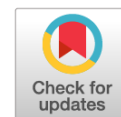


УДК 616.988-092:612.27.017.2

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ165536>

Роль фактора, индуцируемого гипоксией, 1 α при адаптации к гипоксии в патогенезе новой коронавирусной болезни 2019

Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, С. Н. Райцев , В. И. Звягина, Э. С. Бельских

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Рязань, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. Новый коронавирус (англ.: *severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2*, SARS-CoV-2) появился в декабре 2019 г. и быстро распространился по миру, вызвав пандемию респираторного заболевания. Этот высокопатогенный вирус способен поражать лёгочную ткань и нарушать газообмен, приводя к острому респираторному дистресс-синдрому и системной гипоксии. В условиях гипоксии происходит активация адаптационных механизмов, в т. ч. фактора, индуцируемого гипоксией 1 α (англ.: *hypoxia-inducible factor*, HIF-1 α). HIF-1 α вовлечён в регуляцию таких ключевых процессов, как, например, пролиферацию клеток, их метаболизм и ангиогенез. Помимо этого, уровень экспрессии HIF-1 α связан с интенсивностью ответа иммунной системы организма, в т. ч. врождённого звена, опосредующего воспалительную реакцию. Поэтому понимание особенностей механизмов, лежащих в основе патогенеза этого заболевания, имеет большое значение для эффективной терапии коронавирусной болезни 2019 (англ.: *COronaVirus Disease 2019*, COVID-19).

Цель. Анализ актуальных данных о HIF-1 α и его влиянии на патогенез и прогрессирование COVID-19.

Проведен анализ актуальных отечественных и зарубежных литературных источников по разделам: HIF-1 α как ключевой фактор адаптации к гипоксии, мишени воздействия HIF-1 α в аспекте патогенеза COVID-19, нарушение HIF-1 α опосредованной адаптации к гипоксии как элемент патогенеза гиперактивации иммунных клеток.

Заключение. HIF-1 α препятствует проникновению вируса SARS-CoV-2 в клетку и проявляет себя главным регулятором провоспалительной активности в месте воспаления в окружении гипоксии. В условиях нарушенной метаболической гибкости высокий уровень HIF-1 α обуславливает избыточный воспалительный ответ со стороны клеток иммунной системы. Высокий уровень HIF-1 α в клетках в очаге воспаления ассоциирован с повышением продукции факторов ангиогенеза, опосредующих сосудистую проницаемость и процесс капиллярной утечки. Это сопровождается повреждением тканей и органной недостаточностью. В то же время, HIF-1 α может опосредовать противовоспалительный эффект благодаря активации аденозинового рецептор-зависимого пути, что рассматривается как возможная защита клеток и органов от повреждения гиперактивными иммунными клетками.

Ключевые слова: COVID-19; гипоксия; HIF-1 α ; цитокиновый шторм; механизмы адаптации

Для цитирования:

Калинин Р.Е., Сучков И.А., Райцев С.Н., Звягина В.И., Бельских Э.С. Роль фактора, индуцируемого гипоксией, 1 α при адаптации к гипоксии в патогенезе новой коронавирусной болезни 2019 // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2024. Т. 32, № 1. С. 133–144. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ165536>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ165536>

Role of Hypoxia-Inducible Factor 1 α in Adaptation to Hypoxia in the Pathogenesis of Novel Coronavirus Disease 2019

Roman E. Kalinin, Igor' A. Suchkov, Sergey N. Raitsev✉, Valentina I. Zvyagina, Eduard S. Bel'skikh

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

ABSTRACT

INTRODUCTION: A novel coronavirus (*severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2* (SARS-CoV-2)) emerged in December 2019 and rapidly spread over the world having provoked a pandemic of respiratory disease. This highly pathogenic virus can attack the lung tissue and derange gas exchange leading to acute respiratory distress syndrome and systemic hypoxia. Hypoxic conditions trigger activation of adaptation mechanisms including *hypoxia-inducible factor-1 α* (HIF-1 α) which is involved in the regulation of the key processes, e. g, proliferation and metabolism of cells and angiogenesis. Besides, the level of HIF-1 α expression is associated with the intensity of the immune response of an organism including that of the innate immunity mediating inflammatory reaction. Therefore, understanding the peculiarities of the mechanisms underlying the pathogenesis of this disease is of great importance for effective therapy of *coronavirus disease 2019* (COVID-19).

AIM: Analysis of the current data on HIF-1 α and its effect on the pathogenesis and progression of COVID-19.

The analysis of the relevant domestic and international literature sources was performed in the following sections: HIF-1 α as a key factor of adaptation to hypoxia, targets for HIF-1 α in the aspect of the pathogenesis of COVID-19, disorders in HIF-1 α -mediated adaptation to hypoxia as an element of the pathogenesis of hyperactivation of the immune cells.

CONCLUSION: HIF-1 α prevents penetration of SARS-CoV-2 virus into a cell and primarily acts as the main regulator of the proinflammatory activity at the inflammation site surrounded by hypoxia. In the conditions of the deranged metabolic flexibility, a high level of HIF-1 α evokes an excessive inflammatory response of the immune cells. A high HIF-1 α level in cells of the inflammation focus is associated with enhanced production of the factors of angiogenesis mediating vascular permeability and capillary leakage process. This is accompanied by tissue damage and organ failure. At the same time, HIF-1 α can mediate the anti-inflammatory effect through activation of adenosine receptor-dependent pathway, which is considered as a probable protection of cells and organs against damage by hyperactive immune cells.

Keywords: COVID-19; hypoxia; HIF-1 α ; cytokine storm; adaptation mechanisms

For citation:

Kalinin RE, Suchkov IA, Raitsev SN, Zvyagina VI, Bel'skikh ES. Role of Hypoxia-Inducible Factor 1 α in Adaptation to Hypoxia in Pathogenesis of Novel Coronavirus Disease 2019. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2024;32(1):133–144. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ165536>

Received: 31.01.2023

Accepted: 11.07.2023

Published: 31.03.2024

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПФ-2 — ангиотензинпревращающий фермент 2
АТФ — аденозинтрифосфорная кислота
АФК — активные формы кислорода
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ИЛ — интерлейкин
мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота
ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром
РНК — рибонуклеиновая кислота
ФНО — фактор некроза опухоли
ЦТК — цикл трикарбоновых кислот
A2AR — adenosine A2A receptor (аденозиновые рецепторы)
ADAM — a disintegrin and metalloproteinase domain (металлопротеиназа домен, относящаяся к семейству ADAM)
CBP — cyclic AMP response element binding protein (CREB-связывающий белок)
CCL — chemokine (C-C motif) ligand (хемокин мотива C-C)
COVID-19 — coronavirus disease 2019 (коронавирусная болезнь 2019)
FIH — factor inhibiting HIF (фактор, ингибирующий HIF)
GLUT — glucose transporter (однаправленный белок-переносчик глюкозы)
HK — hexokinase (гексокиназа)

HIF — hypoxia-inducible factor (фактор, индуцируемый гипоксией)
HREs — hypoxia response elements (элементы ответа на гипоксию)
LDHA — lactate dehydrogenase A (лактатдегидрогеназа A)
NDRG — N-myc downstream-regulated gene (N-мус нижестоящий регулируемый ген)
NETosis — neutrophil extracellular traps (нетоз)
NF-κB — nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (ядерный фактор kappaB)
PDK — pyruvate dehydrogenase kinase (киназа пируватдегидрогеназы)
PHD — prolyl hydroxylase (пролилгидроксилаза)
REDD — regulated in development and DNA damage response (ген, регулируемый в процессе развития, и реакция на повреждение ДНК)
SARS-CoV-2 — severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (коронавирус 2, связанный с тяжелым острым респираторным синдромом)
TMPRSS — transmembrane protease, serine (мембранно-связанная сериновая протеаза)
VEGF — vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)
VHL — von Hippel-Lindau (белок фон Хиппеля–Линдау)

ВВЕДЕНИЕ

В декабре 2019 г. в Ухане (провинция Хубэй, Китай) была зарегистрирована вспышка смертельного заболевания, вызванного новым коронавирусом 2, связанным с тяжелым острым респираторным синдромом (англ.: *severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2*, SARS-CoV-2). Впоследствии это заболевание получило название «Коронавирусная болезнь 2019» (англ.: *COronaVirus Disease 2019*, COVID-19) [1]. SARS-CoV-2 является высококонтагиозным (индекс 1,4–2,5 [2]) и высокопатогенным возбудителем инфекции, который распространяется преимущественно воздушно-капельным путём при прямом контакте с инфицированными пациентами, также потенциально передаётся фекально-оральным путём [3]. Инфекция SARS-CoV-2 вызывает острое респираторное заболевание, распространёнными симптомами которого являются лихорадка, кашель, одышка и повышенная утомляемость. Заболевание связано с жизнеугрожающими осложнениями в виде пневмонита, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), дыхательной недостаточности, шока, полиорганной недостаточности [4].

