транскрипционных фактора регулируют клеточный ответ на гипоксию [9]. Авторы показывают, что развитие клеток Treg является нормальным у мышей с Foxp3-специфическим нокаутом (КО) HIF-1 α или HIF-2 α . Однако Treg-клетки HIF-2 α -КО (но не HIF-1 α -КО) функционально дефектны в отношении подавления колита, индуцированного эффекторными Т-клетками, и ингибирования гиперчувствительности дыхательных путей. В этой работе также показано, что клетки HIF-2 α -КО Treg имеют усиленное перепрограммирование в клетки, секретирующие IL-17. Авторы указывают на перекрестные помехи между действием HIF-2 α и HIF-1 α , а также на то, что HIF-2 α подавляет экспрессию HIF-1 α . Имеются данные о том, что HIF-1 α может активироваться в клетках HIF-2 α -КО Treg, и дальнейшая делеция HIF-1 α восстанавливает ингибирующую функцию клеток HIF-2 α -КО Treg [24].

Вместе с тем нельзя не упомянуть отдельные работы, в которых отмечено, что в определенных условиях HIF-1 может также противодействовать дифференцировке клеток в Th17. Так, установлено, что индуцируемая Т-клетками синтаза оксида азота (iNOS), хорошо известный ген-мишень HIF-1, подавляет активацию промотора IL-17 Т-клеток *in vitro* за счет нитрования остатков тирозина (в частности, Tyr346 и Tyr359) в ROR γ t, что приводит

к нарушению дифференцировки и пролиферации клеток Th17 [26]. При рассмотрении вопросов регуляции иммунитета в условиях гипоксии также нужно учесть, что влияние ее на дифференцировку лимфоцитов не ограничивается только индуцируемым гипоксией фактором 1 α .

В последние годы накапливаются данные о существенном влиянии на данные процессы HIF-2 α . Показано, что оба транскрипционных фактора регулируют клеточный ответ на гипоксию [9]. Авторы показывают, что развитее клеток Treg является нормальным у мышей с Foxp3-специфическим нокаутом (КО) HIF-1 α или HIF-2 α . Однако Treg-клетки HIF-2 α -КО (но не HIF-1 α -КО) функционально дефектны в отношении подавления колита, индуцированного эффекторными Т-клетками, и ингибирования гиперчувствительности дыхательных путей. В этой работе также показано, что клетки HIF-2 α -КО Treg имеют усиленное репрограммирование в клетки, секретирующие IL-17. Авторы указывают на перекрестные помехи между действием HIF-2 α и HIF-1 α , а также на то, что HIF-2 α подавляет экспрессию HIF-1 α . Имеются данные о том, что HIF-1 α может активироваться в клетках HIF-2 α -КО Treg, и дальнейшая делеция HIF-1 α восстанавливает ингибирующую функцию клеток HIF-2 α -КО Treg [9].

Влияние на Т-хелперы 1 типа (Th1). Исследование влияния гипоксии на Т-хелперы 1 типа (Th1) показали, что данные клетки теряют способность продуцировать IFN- γ при культивировании в условиях гипоксии [24]. При этом результаты данной работы указывают на важную роль в обеспечении этого процесса IL-10. Об этом свидетельствует, с одной стороны, повышенная экспрессия IL-10 при низких уровнях O₂ и, с другой стороны, неизменная продукция в условиях гипоксии интерферона гамма (IFN- γ) Т-хелперами 1 типа при наличии у них дефицита выработки IL-10. При этом гипоксия обуславливает фосфорилирование белка, преобразователя сигнала и активатора транскрипции 3 (signal transducer and activator of transcription 3 – STAT3), что приводит к усилению транскрипции HIF-1 α , а это, в свою очередь, может ингибировать транскрипцию супрессора цитокиновой сигнализации 3. Эта петля положительной обратной связи усиливает активацию STAT3 и стимулирует продукцию IL-17. Вышеуказанная связь также участвует и в подавлении продукции Th1 типа [24]. Кроме того, подавление развития IFN- γ -продуцирующих Т-хелперов 1 происходит через ингибицию HIF экспрессии STAT-4. Известно, что в присутствии IL-12 Т-клетки дифференцируются в продуцирующие IFN- γ Th1 мононуклеары посредством пути, обеспечиваемого преобразователем сигнала и активатором транскрипции 4 [25].

Немаловажным является также следующий факт: не обладающие рецепторами к HIF-1 α Th1 нечувствительны к гипоксии, что подчеркивает критическую роль HIF-1 α в данных процессах [24]. Вышеуказанные данные согласуются с выводами других исследователей, указывающих на возможность ингибиции функции данного класса хелперов посредством стимуляции продукции IL-10 несколькими механизмами как через STAT-4, так и STAT-3 [26]. Недавние данные показывают, что снижение уровня O₂ во время повторной стимуляции *in vitro* инфильтрирующей опухоль CD8⁺ Т-клеток снижает пролиферацию и индуцирует секрецию IL-10 дозозависимым образом, подтверждая роль данного цитокина в этих процессах [30]. Снижение уровня продуцирования IFN- γ в условиях гипоксии получено в ряде других исследований [31–33]. При этом подчеркивается необходимость дальнейшего изучения механизмов регулирования Th1.