Прогрессирующая системная гипоксия является важной патофизиологической особенностью, характерной для пациентов со средней, тяжёлой и крайне тяжёлой формой инфекции COVID-19 [3].

Гипоксия является стимулом, запускающим механизмы адаптации, связанные с изменением метаболизма клеток, изменением перфузии органов, эритропоэза и обменом железа [5]. В настоящее время в качестве

сенсора, воспринимающего гипоксию на клеточном уровне, принято рассматривать транскрипционный фактор, индуцируемый гипоксией (англ.: *hypoxia-inducible factor*, HIF), 1α [6]. HIF-1α позволяет клеткам выживать в неблагоприятных гипоксических условиях, однако в условиях крайне выраженной гипоксии, наблюдающейся при тяжёлом течении COVID-19 инфекции, HIF-1α из фактора адаптации способен превращаться в фактор дезадаптации: установлено, что его избыточное накопление в клетках врождённой иммунной системы замедляет их естественный клиренс и опосредует неконтролируемый синтез провоспалительных цитокинов [3, 7].

Активность HIF-1α, как известно, опосредует активацию проангиогенных и провоспалительных факторов, что связывают с диффузным повреждением альвеоларно-капиллярного барьера, характерного для ОРДС при инфекции COVID-19 [8].

ОРДС — остро возникающее диффузное воспалительное поражение паренхимы лёгких, развивающееся как неспецифическая реакция на различные повреждающие факторы и приводящее к формированию острой дыхательной недостаточности вследствие нарушения структуры лёгочной ткани и уменьшения массы аэрированной лёгочной ткани [9].

Подгруппа пациентов с инфекцией COVID-19 и ОРДС отличается переполнением лёгочных артерий венозной кровью, а также выраженной гипоксемией, значительными гемокоагуляционными расстройствами и стремительным развитием шока [10]. Эта *атипичная форма* ОРДС характеризуется значительным лёгочным шунтом и аномалией респираторной механики на фоне

гипоксической лёгочной вазоконстрикции и гиперкоагуляции, что связано с локальными микрососудистыми тромбозами в лёгочном кровообращении, а также присоединением микрососудистого поражения почек, головного мозга и других жизненно важных органов [11].

Несмотря на предпринимаемые шаги по лечению дыхательной недостаточности, более 80% пациентов с тяжёлой инфекцией COVID-19, получавших ИВЛ, умирают к 28 дню от начала заболевания [12]. Высокая смертность пациентов и нетипичное течение ОРДС у пациентов с инфекцией COVID-19 даёт основания предполагать, что инфекция COVID-19 создаёт предпосылки для дисфункции механизмов адаптации организма к гипоксическим условиям [13].

Цель — анализ актуальных данных о факторе, индуцируемом гипоксией, 1α и его влиянии на патогенез и прогрессирование коронавирусной болезни 2019.

HIF-1 α как ключевой фактор адаптации к гипоксии

HIF-1 α является консервативным гетеродимерным фактором транскрипции, который позволяет организму адаптироваться к изменению концентрации и доступности кислорода в крови [6]. В структуре HIF-1 выделяют кислородзависимую субъединицу HIF-1 α и конститутивно экспрессируемую — HIF-1 β [14]. Субъединица HIF-1 β постоянно экспрессируется в клетке независимо от уровня кислорода в клетке. Экспрессия HIF-1 α постепенно увеличивается в условиях гипоксии. Существует 3 изоформы HIF- α , обладающие специфическими свойствами: HIF-1 α , HIF-2 α и HIF-3 α . Изоформы субъединиц HIF- α регулируют 5 групп генов (табл. 1) [15, 16].

Таблица 1. Изоформы фактора, индуцируемого гипоксией, 1α [15, 16]

Изоформа	Группа генов
HIF-1 α	Гены ферментов гликолиза — фосфофруктокиназы, фосфоглицераткиназы и лактатдегидрогеназы.
HIF-2 α	Гены <i>TGF-α</i> и эритропоэтина.
HIF-3 α	Гены <i>sqrld</i> , <i>zp3v2</i> , продукты которых участвуют в регуляции метаболизма и эмбрионального развития.
HIF-1 α и HIF-2 α	Гены <i>VEGF</i> , <i>ИЛ-6</i> и <i>GLUT1</i> .
HIF-1 α и HIF-3 α	Ген <i>REDD1</i> , продукт которого участвует в стимуляции аутофагии в условиях гипоксии.

Примечания: ИЛ — интерлейкин, GLUT — glucose transporter (однонаправленный белок-переносчик глюкозы), REDD — regulated in development and DNA damage response (ген, регулируемый в процессе развития, и реакция на повреждение ДНК), TGF — transforming growth factor (трансформирующий фактор роста), VEGF — vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)

Экспрессия α -субъединиц фактора транскрипции увеличивается в ответ на гипоксию как острую, так и хроническую [16]. HIF-1 α проявляет наибольшую активность в условиях острой, непродолжительной (2–24 ч) и выраженной гипоксии или аноксии. За адаптацию к умеренной хронической гипоксии отвечает изоформа HIF-2 α [14]. Предполагается, что HIF-3 α является отрицательным регулятором активности HIF-1 α и HIF-2 α за счёт конкуренции за связывание с субъединицами HIF-1 β [15]. При этом, биологическая роль HIF-3 α остаётся малоизученной и продолжает активно исследоваться. Так, недавно была продемонстрирована способность субъединицы HIF-3 α стабилизироваться при избирательном связывании с олеоилэтаноламидом, что, по мнению исследователей, указывает на такую функцию HIF-3 α как сенсора эндогенных липидов [17].

В условиях нормоксии HIF-1 α взаимодействует и связывается с белком фон Хиппеля–Линдау (англ.: *von Hippel–Lindau*, VHL), что активирует систему убиквитинлигазы и приводит к протеасомной деградации HIF-1 α . Гидроксилирование остатков пролина в HIF-1 α

имеет жизненно важное значение для связывания VHL и зависит от α -кетоглутарат-зависимых диоксигеназ, пролилгидроксилаз (англ.: *prolyl hydroxylase*, PHD) и аспарагинилгидроксилазы, фактора, ингибирующего HIF (англ.: *factor inhibiting HIF*, FIH) [14]. В условиях гипоксии пролилгидроксилазы ингибируются, что приводит к стабилизации HIF-1 α и димеризации с HIF-1 β . После димеризации HIF перемещается в ядро для связывания с элементами ответа на гипоксию (англ.: *hypoxia response elements*, HREs) в промоторной области при участии ко-активаторов CREB-связывающего белка (англ.: *cyclic AMP response element binding protein*, CBP). При этом, HIF активирует гены, которые контролируют клеточный гомеостаз кислорода, включая гены, участвующие в потреблении кислорода, продукции эритроцитов, ангиогенезе, обмене железа и митохондриальном метаболизме [18]. Установлено, что активация этих генов связана с изменениями в метаболизме широкого круга клеток и их пролиферацией, вазомоторном контроле и иммунной регуляции [18, 19] (рис. 1).

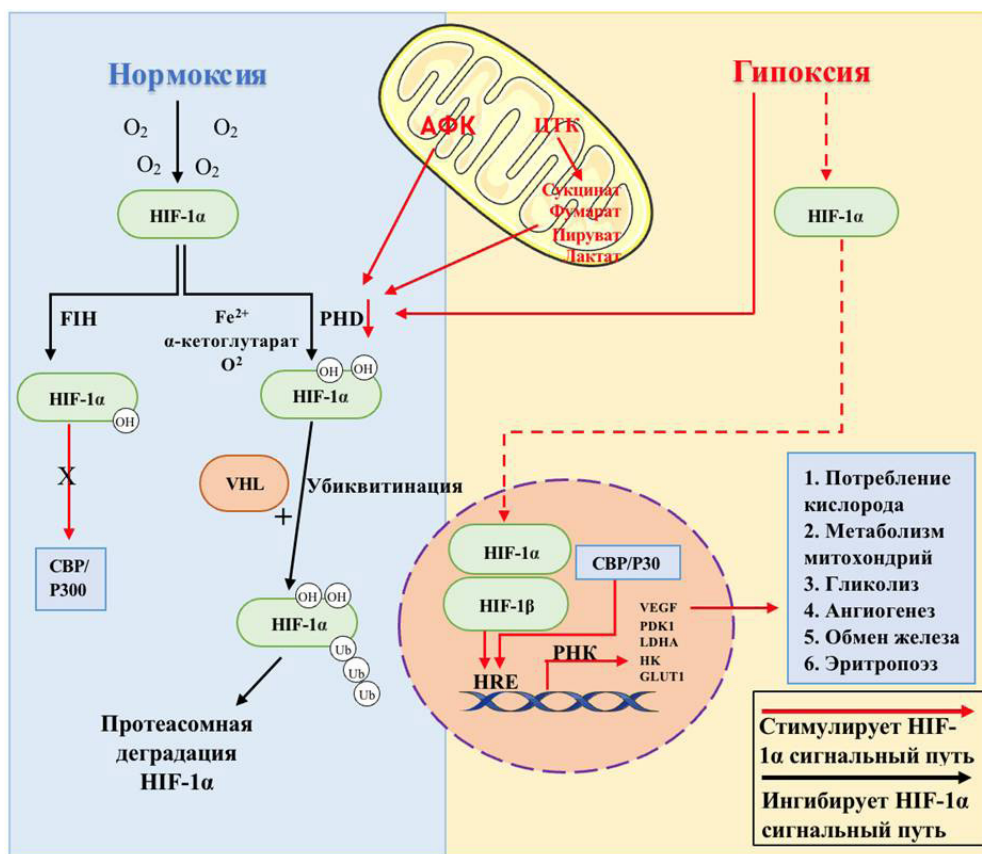


Рис. 1. Регуляция фактора, индуцируемого гипоксией, 1α [18, 19].

Примечания: АФК — активные формы кислорода, ЦТК — цикл трикарбоновых кислот, РНК — рибонуклеиновая кислота, СВР — cyclic AMP response element binding protein (ко-активаторы CREB-связывающего белка), FIH — factor inhibiting HIF (фактор, ингибирующий HIF); GLUT — glucose transporter (однонаправленный белок-переносчик глюкозы), HIF — hypoxia-inducible factor (фактор, индуцированный гипоксией), HK — hexokinase (гексокиназа), HREs — hypoxia response elements (элементы ответа на гипоксию), LDHA — lactate dehydrogenase A (лактатдегидрогеназа A), PDK — pyruvate dehydrogenase kinase (киназа пируватдегидрогеназы), VEGF — vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов), VHL — von Hippel–Lindau (супрессорный белок фон Хиппеля–Линдау).

Пролилгидроксилирование HIF-1α сопряжено с утилизацией α-кетоглутарата (НАД-зависимый субстрат цикла трикарбоновых кислот (ЦТК)), в то время как другой субстрат ЦТК — сукцинат является аллостерическим ингибитором этого процесса [20]. При нормоксии сукцинат превращается в фумарат при участии сукцинат дегидрогеназы, которая участвует как в ЦТК, так и в цепи переноса электронов в митохондриях. Потеря активности сукцинатдегидрогеназы создаёт предпосылки для накопления сукцината в клетках. Поэтому повышенные уровни клеточного сукцината связывают с дисфункцией комплекса II электрон-транспортной цепи, ассоциированной с увеличением производства активных форм кислорода (АФК) [21], нарушением регуляции генов пролиферации и миграции [22], посттрансляционной модификацией белков по типу сукцинирования [23].

С другой стороны, ряд исследователей продемонстрировали, что сукцинат играет важную роль

в механизмах адаптации к гипоксии [24]. Различают две фазы формирования механизмов адаптации: фаза индукции адаптации и фаза формирования геномзависимых реакций долгосрочной адаптации [24]. Фаза быстрой адаптации к гипоксии связана с активным использованием сукцината как энергетического субстрата, в то время как в фазу долгосрочной адаптации к гипоксии под влиянием транскрипционных факторов (семейство HIF-α) происходит экспрессия ряда ферментов, мембранных транспортёров, регуляторов жизненного цикла митохондрий и других биомолекул [20].

Уровень внутриклеточного лактата является одним важным аспектом, влияющим на реализацию механизмов адаптации к гипоксии. Установлено, что внутриклеточный лактат регулирует гипоксический ответ клетки, стабилизируя HIF-1α, HIF-2α и N-мус нижестоящий регулируемый ген (англ.: *N-myc downstream-regulated gene*, NDRG) 3 посредством ингибирования PHD [25]. Примечательно,

что стабилизация HIF-1 α может происходить в нормоксических условиях, независимо от концентрации кислорода, что принято обозначать псевдогипоксическим состоянием клетки. В этом случае стабилизация HIF-1 α происходит из-за нарушения PHD, дефицита их субстрата α -кетоглутарата или кофакторов — Fe²⁺ и аскорбата [23]. Наконец, повышенная активность деубиквитиназы также может способствовать стабилизации HIF-1 α при нормоксии [26]. При гипоксии или псевдогипоксии сопутствующее увеличение активности HIF-1 α активирует киназу пируватдегидрогеназы (англ.: *pyruvate dehydrogenase kinase*, PDK) 1 и лактатдегидрогеназу A (англ.: *lactate dehydrogenase A*, LDHA), дополнительно направляя метаболизм пирувата в стороны образования лактата [14].

Среди других метаболитов ЦТК, способных опосредовать стабилизации HIF-1 α также отмечается роль 2-гидроксилглутарата, фумарата и пирувата [23]. В связи с этим представляются перспективными исследования роли метаболитов ЦТК и ферментов, участвующих в их метаболизме, чтобы изучить их как возможные биомаркеры и терапевтические мишени в механизмах адаптации гипоксии для клинической практики.

Мишени воздействия HIF-1 α в аспекте патогенеза COVID-19

В различных клетках человека, включая эпителий сосудов, лёгких, почек и кишечника, экспрессируется ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) 2, который играет значимую роль в механизмах вазодилатации [27]. Установлено участие АПФ-2 в качестве рецептора для проникновения в клетку вируса SARS-CoV-2 [8].

Вирусная частица с помощью рецептор-связывающего домена связывается с рецептором АПФ-2 и мембранно-связанной сериновой протеазой (англ.: *transmembrane protease, serine*, TMPRSS) 2 для проникновения вируса в клетку хозяина. АПФ-2 выполняет роль рецептора для SARS-CoV-2 связываясь со *spike*-белком внутренней оболочки вируса, в то время как TMPRSS2 запускает прайминг *spike*-белка [28]. Поэтому SARS-CoV-2 наиболее тропен к клеткам, которые экспрессируют на поверхность клеточной мембраны как АПФ-2, так и TMPRSS2. Активность АПФ-2 может регулироваться через экспрессию мРНК или белка, а также через расщепление клеточной мембраны, которое опосредуется металлопротеиназным доменом (англ.: *a disintegrin and metalloproteinase domain*, ADAM) 17 [29].