Влияние на Т-хелперы 2 типа (Th2). Необходимо указать на существенное действие уровня O₂ на различные клетки естественного и приобретенного иммунитета, включая Th2, обуславливающие развитие аллергических заболеваний. Имеются работы, в которых утверждается, что гипоксия и фактор, индуцированный гипоксией, -1 α , влияют на дегрануляцию базофилов [34]. В то же время данные этой работы свидетельствуют о том, что HIF-1 α поддерживает продукцию IL-4. М. Yang и соавторы (2015) были получены аналогичные результаты, подтверждающие, что гипоксия способствует поляризации Th2-клеток и повышенной выработке IL-4 [35]. Очень важными являются результаты, свидетельствующие о том, что транскрипционный фактор HIF-1 α экспрессируется и накапливается в базофилах человека в ответ на IgE-зависимую их стимуляцию [34]. С вышеуказанными результатами также согласовываются экспериментально полученные другой группой исследователей данные о том, что у мышей с HIF-1 α -/- дендритными клетками секреция цитокинов Th2, таких как IL-5, IL-10 и IL-13, снижается [36]. При этом у мышей HIF-1 α -/-, подвергшихся воздействию кобальта, уровни IgE, лейкотриена C₄, эозинофильного катионного белка (ECP) в жидкости альвеолярного лаважа и легочной ткани также понижаются. Использование антрахинона и бензальдегида – ингибиторов HIF-1 α – также подавляет дифференцировку Th2 и экспрессию IL-4, IL-13.

Гипоксия обуславливает существенное влияние и на другие клетки, участвующие в аллергических реакциях, действуя на их развитие, активацию и функции. Это относится и к тучным клеткам, реакции их на антигенные стимулы и высвобождение медиаторов. Так, посредством пути, который реализуется через индуцированный гипоксией транскрипционный фактор HIF-1 α , активирующийся фосфатидилинозитол-3-киназой, может вызываться воспаление в бронхах при респираторных аллергических заболеваниях. Ингибитор вышеуказанного фактора улучшает течение аллергических заболеваний, супрессируя эндотелиальный фактор роста сосудов [37]. Данный фактор является одним из генов-мишеней HIF-1 α и вызывает стимуляцию воспаления, ремоделирование дыхательных путей и дисрегуляцию при аллергических заболеваниях дыхательных путей. Блокатор HIF-1 α 2-метоксистеррадиол (2-ME) показал ингибирующее действие на симптомы при изучении модели аллергического ринита. При этом 2-ME ингибировал высвобождение цитокинов Th2, синтез общих и овальбумин-специфических IgE антител, подавление миграции эффекторных клеток в слизистую оболочку носа и снижение экспрессии васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF). Кроме того, исследование пациентов, страдающих аллергическим ринитом, показало повышение уровней экспрессии HIF-1 α и VEGF в слизистой оболочке носа у пациентов,

страдающих аллергическим ринитом [38]. Авторы делают вывод о том, что HIF-1 α (?) играет важную роль в патогенезе данного заболевания и может рассматриваться как молекула-мишень для оптимизации схемы лечения этой болезни.

Влияние гипоксии связывается с увеличением степени тяжести бронхиальной астмы. Одним из путей, усугубляющих развитие астмы, является дисфункция метаболизма липидов и активация оси YAP/HIF-1 α /miR-182/EGR2, способствующая дифференцировке клеток Th17 [39]. Ингибитор HIF-1 α уровня посредством восстановления экспрессии негативного регулятора пропил-гидролазы-2 улучшает течение бронхиальной астмы. Делеция HIF-1 α в миелоидных клетках при овалбумин-индуцированной (OVA) астме также уменьшает инфильтрацию эозинофилов, гиперплазию бокаловидных клеток и уровни цитокинов IL-4, IL-5 и IL-13 в легких. Ингибирование HIF-1 α во время индукции астмы уменьшает эозинофилию в бронхоальвеолярном лаваже, легочной паренхиме и крови, а также общее воспаление в легких, уровни IL-5 и OVA-специфического IgE в сыворотке. Делеция HIF-1 α у эозинофилов снижает их хемотаксис, тогда как делеция изоформы HIF-2 α приводила к усилению хемотаксиса. Эта работа демонстрирует, что HIF-1 α в миелоидных клетках играет важную роль в патогенезе астмы [40].

Заключение. Анализ литературы показал, что гипоксия оказывает существенное влияние на регуляцию иммунного ответа, которое опосредуется семейством факторов, индуцируемых гипоксией. Среди них наиболее изученным является HIF-1 α . Действие факторов осуществляется реализацией различных механизмов. При этом влияние индуцированных гипоксией факторов зарегистрировано при анализе функции всех клеток как естественного, так и приобретенного иммунитета. На результат взаимодействия факторов, индуцированных гипоксией и клеток, которые участвуют и обеспечивают иммунный ответ, могут влиять, как указано ранее в статье, различные условия, в том числе наличие рецепторов к HIFs, блокада их. Гипоксия, как показано в работе, обеспечивает изменение синтеза ряда цитокинов, которые вырабатываются клетками (IFN- γ , IL-4, IL-5, IL-10 и др.). С другой стороны, показана важность секреции цитокинов, например IL-10, для реализации эффектов гипоксии.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Cassavaugh J., Lounsbury K. M. Hypoxia-mediated biological control // *Journal of Cellular Biochemistry*. 2011. Vol. 112, no. 3. P. 735–744. doi: 10.1002/jcb.22956.

2. Игнатенко Г. А., Дубовая А. В., Науменко Ю. В. Возможности применения нормобарической гипоксической терапии в терапевтической и педиатрической практиках // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2022. Т. 67, № 6. С. 46–53.

3. Rhim T., Lee D. Y., Lee M. Hypoxia as a target for tissue specific gene therapy // *Journal of Controlled Release*. 2013. Vol. 172, no. 2. P. 484–494. doi: 10.1016/j.jconrel.2013.05.021.

4. Doutreleau S. Physiological and pathological responses to altitude // *Revue-des-Maladies-Respiratoires*. 2021. Vol. 38, no. 10. P. 1013–1024. doi: 10.1016/j.rmr.2020.12.007.

5. Игнатенко Г. А., Мухин И. В., Гавриляк В. Г., Чеботарева Е. Н., Дзюбан А. С., Паниева Н. Ю., Паниев Д. С. Гипокси-гиперокситерапия в лечении больных коморбидной кардиальной патологией // Университетская клиника. 2019. № 1 (30). С. 5–10.
6. Игнатенко Г. А., Денисова Е. М., Сергиенко Н. В. Гипокситерапия как перспективный метод повышения эффективности комплексного лечения коморбидной патологии // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2021. Т. 6, № 4. С. 73–80.
7. Игнатенко Г. А., Майлян Э. А., Игнатенко Т. С., Капанадзе Г. Д. Влияние гипокситерапии на содержание аутоантител к антигенам щитовидной железы у женщин с аутоиммунным тиреоидитом // Медико-социальные проблемы семьи. 2022. Т. 27, № 3. С. 46–51.
8. Choudhry H., Harris A. L. Advances in Hypoxia Inducible Factor Biology // Cell Metabolism. 2018. Vol. 27, no. 2. P. 281–298. doi: 10.1016/j.cmet.2017.10.005.
9. Hsu T.-S., Lin Y.-L., Wang Yu-An, Mo S.-T., Chi Po-Yu, Lai A. C.-Y., Pan H.-Y., Chang Ya-J., Lai M.-Z. HIF-2 α is indispensable for regulatory T cell function // Nature Communications. 2020. Vol. 11, no. 1. P. 5005. doi: 10.1038/s41467-020-18731-y.
10. Wu D., Xu J., Jiao W., Liu L., Yu J., Zhang M., Chen G. Suppression of Macrophage Activation by Sodium Danshensu via HIF-1 α /STAT3 / NLRP3 Pathway Ameliorated Collagen-Induced Arthritis in Mice // Molecules. 2023. Vol. 28, no. 4. P. 551. doi: 10.3390/molecules28041551.
11. Li Y., Zhang M.-Z., Zhang S.-J., Sun X., Zhou C., Li J., Liu J., Feng J., Lu S.-Y., Pei-Jun L., Wang Ji-C. HIF-1 α inhibitor YC-1 suppresses triple-negative breast cancer growth and angiogenesis by targeting PlGF/VEGFR1-induced macrophage polarization // Biomedicine & Pharmacotherapy. 2023. Vol. 161. P. 114423. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114423.
12. Mancino A., Schioppa T., Larghi P., Pasqualini F., Nebuloni M., Chen I.-H., Sozzani S., Austyn J. M., Mantovani A., Sica A. Divergent effects of hypoxia on dendritic cell functions // Blood. 2008. No. 112. P. 3723–3734.
13. Qu J., Li D., Jin J., Sun N., Wu J., Yang C., Wu L., Zhuang S., Wu H., Chen R., Ren Y., Zhong C., Ying L., Zhang Y., Yuan X., Zhang M. Hypoxia-Inducible Factor 2 α Attenuates Renal Ischemia-Reperfusion Injury by Suppressing CD36-Mediated Lipid Accumulation in Dendritic Cells in a Mouse Model // Journal of the American Society of Nephrology. 2023. Vol. 34, no. 1. P. 73–87. doi: 10.1681/ASN.000000000000027.114423.