К настоящему времени было проведено ряд исследований, направленных на определение роли HIF-1 α в проникновении вируса SARS-CoV-2 в клетки человека [30]. В модели гипоксической лёгочной гипертензии авторами было продемонстрировано, что HIF-1 α способен оказывать ингибирующее действие на проникновение вируса через АПФ-2 через микроРНК let-7b [31]. В исследовании посвящённом механизму резистентности к терапии клеток рака предстательной железы, было установлено, что HIF-1 α подавляет TMPRSS2 [32]. Также было продемонстрировано, что HIF-1 α также способен повышать экспрессию ADAM17, которая отщепляет АПФ-2 от поверхности альвеоцитов, и тем самым препятствует проникновению SARS-CoV-2 в клетку [29]. Таким образом, изменение уровня HIF-1 α может значительно повлиять на восприимчивость организма к инфицированию вирусом SARS-CoV-2 (рис. 2).

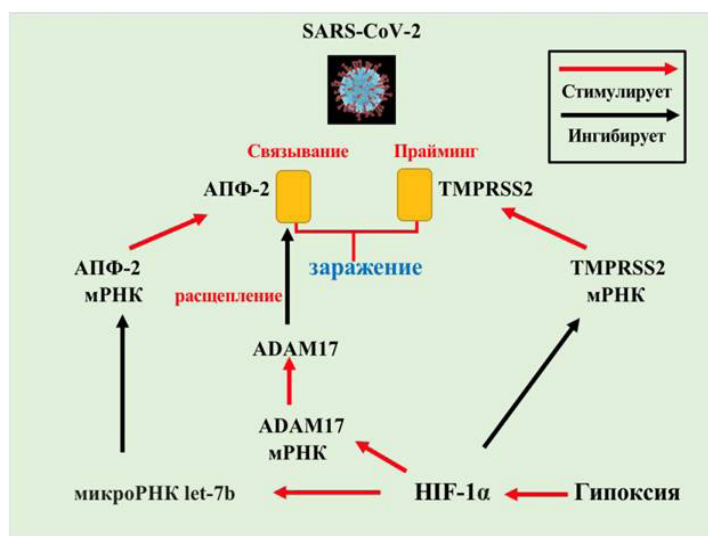


Рис. 2. Процесс активация сигнального пути фактора, индуцированного гипоксией, 1 α , связанный со снижением уровня экспрессии АПФ-2 и TMPRSS2 и повышением уровня активности металлопротеиназы ADAM17.

Примечания: SARS-CoV-2 — severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (коронавирус 2, связанный с тяжелым острым респираторным синдромом), HIF — hypoxia-inducible factor (фактор, индуцированный гипоксией), АПФ — ангиотензин-превращающий фермент, TMPRSS — transmembrane protease, serine (трансмембранная протеаза серина), ADAM — a disintegrin and metalloproteinase domain (металлопротеиназа домен, относящаяся к семейству ADAM), мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота.

В исследовании на клеточных линиях было продемонстрировано, что гипоксия и ингибитор пролилгидроксилазы HIF-1 α (роксасдустат) снижают экспрессию АПФ-2 и ингибируют проникновение и репликацию SARS-CoV-2 в эпителиальных клетках лёгких через HIF-1 α -зависимый путь, что рассматривается авторами как потенциальный терапевтический подход для лечения COVID-19 [33]. Поэтому HIF-1 α имеет большое значение в патогенезе COVID-19 инфекции и требует дальнейшего исследования как потенциальная точка приложения для разработки терапевтических стратегий.

Нарушение HIF-1 α опосредованной адаптации к гипоксии как элемент патогенеза гиперактивации иммунных клеток

Метаболическая гибкость известная как адаптация метаболизма, может реализовываться в зависимости как от доступности питательных веществ, так и от уровня кислорода [34]. Гипоксические условия приводят к образованию АФК, что ведёт за собой повреждение и нарушение функций митохондрий [35]. Многие исследования подтверждают идею, что нарушение регуляции функций митохондрий лежит в основе снижения метаболической гибкости [34]. Примерами заболеваний, где это имеет место, могут быть сахарный диабет 2 типа, ожирение, метаболический синдром, системное воспаление, злокачественные опухоли, что, в свою очередь, связано с метаболическим перепрограммированием клеток иммунной системы [36].

Метаболическая гибкость координирует метаболическое перепрограммирование, которое характеризуется сдвигом энергетического обеспечения от митохондриального окислительного фосфорилирования к аэробному гликолизу с сохранением нормального уровня парциального давления кислорода в крови, этот аэробный гликолиз называется эффектом Варбурга [34–37].

Известно, что в опухолевых клетках сдвиг к гликолитическому фенотипу объясняется действием HIF-1 α и его влиянием на метаболизм глюкозы [38]. В иммунных клетках, например нейтрофилах, сигнализация HIF-1 α также регулирует поглощение глюкозы и потребление кислорода [39]. По мнению ряда авторов, прогрессирование заболевания при COVID-19 инфекции сходно с прогрессированием злокачественной опухоли, и немаловажную роль в этом играет HIF-1 α [40].

Метаболическое перепрограммирование клеток иммунной системы в условиях гипоксии может носить неоднородный характер. Так, S. Rajasundaram, et al. (2018) предполагают, что реализация HIF-1 α опосредованного механизма адаптации к гипоксии способно оказать противовоспалительный эффект посредством активации аденозинового рецептор-зависимого пути [41]. Гипоксические условия способствуют повышенному высвобождению аденозина и реализации

аденозиновой сигнальной системы. Так, аденозиновые рецепторы, связаны с высвобождением ИЛ-10 из моноцитов/макрофагов, а также участвуют в ингибировании пролиферации и секреции фактора некроза опухоли (ФНО) α , интерферона- γ , ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-5. Авторы предполагают, что этот путь может быть спасительным, так как он может защитить воспалённые ткани жизненно важных органов от повреждения гиперактивными иммунными клетками [41].

С другой стороны, S. Galván-Peña, et al. (2014) отмечают, что во время прогрессирования воспаления влияние гипоксических условий становится более заметным [42]. HIF-1 α важен для формирования провоспалительного фенотипа макрофагов M1, поскольку его транскрипционная активность обуславливает метаболическое переключение макрофагов на гликолиз через индукцию экспрессии гликолитических генов и транспортеров глюкозы [42].

Макрофаги, как и нейтрофилы, участвуют в воспалительных процессах, являясь наиболее ранними иммунными клетками, проникающими в воспалительные ткани [42]. Макрофаги, находясь в воспалительном микроокружении, способны проявлять активность в зависимости от преобладающих местных стимулов, либо провоспалительную (M1), либо противовоспалительную (M2). После воздействия местных стимулов макрофаги M1 и M2 высвобождают широкий спектр иммунных медиаторов.

Макрофаги M1 оказывают провоспалительное цитотоксическое действие и продуцируют АФК, цитокины (ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12 и ИЛ-23) и хемокины (англ.: *chemokine ligand 5*, CCL-5; *chemokine (C-X-C motif) ligand 9*, CXCL9; *chemokine (C-X-C motif) ligand 10*, CXCL10; *chemokine (C-X-C motif) ligand 5*, CXCL5) [43]. Макрофаги M2, наоборот, опосредуют противовоспалительные функции (заживление ран, ремоделирование тканей, ангиогенез) и продуцируют VEGF, эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста- β , ИЛ-4, ИЛ-13 и ИЛ-10 [43].

В результате активации сигнального пути HIF-1 α происходит формирование провоспалительного фенотипа макрофагов M1, что в тяжёлых случаях COVID-19 инфекции приводит к чрезмерной продукции провоспалительных цитокинов — феномену цитокинового шторма [40].