14. Wang G. L., Jiang B. H., Rue E. A., Semenza G. L. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension // Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 1995. Vol. 92, no. 12. P. 5510–5514. doi: 10.1073/pnas.92.12.5510.114423.
15. Loboda A., Jozkowicz A., Dulak J. HIF-1 versus HIF-2—is one more important than the other? // Vascular Pharmacology. 2012. Vol. 56, no. 5–6. P. 245–251. doi: 10.1016/j.vph.2012.02.006.
16. Burrows N., Bashford-Rogers R. J. M., Bhute V. J., Peñalver A., Ferdinand J. R., Stewart B. J., Smith J. E. G., Deobagkar-Lele M., Giudice G., Connor T. M., Inaba A., Bergamaschi L., Smith S., Tran M. G. B., Petsalaki E., Lyons P. A., Espeli M., Huntly B. J. P., Smith K. G. C., Cornall R. J., Clatworthy M. R., Maxwell P. H. Dynamic regulation of hypoxia-inducible factor-1 α activity is essential for normal B cell development // Nature Immunology. 2020. Vol. 21, no. 11. P. 1408–1420. doi: 10.1038/s41590-020-0772-8.
17. Cho S. H., Raybuck A. L., Stengel K., Wei M., Beck T. C., Volanakis E., Thomas J. W., Hiebert S., Haase V. H., Boothby M. R. Germinal centre hypoxia and regulation of antibody qualities by a hypoxia response system // Nature. 2016. Vol. 537, no. 7619. P. 234–238. doi: 10.1038/nature19334.
18. Li L., Feng C., Qin J., Li D., Liu M., Han S., Zheng B. Regulation of humoral immune response by HIF-1 α -dependent metabolic reprogramming of the germinal center reaction // Cell Immunology. 2021. Vol. 367, no. 104409. P. 1–14. doi: 10.1016/j.cellimm.2021.104409.17.
19. Cho H. S., Raybuck A. L., Blagih J., Kemboi E., Haase V. H., Jones R. G., Boothby M. R. Hypoxia-inducible factors in CD4⁺ T cells promote metabolism, switch cytokine secretion, and T cell help in humoral immunity // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2019. Vol. 116. P. 8975–8984. doi: 10.1073/pnas.1811702116.
20. Suthen S., Lim C.-J., Nguyen P. H. D., Dutertre C.-A., Lai H. L. H., Wasser M., Chua C., Lim T. K. H., Leow W. O., Loh T. J., Wan W. K., Pang Y. H., Soon G., Cheow P. C., Kam J. H., Iyer S., Kow A., Tam W. L., Shuen T. W. H., Toh H. C., Dan Y. Y., Bonney G. K., Chan C. Y., Chung A., Goh B. K. P., Zhai W., Ginhoux F., Chow P. K. H., Albani S., Chew V. Hypoxia-driven immunosuppression by Treg and type-2 conventional dendritic cells in HCC // Hepatology. 2022. Vol. 76, no. 5. P. 1329–1344. doi: 10.1002/hep.32419.
21. Groneberg M., Hoenow S., Marggraff C., Fehling H., Metwally N. G., Hansen C., Bruchhaus I., Tiegs G., Sellau J., Lotter H. HIF-1 α modulates sex-specific Th17/Treg responses during hepatic amoebiasis // Journal of Hepatology. 2022. Vol. 76, no. 1. P. 160–173. doi: 10.1016/j.jhep.2021.09.020.
22. Flück K., Breves G., Fandrey J., Winning S. Hypoxia-inducible factor 1 in dendritic cells is crucial for the activation of protective regulatory T cells in murine colitis // Mucosal Immunology. 2016. Vol. 9, no. 2. P. 379–390. doi: 10.1038/mi.2015.67.
23. Feldhoff L. M., Rueda C. M., Moreno-Fernandez M. E., Sauer J., Jackson C. M., Chougnet C. A., Rupp J. IL-1 β induced HIF-1 α inhibits the differentiation of human FOXP3⁺ T-cells // Scientific Reports. 2017. Vol. 7, no. 1. P. 465. doi: 10.1038/s41598-017-00508-x.