К настоящему времени установлено, что цитокиновый шторм в большей степени обуславливает тяжесть течения заболевания у пациентов с инфекцией COVID-19, чем степень поражения лёгких [44]. Цитокиновый шторм является нарушением адекватной продукции цитокинов клетками как врождённого, так и адаптивного иммунитета. Дисрегуляция иммунной системы приводит к сверхинтенсивной активации большего количества лейкоцитов, которые высвобождают воспалительные цитокины, включая ИЛ-1 β и ИЛ-6, что в итоге приводит к полиорганной недостаточности [44]. Цитокиновый профиль напрямую связанный с тяжестью

заболевания COVID-19 инфекции, характеризуется повышением ИЛ-2, ИЛ-7, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, интерферон- γ -индуцибельного белка 10, моноцитарного хемоаттрактантного белка 1, макрофагального воспалительного белка 1 α и ФНО [44].

Кроме того, состояние гипоксии и стабилизации HIF-1 α могут спровоцировать или усилить цитокиновый шторм, т. к. под действием HIF-1 α повышается уровень секреции VEGF [20]. VEGF и VEGF-рецепторы принимают непосредственное участие в процессе миграции циркулирующих воспалительных клеток в ткани и повышении проницаемости сосудов, что связывают с прогрессированием тяжести состояния у пациентов с COVID-19 инфекцией [45].

Также следует добавить, что системная гипоксия при COVID-19 инфекции приводит к нарушению оборота нейтрофилов [3]. Гипоксия способствует снижению апоптоза нейтрофилов через HIF-1 α , ядерный фактор карраб и макрофагальный воспалительный белок 1 α [46]. Вместо естественного клиренса, установлено развитие избыточной внутрисосудистой активации нейтрофилов с последующим нетозом (англ.: *neutrophil extracellular traps*, NETosis) [47]. В результате этого запускается процесс свёртывания крови и повреждения сосудистой стенки с развитием васкулита [47].

Тромбоз в микроциркуляторной системе (мелкие артерии, мелкие вены и капилляры) способен вызвать повреждение жизненно важных органов, что усугубляет состояние пациентов при COVID-19 инфекции [5, 48]. Помимо этого, гипоксия является одним из важных факторов, способствующих развитию коагулопатии [5]. Так, гены, связанные с HIF-1 α опосредованной адаптацией к гипоксии, индуцируют протромботические факторы, такие как ингибитор активатора плазминогена-1 и тканевые факторы, и в то же время происходит активация антитромботических факторов, таких как тромбомодулин, белок S и ингибитор пути тканевого фактора [49]. Исследование сигнального пути HIF-1 α , как биологического маркера адаптации к гипоксии, на активацию различных протромботических и антитромботических факторов у пациентов с COVID-19 инфекцией требует дальнейшего изучения [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Системная гипоксия, сопровождающая все стадии коронавирусной болезни 2019, оказывает существенное влияние на патогенез и исход болезни. Фактор, индуцируемый гипоксией, 1 α позволяет клеткам адаптироваться к неблагоприятным гипоксическим условиям, однако в условиях запредельного раздражения он может превратиться из фактора адаптации в фактор дезадаптации, т. к. его избыточное накопление в клетках врожденной иммунной системы нарушает апоптоз нейтрофилов при остром респираторном дистресс-синдроме и приводит к цитокиновому шторму.

Обобщая данные, можно предполагать, что фактор, индуцируемый гипоксией, 1 α препятствует проникновению вируса SARS-CoV-2 в клетку. Также он проявляет себя главным регулятором провоспалительной активности в месте воспаления в окружении гипоксии. Однако, в условиях нарушенной метаболической гибкости, например, при сахарном диабете, метаболическом синдроме, высокий уровень фактора, индуцируемого гипоксией, 1 α обуславливает избыточный воспалительный ответ со стороны клеток иммунной системы. Высокий уровень фактора, индуцируемого гипоксией, 1 α в клетках в очаге воспаления ассоциирован с повышением продукции факторов ангиогенеза, опосредующих сосудистую проницаемость и процесс капиллярной утечки. Это сопровождается повреждением тканей и органной недостаточностью. В то же время установлено, что фактор, индуцируемый гипоксией, 1 α может опосредовать противовоспалительный эффект благодаря активации аденозинового рецептор-зависимого пути, что рассматривается как возможная защита клеток и органов от повреждения гиперактивными иммунными клетками.

Дальнейшее изучение вклада фактора, индуцируемого гипоксией, 1 α в процессы адаптации организма к гипоксическим условиям и его роли в формировании воспалительного ответа в патогенезе коронавирусной болезни 2019 представляет особую ценность. С определением способов контроля уровня фактора, индуцируемого гипоксией, 1 α связывают перспективы коррекции системного воспалительного ответа у пациентов с коронавирусной болезнью 2019.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Калинин Р. Е., Сучков И. А. — редактирование; Райцев С. Н. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; Звягина В. И. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Бельских Э. С. — сбор и обработка материала, редактирование. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Funding. This article was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Contribution of the authors: R. E. Kalinin, I. A. Suchkov — editing; S. N. Raitsev — study concept and design, data collection and analysis, writing the text; V. I. Zvyagina — study concept and design, editing; E. S. Bel'skikh — data collection and analysis, editing. The authors confirm the correspondence of their authorship to the ICMJE International 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.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. WHO. Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation Report — 1. 21 January 2020 [Internet]. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4. Accessed: 2023 January 31.
2. Phan L.T., Nguyen T.V., Luong Q.C., et al. Importation and Human-to-Human Transmission of a Novel Coronavirus in Vietnam // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382, No. 9. P. 872–874. doi: [10.1056/NEJMc2001272](https://doi.org/10.1056/NEJMc2001272)
3. Serebrovska Z.O., Chong E.Y., Serebrovska T.V., et al. Hypoxia, HIF-1 α , and COVID-19: from pathogenic factors to potential therapeutic targets // *Acta Pharmacol. Sin.* 2020. Vol. 41, No. 12. P. 1539–1546. doi: [10.1038/s41401-020-00554-8](https://doi.org/10.1038/s41401-020-00554-8)
4. Prompetchara E., Ketloy C., Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2020. Vol. 38, No. 1. P. 1–9. doi: [10.12932/AP-200220-0772](https://doi.org/10.12932/AP-200220-0772)
5. Hirota K. Hypoxia-dependent signaling in perioperative and critical care medicine // *J. Anesth.* 2021. Vol. 35, No. 5. P. 741–756. doi: [10.1007/s00540-021-02940-w](https://doi.org/10.1007/s00540-021-02940-w)
6. Semenza G.L. HIF-1 and mechanisms of hypoxia sensing // *Curr. Opin. Cell Biol.* 2001. Vol. 13, No. 2. P. 167–171. doi: [10.1016/s0955-0674\(00\)00194-0](https://doi.org/10.1016/s0955-0674(00)00194-0)
7. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова.* 2014. № 2. С. 133–143.
8. Batah S.S., Fabro A.T. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians // *Respir. Med.* 2021. Vol. 176. P. 106239. doi: [10.1016/j.rmed.2020.106239](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106239)
9. Matthay M.A., Zemans R.L., Zimmerman G.A., et al. Acute respiratory distress syndrome // *Nat. Rev.* 2019. Vol. 5, No. 18. P. 1–22. doi: [10.1038/s41572-019-0069-0](https://doi.org/10.1038/s41572-019-0069-0)
10. Marini J.J., Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress // *JAMA.* 2020. Vol. 323, No. 22. P. 2329–2330. doi: [10.1001/jama.2020.6825](https://doi.org/10.1001/jama.2020.6825)
11. Radovanovic D., Rizzi M., Pini S., et al. Helmet CPAP to Treat Acute Hypoxemic Respiratory Failure in Patients with COVID-19: A Management Strategy Proposal // *J. Clin. Med.* 2020;9(4):1191. doi: [10.3390/jcm9041191](https://doi.org/10.3390/jcm9041191)
12. Yang X., Yu Y., Xu J., et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // *Lancet Resp. Med.* 2020. Vol. 8, No. 5. P. 475–481. doi: [10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
13. Guarnotta V., Ferrigno R., Martino M., et al. Glucocorticoid excess and COVID-19 disease // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2021. Vol. 22, No. 4. P. 703–714. doi: [10.1007/s11154-020-09598-x](https://doi.org/10.1007/s11154-020-09598-x)
14. Prabhakar N.R., Semenza G.L. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2 // *Physiol. Rev.* 2012. Vol. 92, No. 3. P. 967–1003. doi: [10.1152/physrev.00030.2011](https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2011)
15. Ravenna L., Salvatori L., Russo M.A. HIF3 α : the little we know // *FEBS J.* 2016. Vol. 283, No. 6. P. 993–1003. doi: [10.1111/febs.13572](https://doi.org/10.1111/febs.13572)
16. Жукова А.Г., Казичья А.С., Сазонтова Т.Г., и др. Гипоксией индуцируемый фактор (HIF): структура, функции и генетический полиморфизм // *Гигиена и санитария.* 2019. Т. 98, № 7. С. 723–728. doi: [10.18821/0016-9900-2019-98-7-723-728](https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-7-723-728)
17. Diao X., Ye F., Zhang M., et al. Identification of oleoylethanolamide as an endogenous ligand for HIF-3 α // *Nat. Commun.* 2022. Vol. 13, No. 1. P. 2529. doi: [10.1038/s41467-022-30338-z](https://doi.org/10.1038/s41467-022-30338-z)
18. Zeidan E.M., Hossain M.A., El-Daly M., et al. Mitochondrial Regulation of the Hypoxia-Inducible Factor in the Development of Pulmonary Hypertension // *J. Clin. Med.* 2022. Vol. 11, No. 17. P. 5219. doi: [10.3390/jcm11175219](https://doi.org/10.3390/jcm11175219)
19. Urrutia A.A., Aragonés J. HIF Oxygen Sensing Pathways in Lung Biology // *Biomedicines.* 2018. Vol. 6, No. 2. P. 68. doi: [10.3390/biomedicines6020068](https://doi.org/10.3390/biomedicines6020068)
20. Лукьянова Л.Д. Сигнальные механизмы гипоксии. М.; 2019.
21. Tretter L., Patocs A., Chinopoulos C. Succinate, an intermediate in metabolism, signal transduction, ROS, hypoxia, and tumorigenesis // *Biochim. Biophys. Acta.* 2016. Vol. 1857, No. 8. P. 1086–1101. doi: [10.1016/j.bbabi.2016.03.012](https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2016.03.012)
22. Xiao M., Yang H., Xu W., et al. Inhibition of α -KG-dependent histone and DNA demethylases by fumarate and succinate that are accumulated in mutations of FH and SDH tumor suppressors // *Genes Dev.* 2012. Vol. 26, No. 12. P. 1326–1338. doi: [10.1101/gad.191056.112](https://doi.org/10.1101/gad.191056.112)
23. Paredes F., Williams H.C., San Martin A. Metabolic adaptation in hypoxia and cancer // *Cancer Lett.* 2021. Vol. 502. P. 133–142. doi: [10.1016/j.canlet.2020.12.020](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.12.020)
24. Приходько В.А., Селизарова Н.О., Оковитый С.В. Молекулярные механизмы развития гипоксии и адаптации к ней. Часть I // *Архив патологии.* 2021. Т. 83, № 2. С. 52–61. doi: [10.17116/patol20218302152](https://doi.org/10.17116/patol20218302152)
25. Baltazar F., Afonso J., Costa M., et al. Lactate Beyond a Waste Metabolite: Metabolic Affairs and Signaling in Malignancy // *Front. Oncol.* 2020. Vol. 10. P. 231. doi: [10.3389/fonc.2020.00231](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00231)
26. Schober A.S., Berra E. DUBs, New Members in the Hypoxia Signaling club // *Front. Oncol.* 2016. Vol. 6. P. 53. doi: [10.3389/fonc.2016.00053](https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00053)
27. Paz Ocaranza M., Riquelme J.A., García L., et al. Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease // *Nat. Rev. Cardiol.* 2020. Vol. 17, No. 2. P. 116–129. doi: [10.1038/s41569-019-0244-8](https://doi.org/10.1038/s41569-019-0244-8)
28. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor // *Cell.* 2020. Vol. 181, No. 2. P. 271–280.e8. doi: [10.1016/j.cell.2020.02.052](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052)
29. Lian G., Li X., Zhang L., et al. Macrophage metabolic reprogramming aggravates aortic dissection through the HIF1 α -ADAM17 pathway* // *EBioMedicine.* 2019. Vol. 49. P. 291–304. doi: [10.1016/j.ebiom.2019.09.041](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.09.041)
30. Zhang H., Penninger J.M., Li Y., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target // *Intensive Care Med.* 2020. Vol. 46, No. 4. P. 586–590. doi: [10.1007/s00134-020-05985-9](https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9)
31. Zhang R., Su H., Ma X., et al. MiRNA let-7b promotes the development of hypoxic pulmonary hypertension by targeting ACE2 // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2019. Vol. 316, No. 3. P. L547–L557. doi: [10.1152/ajplung.00387.2018](https://doi.org/10.1152/ajplung.00387.2018)
32. Fernandez E.V., Reece K.M., Ley A.M., et al. Dual targeting of the androgen receptor and hypoxia-inducible factor 1 α pathways synergistically inhibits castration-resistant prostate cancer cells // *Mol. Pharmacol.* 2015. Vol. 87, No. 6. P. 1006–1012. doi: [10.1124/mol.114.097477](https://doi.org/10.1124/mol.114.097477)
33. Wing P.A.C., Keeley T.P., Zhuang X., et al. Hypoxic and pharmacological activation of HIF inhibits SARS-CoV-2 infection of lung epithelial cells // *Cell Rep.* 2021. Vol. 35, No. 3. P. 109020. doi: [10.1016/j.celrep.2021.109020](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109020)
34. Olson K.A., Schell J.C., Rutter J., et al. Pyruvate and Metabolic Flexibility: Illuminating a Path Toward Selective Cancer Therapies // *Trends Biochem. Sci.* 2016. Vol. 41, No. 3. P. 219–230. doi: [10.1016/j.tibs.2016.01.002](https://doi.org/10.1016/j.tibs.2016.01.002)