24. Wang H., Flach H., Onizawa M., Wei L., McManus M. T., Weiss A. Negative regulation of Hif1 α expression and TH17 differentiation by the hypoxia-regulated microRNA miR-210 // *Nature Immunology*. 2014. Vol. 15, no. 4. P. 393–401. doi: 10.1038/ni.2846.
25. Talreja J., Talwar H., Bauerfeld C., Grossman L. I., Zhang K., Tranchida P., Samavati L. HIF-1 α regulates IL-1 β and IL-17 in sarcoidosis // *Elife*. 2019. No. 8. P.e44519. doi: 10.7554/eLife.44519.
26. Jianjun Y., Zhang R., Lu G., Shen Y., Peng L., Zhu C., Cui M., Wang W., Arnaboldi P., Tang M., Gupta M., Qi C.-F., Jayaraman P., Zhu H., Jiang B., Chen S.-h., He J. C., Ting A. T., Zhou M.-M., Kuchroo V. K., Morse 3rd H. C., Ozato K., Sikora A. G., Xiong H. T cell-derived inducible nitric oxide synthase switches off Th17 cell differentiation // *Journal of Experimental Medicine*. 2013. Vol. 210, no. 7. P. 1447–1462. doi: 10.1084/jem.20122494.
27. Shehade H., Acolty V., Moser M., Oldenhove G. Cutting Edge: Hypoxia-Inducible Factor 1 Negatively Regulates Th1 Function // *The Journal of Immunology*. 2015. Vol. 195, no. 4. P. 1372–1376. doi: 10.4049/jimmunol.1402552.
28. Touhidul S. M. I., Won J., Khan M., Mannie M. D., Singh I. Hypoxia-inducible factor-1 drives divergent immunomodulatory functions in the pathogenesis of autoimmune diseases // *Immunology*. 2021. Vol. 164, no. 1. P. 31–42. doi: 10.1111/imm.13335.
29. Yang X. O., Panopoulos A. D., Nurieva R., Chang S. H., Wang D., Watowich S. S., Dong C. STAT3 regulates cytokine-mediated generation of inflammatory helper T cells // *Journal of Biological Chemistry*. 2007. Vol. 282, no. 13. P. 9358–9363. doi: 10.1074/jbc.C600321200.
30. Vuillefroy de Silly R., Ducimetiere L., Maroun C. Y., Dietrich P. Y., M. Derouazi M., and Walker P. R. Phenotypic switch of CD8⁺ T-cells reactivated under hypoxia toward IL-10 secreting, poorly proliferative effector cells // *European Journal of Immunology*. 2015. Vol. 45, no. 8. P. 2263–2275. doi: 10.1002/eji.201445284.
31. Caldwell C. C., Kojima H., Lukashev D., Armstrong J., Farber M., Apasov S. G., Sitkovsky M. V. Differential effects of physiologically relevant hypoxic conditions on T-lymphocyte development and effector functions // *Journal of Immunology*. 2001. Vol. 167. P. 6140–6149.
32. Thiel M., Caldwell C. C., Kreth S., Kuboki S., Chen P., Smith P., Ohta A., Lentsch A. B., Lukashev D., Sitkovsky M. V. Targeted deletion of HIF1 α gene in T cells prevents their inhibition in hypoxic inflamed tissues and improves septic mice survival // *Public Library of Science One*. 2007. Vol. 2, iss. 9. e853. doi: 10.1371/journal.pone.0000853.
33. Higashiyama M., Hokari R., Hozumi H., Kurihara C., Ueda T., Watanabe C., Tomita K., Nakamura M., Komoto S., Okada Y. et al. HIF-1 in T cells ameliorated dextran sodium sulfate-induced murine colitis // *Journal of Leukocyte Biology*. 2012. Vol. 91. P. 901–909.
34. Sumbayev V. V., Nicholas S. A., Streatfield C. A., Gibbs B. F. Involvement of hypoxia-inducible factor-1 HIF (1 α) in IgE-mediated primary human basophil responses // *European Journal of Immunology*. 2009. Vol. 39, no. 12. P. 3511–3519. doi: 10.1002/eji.200939370.
35. Yang M., Liu Y., Ren G., Shao Q., Gao W., Sun J., Wang H., Ji C., Li X., Zhang Y., Qu X. Increased expression of surface CD44 in hypoxia-DCs skews helper T cells toward a Th2 polarization // *Scientific Reports*. 2015. Vol. 1, no. 5. P. 13674. doi: 10.1038/srep13674.
36. Niu Y., Wang J., Li Z., Yao K., Wang L., Song J. HIF1 α deficiency in dendritic cells attenuates symptoms and inflammatory indicators of allergic rhinitis in a SIRT1-dependent manner // *International Archives of Allergy and Immunology*. 2020. Vol. 181, no. 8. P. 585–593. doi: 10.1159/000506862.
37. Kim S. R., Lee K. S., Park H. S., Park S. J., Min K. H., Moon H., Puri K. D., Lee Y. C. HIF-1 α inhibition ameliorates an allergic airway disease via VEGF suppression in bronchial epithelium // *European Journal of Immunology*. 2010. Vol. 40, no. 10. P. 2858–2869. doi: 10.1002/eji.200939948.
38. Mo J. H., Kim J. H., Lim D. J., Kim E. H. The role of hypoxia-inducible factor 1 α in allergic rhinitis // *American Journal of Rhinology and Allergy*. 2014. Vol. 28, no. 2. P. e100–106. doi: 10.2500/ajra.2014.28.4025.
39. Zhou J., Zhang N., Zhang W., Lu C., Xu F. The YAP/HIF-1 α /miR-182/EGR2 axis is implicated in asthma severity through the control of Th17 cell differentiation // *Cell and Bioscience*. 2021. Vol. 11, no. 1. P. 84. doi: 10.1186/s13578-021-00560-1.
40. Crotty A. L. E., Akong-Moore K., Feldstein S., Johansson P., Nguyen A., McEachern E. K., Nicatia S., Cowburn A. S., Olson J., Cho J. Y., Isaacs H. Jr., Johnson R. S., Broide D. H., Nizet V. Myeloid cell HIF-1 α regulates asthma airway resistance and eosinophil function // *Journal of Molecular Medicine (Berlin)*. 2013. Vol. 91, no. 5. P. 637–644. doi: 10.1007/s00109-012-0986-9.

References

1. Cassavaugh J., Lounsbury K. M. Hypoxia-mediated biological control. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2011; 112 (3): 735–744. doi: 10.1002/jcb.22956.
2. Ignatenko G. A., Dubovaya A. V., Naumenko Ju. V. Treatment potential of normobaric hypoxic therapy in therapeutic in pediatric practice. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2022; 6 (67): 46–53. (in Russ.).
3. Rhim T., Lee D. Y., Lee M. Hypoxia as a target for tissue specific gene therapy. *Journal of Controlled Release*. 2013; 172 (2): 484–494. doi: 10.1016/j.jconrel.2013.05.021.

4. Doutreleau S. Physiological and pathological responses to altitude. *Revue-des-Maladies-Respiratoires*. 2021; 38 (10): 1013–1024. doi: 10.1016/j.rmr.2020.12.007.
5. Ignatenko G. A., Mukhin I. V., Gavriyak V. G., Chebotareva E. N., Dzyuban A. S., Panieva N. Yu., Paniev D. S. Hypoxia Hyperoxithery in the treatment of patients with comorbid cardiac pathology. *Universitetskaya klinika = University Clinic*. 2019; 1 (30): 5–10. (in Russ.).
6. Ignatenko G. A., Denisova E. M., Sergienko N. V. Hypoxiterapy as prospective method of increasing the effectiveness of complex treatment of comorbid pathology. *Vestnik neotlozhnoy i vosstanovitel'noy khirurgii = Bulletin of Urgent and Recovery Surgery*. 2021; 4 (6): 73–80. (in Russ.).
7. Ignatenko G. A., Maylyan E.A., Ignatenko T. S., Kapanadze G. D. The influence of hypoxithery on the content of autoantibodies to thyroid antigens in women with autoimmune thyroiditis. *Mediko-sotsial'nye problemy sem'I = Medical and Social Problems of Family*. 2022; 3 (27): 46–51. (in Russ.).
8. Choudhry H., Harris A. L. Advances in Hypoxia Inducible Factor Biology. *Cell Metabolism*. 2018; 27 (2): 281–298. doi: 10.1016/j.cmet.2017.10.005.
9. Hsu T.-S., Lin Y.-L., Wang Yu-An, Mo S.-T., Chi Po-Yu, Lai A. C.-Y., Pan H.-Y., Chang Ya-J., Lai M.-Z. HIF-2 α is indispensable for regulatory T cell function. *Nature Communications*. 2020; 11 (1): 5005. doi: 10.1038/s41467-020-18731-y.
10. Wu D., Xu J., Jiao W., Liu L., Yu J., Zhang M., Chen G. Suppression of Macrophage Activation by Sodium Danshensu via HIF-1 α /STAT3/NLRP3 Pathway Ameliorated Collagen-Induced Arthritis in Mice. *Molecules*. 2023; 28 (4): 551. doi: 10.3390/molecules28041551.
11. Li Y., Zhang M.-Z., Zhang S.-J., Sun X., Zhou C., Li J., Liu J., Feng J., Lu S.-Y., Pei-Jun L., Wang Ji-C. HIF-1 α inhibitor YC-1 suppresses triple-negative breast cancer growth and angiogenesis by targeting PIGF/VEGFR1-induced macrophage polarization. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023; 161: 114423. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114423.
12. Mancino A., Schioppa T., Larghi P., Pasqualini F., Nebuloni M., Chen I.-H., Sozzani S., Austyn J. M., Mantovani A., Sica A. Divergent effects of hypoxia on dendritic cell functions. *Blood*. 2008; 112: 3723–3734.
13. Qu J., Li D., Jin J., Sun N., Wu J., Yang C., Wu L., Zhuang S., Wu H., Chen R., Ren Y., Zhong C., Ying L., Zhang Y., Yuan X., Zhang M. Hypoxia-Inducible Factor 2 α Attenuates Renal Ischemia-Reperfusion Injury by Suppressing CD36-Mediated Lipid Accumulation in Dendritic Cells in a Mouse Model. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2023; 34 (1): 73–87. doi: 10.1681/ASN.000000000000027.114423.
14. Wang G. L., Jiang B. H., Rue E. A., Semenza G. L. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1995; 92 (12): 5510–5514. doi: 10.1073/pnas.92.12.5510.114423.
15. Loboda A., Jozkowicz A., Dulak J. HIF-1 versus HIF-2—is one more important than the other? *Vascular Pharmacology*. 2012; 56 (5–6): 245–251. doi: 10.1016/j.vph.2012.02.006.
16. Burrows N., Bashford-Rogers R. J. M., Bhute V. J., Peñalver A., Ferdinand J. R., Stewart B. J., Smith J. E. G., Deobagkar-Lele M., Giudice G., Connor T. M., Inaba A., Bergamaschi L., Smith S., Tran M. G. B., Petsalaki E., Lyons P. A., Espeli M., Huntly B. J. P., Smith K. G. C., Cornall R. J., Clatworthy M. R., Maxwell P. H. Dynamic regulation of hypoxia-inducible factor-1 α activity is essential for normal B cell development. *Nature Immunology*. 2020; 21 (11): 1408–1420. doi: 10.1038/s41590-020-0772-8.
17. Cho S. H., Raybuck A. L., Stengel K., Wei M., Beck T. C., Volanakis E., Thomas J. W., Hiebert S., Haase V. H., Boothby M. R. Germinal centre hypoxia and regulation of antibody qualities by a hypoxia response system. *Nature*. 2016; 537 (7619): 234–238. doi: 10.1038/nature19334.
18. Li L., Feng C., Qin J., Li D., Liu M., Han S., Zheng B. Regulation of humoral immune response by HIF-1 α -dependent metabolic reprogramming of the germinal center reaction. *Cell Immunology*. 2021; 367 (104409): 1–14. doi: 10.1016/j.cellimm.2021.104409.17.
19. Cho H. S., Raybuck A. L., Blagih J., Kemboi E., Haase V. H., Jones R. G., Boothby M. R. Hypoxia-inducible factors in CD4⁺ T-cells promote metabolism, switch cytokine secretion, and T cell help in humoral immunity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2019; 116: 8975–8984. doi: 10.1073/pnas.1811702116.
20. Suthen S., Lim C.-J., Nguyen P. H. D., Dutertre C.-A., Lai H. L. H., Wasser M., Chua C., Lim T. K. H., Leow W. O., Loh T. J., Wan W. K., Pang Y. H., Soon G., Cheow P. C., Kam J. H., Iyer S., Kow A., Tam W. L., Shuen T. W. H., Toh H. C., Dan Y. Y., Bonney G. K., Chan C. Y., Chung A., Goh B. K. P., Zhai W., Ginhoux F., Chow P. K. H., Albani S., Chew V. Hypoxia-driven immunosuppression by Treg and type-2 conventional dendritic cells in HCC. *Hepatology*. 2022; 76 (5): 1329–1344. doi: 10.1002/hep.32419.
21. Groneberg M., Hoenow S., Marggraff C., Fehling H., Metwally N. G., Hansen C., Bruchhaus I., Tiegs G., Sellau J., Lotter H. HIF-1 α modulates sex-specific Th17/Treg responses during hepatic amoebiasis. *Journal of Hepatology*. 2022; 76 (1): 160–173. doi: 10.1016/j.jhep.2021.09.020.
22. Flück K., Breves G., Fandrey J., Winning S. Hypoxia-inducible factor 1 in dendritic cells is crucial for the activation of protective regulatory T cells in murine colitis. *Mucosal Immunology*. 2016; 9 (2): 379–390. doi: 10.1038/mi.2015.67.
23. Feldhoff L. M., Rueda C. M., Moreno-Fernandez M. E., Sauer J., Jackson C. M., Chougnet C. A., Rupp J. IL-1 β induced HIF-1 α inhibits the differentiation of human FOXP3⁺ T cells. *Scientific Reports*. 2017; 7 (1): 465. doi: 10.1038/s41598-017-00508-x.