35. Sulkshane P., Ram J., Thakur A., et al. Ubiquitination and receptor-mediated mitophagy converge to eliminate oxidation-damaged mitochondria during hypoxia // *Redox Biol.* 2021. Vol. 45. P. 102047. doi: [10.1016/j.redox.2021.102047](https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102047)
36. Smith R.L., Soeters M.R., Wüst R.C.I., et al. Metabolic Flexibility as an Adaptation to Energy Resources and Requirements in Health and Disease // *Endocr. Rev.* 2018. Vol. 39, No. 4. P. 489–517. doi: [10.1210/er.2017-00211](https://doi.org/10.1210/er.2017-00211)
37. Vaupel P., Schmidberger H., Mayer A. The Warburg effect: essential part of metabolic reprogramming and central contributor to cancer progression // *Int. J. Radiat. Biol.* 2019. Vol. 95, No. 7. P. 912–919. doi: [10.1080/09553002.2019.1589653](https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1589653)
38. Semenza G.L. Regulation of cancer cell metabolism by hypoxia-inducible factor 1 // *Semin. Cancer Biol.* 2009. Vol. 19, No. 1. P. 12–16. doi: [10.1016/j.semcancer.2008.11.009](https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2008.11.009)
39. Walmsley S.R., Chilvers E.R., Thompson A.A., et al. Prolyl hydroxylase 3 (PHD3) is essential for hypoxic regulation of neutrophilic inflammation in humans and mice // *J. Clin. Invest.* 2011. Vol. 121, No. 3. P. 1053–1063. doi: [10.1172/JCI43273](https://doi.org/10.1172/JCI43273)
40. Jahani M., Dokaneheifard S., Mansouri K. Hypoxia: A key feature of COVID-19 launching activation of HIF-1 and cytokine storm // *J. Inflamm. (Lond.)*. 2020. Vol. 17. P. 33. doi: [10.1186/s12950-020-00263-3](https://doi.org/10.1186/s12950-020-00263-3)
41. Rajasundaram S. Adenosine A2A Receptor Signaling in the Immunopathogenesis of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis // *Front. Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 402. doi: [10.3389/fimmu.2018.00402](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00402)
42. Galván-Peña S., O'Neill L.A.J. Metabolic reprogramming in macrophage polarization // *Front. Immunol.* 2014. Vol. 5. P. 420. doi: [10.3389/fimmu.2014.00420](https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00420)
43. Shapouri-Moghaddam A., Mohammadian S., Vazini H., et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease // *J. Cell. Physiol.* 2018. Vol. 233, No. 9. P. 6425–6440. doi: [10.1002/jcp.26429](https://doi.org/10.1002/jcp.26429)
44. Ramasamy S., Subbian S. Critical Determinants of Cytokine Storm and Type I Interferon Response in COVID-19 Pathogenesis // *Clin. Microbiol. Rev.* 2021. Vol. 34, No. 3. P. e00299–20. doi: [10.1128/CMR.00299-20](https://doi.org/10.1128/CMR.00299-20)
45. Shibuya M. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis: A Crucial Target for Anti- and Pro-Angiogenic Therapies // *Genes Cancer*. 2011. Vol. 2, No. 12. P. 1097–1105. doi: [10.1177/1947601911423031](https://doi.org/10.1177/1947601911423031)
46. Walmsley S.R., Print C., Farahi N., et al. Hypoxia-induced neutrophil survival is mediated by HIF-1 α -dependent NF- κ B activity // *J. Exp. Med.* 2005. Vol. 201, No. 1. P. 105–115. doi: [10.1084/jem.20040624](https://doi.org/10.1084/jem.20040624)
47. Juss J.K., House D., Amour A., et al. Acute Respiratory Distress Syndrome Neutrophils Have a Distinct Phenotype and Are Resistant to Phosphoinositide 3-Kinase Inhibition // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016. Vol. 194, No. 8. P. 961–973. doi: [10.1164/rccm.201509-18180C](https://doi.org/10.1164/rccm.201509-18180C)
48. Любавин А.В., Котляров С.Н. Особенности течения острого коронарного синдрома у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2022. Т. 10, № 1. С. 101–112. doi: [10.23888/HMJ2022101101-112](https://doi.org/10.23888/HMJ2022101101-112)
49. Chauhan A., Kaur R., Chakraborti P., et al. 'Silent Hypoxemia' Leads to Vicious Cycle of Infection, Coagulopathy and Cytokine Storm in COVID-19: Can Prophylactic Oxygen Therapy Prevent It? // *Indian J. Clin. Biochem.* 2021. Vol. 36, No. 4. P. 468–472. doi: [10.1007/s12291-021-00967-0](https://doi.org/10.1007/s12291-021-00967-0)

REFERENCES

1. WHO. Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation Report — 1. 21 January 2020 [Internet]. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4. Accessed: 2023 January 31.
2. Phan LT, Nguyen TV, Luong QC, et al. Importation and Human-to-Human Transmission of a Novel Coronavirus in Vietnam. *N Engl J Med.* 2020;382(9):872–4. doi: [10.1056/NEJMc2001272](https://doi.org/10.1056/NEJMc2001272)
3. Serebrovska ZO, Chong EY, Serebrovska TV, et al. Hypoxia, HIF-1 α , and COVID-19: from pathogenic factors to potential therapeutic targets. *Acta Pharmacol Sin.* 2020;41(12):1539–46. doi: [10.1038/s41401-020-00554-8](https://doi.org/10.1038/s41401-020-00554-8)
4. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020;38(1):1–9. doi: [10.12932/AP-200220-0772](https://doi.org/10.12932/AP-200220-0772)
5. Hirota K. Hypoxia-dependent signaling in perioperative and critical care medicine. *J Anesth.* 2021;35(5):741–56. doi: [10.1007/s00540-021-02940-w](https://doi.org/10.1007/s00540-021-02940-w)
6. Semenza GL. HIF-1 and mechanisms of hypoxia sensing. *Curr Opin Cell Biol.* 2001;13(2):167–71. doi: [10.1016/S0955-0674\(00\)00194-0](https://doi.org/10.1016/S0955-0674(00)00194-0)
7. Levchenkova OS, Novikov VE. Inducers of the regulatory factor to hypoxia adaptation. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2014;(2):133–43. (In Russ).
8. Batah SS, Fabro AT. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. *Respir Med.* 2021;176:106239. doi: [10.1016/j.rmed.2020.106239](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106239)
9. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev.* 2019;5(18):1–22. doi: [10.1038/s41572-019-0069-0](https://doi.org/10.1038/s41572-019-0069-0)
10. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA.* 2020;323(22):2329–30. doi: [10.1001/jama.2020.6825](https://doi.org/10.1001/jama.2020.6825)
11. Radovanovic D, Rizzi M, Pini S, et al. Helmet CPAP to Treat Acute Hypoxemic Respiratory Failure in Patients with COVID-19: A Management Strategy Proposal. *J Clin Med.* 2020;9(4):1191. doi: [10.3390/jcm9041191](https://doi.org/10.3390/jcm9041191)
12. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475–81. doi: [10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
13. Guarnotta V, Ferrigno R, Martino M, et al. Glucocorticoid excess and COVID-19 disease. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(4):703–14. doi: [10.1007/s11154-020-09598-x](https://doi.org/10.1007/s11154-020-09598-x)
14. Prabhakar NR, Semenza GL. Adaptive and maladaptive cardio-respiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. *Physiol Rev.* 2012;92(3):967–1003. doi: [10.1152/physrev.00030.2011](https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2011)
15. Ravenna L, Salvatori L, Russo MA. HIF3 α : the little we know. *FEBS J.* 2016;283(6):993–1003. doi: [10.1111/febs.13572](https://doi.org/10.1111/febs.13572)
16. Zhukova AG, Kazitskaya AS, Sazontova TG, et al. Hypoxia-inducible factor (HIF): structure, function, and genetic polymorphism. *Hygiene and Sanitation, Russian Journal.* 2019;98(7):723–8. (In Russ). doi:

10.18821/0016-9900-2019-98-7-723-728

17. Diao X, Ye F, Zhang M, et al. Identification of oleylethanolamide as an endogenous ligand for HIF-3α. *Nat Commun.* 2022;13(1):2529. doi: [10.1038/s41467-022-30338-z](https://doi.org/10.1038/s41467-022-30338-z)
18. Zeidan EM, Hossain MA, El-Daly M, et al. Mitochondrial Regulation of the Hypoxia-Inducible Factor in the Development of Pulmonary Hypertension. *J Clin Med.* 2022;11(17):5219. doi: [10.3390/jcm11175219](https://doi.org/10.3390/jcm11175219)
19. Urrutia AA, Aragonés J. HIF Oxygen Sensing Pathways in Lung Biology. *Biomedicines.* 2018;6(2):68. doi: [10.3390/biomedicines6020068](https://doi.org/10.3390/biomedicines6020068)
20. Luk'yanova LD. *Signal'nyye mekhanizmy gipoksii.* Moscow; 2019. (In Russ).
21. Tretter L, Patocs A, Chinopoulos C. Succinate, an intermediate in metabolism, signal transduction, ROS, hypoxia, and tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1857(8):1086–101. doi: [10.1016/j.bbabi.2016.03.012](https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2016.03.012)
22. Xiao M, Yang H, Xu W, et al. Inhibition of α-KG-dependent histone and DNA demethylases by fumarate and succinate that are accumulated in mutations of FH and SDH tumor suppressors. *Genes Dev.* 2012;26(12):1326–38. doi: [10.1101/gad.191056.112](https://doi.org/10.1101/gad.191056.112)
23. Paredes F, Williams HC, San Martin A. Metabolic adaptation in hypoxia and cancer. *Cancer Lett.* 2021;502:133–42. doi: [10.1016/j.canlet.2020.12.020](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.12.020)
24. Prikhodko VA, Selizarova NO, Okovityi SV. Molecular mechanisms for hypoxia development and adaptation to it. Part I. *Arkhiv Patologii.* 2021;83(2):52–61. (In Russ). doi: [10.17116/patol20218302152](https://doi.org/10.17116/patol20218302152)
25. Baltazar F, Afonso J, Costa M, et al. Lactate Beyond a Waste Metabolite: Metabolic Affairs and Signaling in Malignancy. *Front Oncol.* 2020;10:231. doi: [10.3389/fonc.2020.00231](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00231)
26. Schober AS, Berra E. DUBs, New Members in the Hypoxia Signaling club. *Front Oncol.* 2016;6:53. doi: [10.3389/fonc.2016.00053](https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00053)
27. Paz Ocaranza M, Riquelme JA, García L, et al. Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(2):116–29. doi: [10.1038/s41569-019-0244-8](https://doi.org/10.1038/s41569-019-0244-8)
28. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–80.e8. doi: [10.1016/j.cell.2020.02.052](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052)
29. Lian G, Li X, Zhang L, et al. Macrophage metabolic reprogramming aggravates aortic dissection through the HIF1α-ADAM17 pathway*. *EBioMedicine.* 2019;49:291–304. doi: [10.1016/j.ebiom.2019.09.041](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.09.041)
30. Zhang H, Penninger JM, Li Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586–90. doi: [10.1007/s00134-020-05985-9](https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9)
31. Zhang R, Su H, Ma X, et al. MiRNA let-7b promotes the development of hypoxic pulmonary hypertension by targeting ACE2. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2019;316(3):L547–57. doi: [10.1152/ajplung.00387.2018](https://doi.org/10.1152/ajplung.00387.2018)
32. Fernandez EV, Reece KM, Ley AM, et al. Dual targeting of the androgen receptor and hypoxia-inducible factor 1α pathways synergistically inhibits castration-resistant prostate cancer cells. *Mol Pharmacol.* 2015;87(6):1006–12. doi: [10.1124/mol.114.097477](https://doi.org/10.1124/mol.114.097477)
33. Wing PAC, Keeley TP, Zhuang X, et al. Hypoxic and pharmacological activation of HIF inhibits SARS-CoV-2 infection of lung epithelial cells. *Cell Rep.* 2021;35(3):109020. doi: [10.1016/j.celrep.2021.109020](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109020)
34. Olson KA, Schell JC, Rutter J, et al. Pyruvate and Metabolic Flexibility: Illuminating a Path Toward Selective Cancer Therapies. *Trends Biochem Sci.* 2016;41(3):219–30. doi: [10.1016/j.tibs.2016.01.002](https://doi.org/10.1016/j.tibs.2016.01.002)
35. Sulkshane P, Ram J, Thakur A, et al. Ubiquitination and receptor-mediated mitophagy converge to eliminate oxidation-damaged mitochondria during hypoxia. *Redox Biol.* 2021;45:102047. doi: [10.1016/j.redox.2021.102047](https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102047)
36. Smith RL, Soeters MR, Wüst RCI, et al. Metabolic Flexibility as an Adaptation to Energy Resources and Requirements in Health and Disease. *Endocr Rev.* 2018;39(4):489–517. doi: [10.1210/er.2017-00211](https://doi.org/10.1210/er.2017-00211)
37. Vaupel P, Schmidberger H, Mayer A. The Warburg effect: essential part of metabolic reprogramming and central contributor to cancer progression. *Int J Radiat Biol.* 2019;95(7):912–9. doi: [10.1080/09553002.2019.1589653](https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1589653)
38. Semenza GL. Regulation of cancer cell metabolism by hypoxia-inducible factor 1. *Semin Cancer Biol.* 2009;19(1):12–6. doi: [10.1016/j.semcancer.2008.11.009](https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2008.11.009)
39. Walmsley SR, Chilvers ER, Thompson AA, et al. Prolyl hydroxylase 3 (PHD3) is essential for hypoxic regulation of neutrophilic inflammation in humans and mice. *J Clin Invest.* 2011;121(3):1053–63. doi: [10.1172/JCI43273](https://doi.org/10.1172/JCI43273)
40. Jahani M, Dokaneheifard S, Mansouri K. Hypoxia: A key feature of COVID-19 launching activation of HIF-1 and cytokine storm. *J Inflamm (Lond).* 2020;17:33. doi: [10.1186/s12950-020-00263-3](https://doi.org/10.1186/s12950-020-00263-3)
41. Rajasundaram S. Adenosine A2A Receptor Signaling in the Immunopathogenesis of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Front Immunol.* 2018;9:402. doi: [10.3389/fimmu.2018.00402](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00402)
42. Galván-Peña S, O'Neill LAJ. Metabolic reprogramming in macrophage polarization. *Front Immunol.* 2014;5:420. doi: [10.3389/fimmu.2014.00420](https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00420)
43. Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol.* 2018;233(9):6425–40. doi: [10.1002/jcp.26429](https://doi.org/10.1002/jcp.26429)
44. Ramasamy S, Subbian S. Critical Determinants of Cytokine Storm and Type I Interferon Response in COVID-19 Pathogenesis. *Clin Microbiol Rev.* 2021;34(3):e00299–20. doi: [10.1128/CMR.00299-20](https://doi.org/10.1128/CMR.00299-20)
45. Shibuya M. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis: A Crucial Target for Anti- and Pro-Angiogenic Therapies. *Genes Cancer.* 2011;2(12):1097–105. doi: [10.1177/1947601911423031](https://doi.org/10.1177/1947601911423031)
46. Walmsley SR, Print C, Farahi N, et al. Hypoxia-induced neutrophil survival is mediated by HIF-1α-dependent NF-κappaB activity. *J Exp Med.* 2005;201(1):105–15. doi: [10.1084/jem.20040624](https://doi.org/10.1084/jem.20040624)
47. Juss JK, House D, Amour A, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome Neutrophils Have a Distinct Phenotype and Are Resistant to Phosphoinositide 3-Kinase Inhibition. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(8):961–73. doi: [10.1164/rccm.201509-1818OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201509-1818OC)
48. Lyubavin AV, Kotlyarov SN. Peculiarities of the Course of Acute Coronary Syndrome in Patients with New Coronavirus Infection. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium).* 2022;10(1):101–12. (In Russ). doi: [10.23888/HMJ2022101101-112](https://doi.org/10.23888/HMJ2022101101-112)
49. Chauhan A, Kaur R, Chakraborti P, et al. 'Silent Hypoxemia' Leads to Vicious Cycle of Infection, Coagulopathy and Cytokine Storm in COVID-19: Can Prophylactic Oxygen Therapy Prevent It? *Indian J Clin Biochem.* 2021;36(4):468–72. doi: [10.1007/s12291-021-00967-0](https://doi.org/10.1007/s12291-021-00967-0)

ОБ АВТОРАХ

Калинин Роман Евгеньевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>;
eLibrary SPIN: 5009-2318; e-mail: kalinin-re@yandex.ru

Сучков Игорь Александрович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>;
eLibrary SPIN: 6473-8662; e-mail: suchkov_med@mail.ru

***Райцев Сергей Николаевич**;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6892-1768>;
eLibrary SPIN: 3922-6472; e-mail: raitsevsergei@yandex.ru

Звягина Валентина Ивановна, к.б.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2800-5789>;
eLibrary SPIN: 7553-8641; e-mail: vizvyagina@yandex.ru

Бельских Эдуард Сергеевич, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1803-0542>;
eLibrary SPIN: 9350-9360; e-mail: ed.bels@yandex.ru

AUTHOR'S INFO

Roman E. Kalinin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>;
eLibrary SPIN: 5009-2318; e-mail: kalinin-re@yandex.ru

Igor' A. Suchkov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>;
eLibrary SPIN: 6473-8662; e-mail: suchkov_med@mail.ru

***Sergey N. Raitsev**;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6892-1768>;
eLibrary SPIN: 3922-6472; e-mail: raitsevsergei@yandex.ru

Valentina I. Zvyagina, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2800-5789>;
eLibrary SPIN: 7553-8641; e-mail: vizvyagina@yandex.ru

Eduard S. Bel'skikh, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1803-0542>;
eLibrary SPIN: 9350-9360; e-mail: ed.bels@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author