24. Wang H., Flach H., Onizawa M., Wei L., McManus M. T., Weiss A. Negative regulation of Hif1 α expression and TH17 differentiation by the hypoxia-regulated microRNA miR-210. *Nature Immunology*. 2014; 15 (4): 393–401. doi: 10.1038/ni.2846.
25. Talreja J., Talwar H., Bauerfeld C., Grossman L. I., Zhang K., Tranchida P., Samavati L. HIF-1 α regulates IL-1 β and IL-17 in sarcoidosis. *Elife*. 2019; 8: e44519. doi: 10.7554/eLife.44519.
26. Jianjun Y., Zhang R., Lu G., Shen Y., Peng L., Zhu C., Cui M., Wang W., Arnaboldi P., Tang M., Gupta M., Qi C.-F., Jayaraman P., Zhu H., Jiang B., Chen S.-h., He J. C., Ting A. T., Zhou M.-M., Kuchroo V. K., Morse 3rd H. C., Ozato K., Sikora A. G., Xiong H. T cell-derived inducible nitric oxide synthase switches off Th17 cell differentiation. *Journal of Experimental Medicine*. 2013; 210 (7): 1447–1462. doi: 10.1084/jem.20122494.
27. Shehade H., Acolty V., Moser M., Oldenhove G. Cutting Edge: Hypoxia-Inducible Factor 1 Negatively Regulates Th1 Function. *Journal of Immunology*. 2015; 195 (4): 1372–1376. doi: 10.4049/jimmunol.1402552.
28. Touhidul S. M. I., Won J., Khan M., Mannie M. D., Singh I. Hypoxia-inducible factor-1 drives divergent immunomodulatory functions in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Immunology*. 2021; 164 (1): 31–42. doi: 10.1111/imm.13335.
29. Yang X. O., Panopoulos A. D., Nurieva R., Chang S. H., Wang D., Watowich S. S., Dong C. STAT3 regulates cytokine-mediated generation of inflammatory helper T cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2007; 282 (13): 9358–9363. doi: 10.1074/jbc.C600321200.
30. Vuillefroy de Silly R., Ducimetiere L., Maroun C. Y., Dietrich P. Y., M. Derouazi M., Walker P. R. Phenotypic switch of CD8 + T cells reactivated under hypoxia toward IL-10 secreting, poorly proliferative effector cells. *European Journal of Immunology*. 2015; 45 (8): 2263–2275. doi: 10.1002/eji.201445284.
31. Caldwell C. C., Kojima H., Lukashev D., Armstrong J., Farber M., Apasov S. G., Sitkovsky M. V. Differential effects of physiologically relevant hypoxic conditions on T lymphocyte development and effector functions. *Journal of Immunology*. 2001; 167: 6140–6149.
32. Thiel M., Caldwell C. C., Kreth S., Kuboki S., Chen P., Smith P., Ohta A., Lentsch A. B., Lukashev D., Sitkovsky M. V. Targeted deletion of HIF1 α gene in T cells prevents their inhibition in hypoxic inflamed tissues and improves septic mice survival. *Public Library of Science One*. 2007; 2 (9): e853. doi: 10.1371/journal.pone.0000853.
33. Higashiyama M., Hokari R., Hozumi H., Kurihara C., Ueda T., Watanabe C., Tomita K., Nakamura M., Komoto S., Okada Y. et al. HIF-1 in T cells ameliorated dextran sodium sulfate-induced murine colitis. *Journal of Leukocyte Biology*. 2012; 91: 901–909.
34. Sumbayev V. V., Nicholas S. A., Streatfield C. A., Gibbs B. F. Involvement of hypoxia-inducible factor-1 HIF (1 α) in IgE-mediated primary human basophil responses. *European Journal of Immunology*. 2009; 39 (12): 3511–3519. doi: 10.1002/eji.200939370.
35. Yang M., Liu Y., Ren G., Shao Q., Gao W., Sun J., Wang H., Ji C., Li X., Zhang Y., Qu X. Increased expression of surface CD44 in hypoxia-DCs skews helper T cells toward a Th2 polarization. *Scientific Reports*. 2015; 1 (5): 13674. doi: 10.1038/srep13674.
36. Niu Y., Wang J., Li Z., Yao K., Wang L., Song J. HIF1 α deficiency in dendritic cells attenuates symptoms and inflammatory indicators of allergic rhinitis in a SIRT1-dependent manner. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2020; 181 (8): 585–593. doi: 10.1159/000506862.
37. Kim S. R., Lee K. S., Park H. S., Park S. J., Min K. H., Moon H., Puri K. D., Lee Y. C. HIF-1 α inhibition ameliorates an allergic airway disease via VEGF suppression in bronchial epithelium. *European Journal of Immunology*. 2010; 40 (10): 2858–2869. doi: 10.1002/eji.200939948.
38. Mo J. H., Kim J. H., Lim D. J., Kim E. H. The role of hypoxia-inducible factor 1 α in allergic rhinitis. *American Journal of Rhinology and Allergy*. 2014; 28 (2): e100–106. doi: 10.2500/ajra.2014.28.4025.
39. Zhou J., Zhang N., Zhang W., Lu C., Xu F. The YAP/HIF-1 α /miR-182/EGR2 axis is implicated in asthma severity through the control of Th17 cell differentiation. *Cell and Bioscience*. 2021; 11 (1): 84. doi: 10.1186/s13578-021-00560-1.
40. Crotty A. L. E., Akong-Moore K., Feldstein S., Johansson P., Nguyen A., McEachern E. K., Nicatia S., Cowburn A. S., Olson J., Cho J. Y., Isaacs H. Jr., Johnson R. S., Broide D. H., Nizet V. Myeloid cell HIF-1 α regulates asthma airway resistance and eosinophil function. *Journal of Molecular Medicine (Berlin)*. 2013; 91 (5): 637–644. doi: 10.1007/s00109-012-0986-9.

Информация об авторах

Г. А. Игнатенко, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ректор, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Россия, e-mail: gai-1959@mail.ru.

А. С. Прилуцкий, доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Россия, e-mail: aspr@mail.ru.

Н. Н. Бондаренко, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой физиологии с лабораторией теоретической и прикладной нейрофизиологии имени академика В. Н. Казакова, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Россия, e-mail: nanibo50@mail.ru.

О. А. Прилуцкая, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 4, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Россия, e-mail: set1999@mail.ru.

А. В. Дубовая, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии № 3, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Россия, e-mail: dubovaya_anna@mail.ru.

В. А. Толстой, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Россия, e-mail: tolstoy_vitaliy@mail.ru.

А. А. Калуга, ассистент кафедры терапии, факультет интернатуры и последипломного образования имени профессора А. И. Дядыка, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Россия, e-mail: fpodnmu@yandex.ru.

Information about the authors

G. A. Ignatenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Rector, Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia, e-mail: gai-1959@mail.ru.

A. S. Prilutskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia, e-mail: aspr@mail.ru.

N. N. Bondarenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia, e-mail: nanibo50@mail.ru.

O. A. Prilutskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia, e-mail: set1999@mail.ru.

A. V. Dubovaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia, e-mail: dubovaya_anna@mail.ru.

V. A. Tolstoy, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia, e-mail: tolstoy_vitaliy@mail.ru.

A. A. Kaluga, Assistant, Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia, e-mail: fpodnmu@yandex.ru.

Статья поступила в редакцию 05.05.2023; одобрена после рецензирования 08.05.2024; принята к публикации 13.05.2024.

The article was submitted 05.05.2023; approved after reviewing 08.05.2024; accepted for publication 13.05.2024.