

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco409527>

Внутриклеточный уровень HIF-1 α — информативный показатель отложенного влияния COVID-19 на метаболизм лимфоцитов периферической крови

О.В. Зубаткина, Л.К. Добродеева, С.Д. Круглов

Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лавёрова, Архангельск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Инфекция COVID-19 вызывает метаболические изменения, которые играют решающую роль как в репликации SARS-CoV-2, так и в регуляции иммунного ответа. HIF-1 α — один из эффекторов пути передачи сигнала PI3K/Akt/mTOR — способствует перепрограммированию метаболизма через усиление аэробного гликолиза.

Цель. Установить информативность внутриклеточного уровня HIF-1 α как показателя изменений метаболизма лимфоцитов периферической крови после перенесённой инфекции COVID-19.

Материал и методы. Обследовано 59 волонтеров, из них 38 человек не имели в анамнезе COVID-19 и 21 — перенесли заболевание за 2–8 мес до начала обследования. В сыворотке крови устанавливали наличие антител класса IgG к SARS-CoV-2. В цельной крови измеряли абсолютное содержание лимфоцитов, в лизате лимфоцитов определяли концентрацию HIF-1 α методом иммуноферментного анализа. Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета программного обеспечения IBM SPSS v. 26. Вычисляли средние значения (M), стандартное отклонение (SD). Нормальность распределения оценивали по критерию Колмогорова–Смирнова, для сравнения средних использовали t-критерий Стьюдента, уровень статистической значимости принимали равным $p < 0,05$. Проводили ROC-анализ с построением характеристической кривой для классификатора HIF-1 α .

Результаты. Установлено, что содержание HIF-1 α в лимфоцитах периферической крови у переболевших инфекцией COVID-19 по сравнению с неболевшими статистически значимо ниже и остаётся таковым на протяжении 5 мес после заболевания. Модель с классификатором HIF-1 α имеет высокую прогностическую силу в отношении вероятности изменений метаболизма лимфоцитов после перенесённой инфекции COVID-19. Оптимальному порогу отсека соответствует внутриклеточное содержание HIF-1 α , равное 1,25 нг/10⁶ кл.

Заключение. Внутриклеточный уровень HIF-1 α можно использовать для оценки вероятности отложенного влияния COVID-19 на метаболизм лимфоцитов периферической крови и мониторинга метаболических изменений.

Ключевые слова: гипоксией индуцируемый фактор 1 α ; лимфоциты; SARS-CoV-2; иммунометаболизм.

Как цитировать:

Зубаткина О.В., Добродеева Л.К., Круглов С.Д. Внутриклеточный уровень HIF-1 α — информативный показатель отложенного влияния COVID-19 на метаболизм лимфоцитов периферической крови // Экология человека. 2023. Т. 30, № 4. С. 313–320. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco409527>

Рукопись получена: 11.05.2023

Рукопись одобрена: 19.06.2023

Опубликована online: 28.07.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco409527>

Intracellular level of HIF-1 α as an indicator of the delayed impact of COVID-19 on peripheral blood lymphocytes metabolism

Olga V. Zubatkina, Lilia K. Dobrodeeva, Sergey D. Kruglov

Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, Arkhangelsk, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: COVID-19 infection triggers metabolic alterations that are crucial for both the replication of SARS-CoV-2 and the regulation of the immune response. HIF-1 α , which is one of the effectors in the PI3K/Akt/mTOR signal transmission pathway, promotes the reprogramming of metabolism by enhancing aerobic glycolysis.

AIM: To assess whether the intracellular level of HIF-1 α can reflect changes in the metabolism of peripheral blood lymphocytes after a COVID-19 infection.

MATERIAL AND METHODS: The sample consisted of 59 volunteers. Thirty eight of them had no history of COVID-19 while 21 reported having COVID-19 infection 2–8 months prior to the study. Serum concentrations of IgG antibodies to SARS-CoV-2 were assessed in both groups. Absolute content of lymphocytes was measured in whole blood, and the concentration of HIF-1 α was determined in the lymphocyte lysate by enzyme immunoassay. All data were analyzed using IBM SPSS software (v. 26). Means and standard deviations were calculated for all numeric variables. Normality of the distributions were assessed using Kolmogorov–Smirnov test. Differences between the groups were studied by unpaired Student's t-tests. The differences at $p < 0.05$ were considered statistically significant. Receiver operative characteristic curve was constructed to assess the prognostic value of HIF-1 α .

RESULTS: Volunteers with a history of COVID-19 infection had significantly lower concentrations of HIF-1 α in peripheral blood lymphocytes compared to their counterparts with no history of COVID-19. Intracellular concentration of HIF-1 α was significantly associated with the likelihood of changes in lymphocyte metabolism. HIF-1 α concentration of 1.25 ng/10⁶ cells was the most optimal cut-off value.

CONCLUSION: The intracellular level of HIF-1 α can serve as an indicator of the potential delayed impact of COVID-19 on the metabolic activity of peripheral lymphocytes. Our research findings hold significant value in monitoring and assessing metabolic alterations in individuals recovering from COVID-19.

Keywords: hypoxia-induced factor 1 α ; lymphocytes; SARS-CoV-2; immunometabolism.

To cite this article:

Zubatkina OV, Dobrodeeva LK, Kruglov SD. Intracellular level of HIF-1 α as an indicator of the delayed impact of COVID-19 on peripheral blood lymphocytes metabolism. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2023;30(4):313–320. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco409527>

Received: 11.05.2023

Accepted: 19.06.2023

Published online: 28.07.2023

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19) представляет собой глобальную чрезвычайную ситуацию в области общественного здравоохранения [1]. Инфекция COVID-19 характеризуется различными последствиями со стороны иммунной защиты, включая иммунную дисфункцию и цитокиновый шторм [2]. Часто после перенесённой инфекции развивается постострый COVID-синдром, который сопровождается одышкой, повышенной утомляемостью, когнитивными, цереброваскулярными и другими нарушениями, сохраняющимися длительное время [3].

Связанный с тяжёлым острым респираторным синдромом коронавирус 2-го типа (SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), как и все вирусы, нуждается в вирус-образующих элементах для своей репликации, что реализуется за счёт перестройки метаболизма клеток хозяина [4]. В эксперименте на инфицированных SARS-CoV-2 клетках линии Hu7 установлено [5], что в ответ на внедрение вируса происходит дизрегуляция белков и эффекторных молекул PI3K/Akt/mTOR/HIF-1-сигналинга — основного пути перепрограммирования клеточного метаболизма. Были замечены кумулятивные изменения экспрессии Akt (протеинкиназа B) и mTOR (механистическая мишень рапамицина) и, несмотря на то что SARS-CoV-2 способствовал активации эффекторов пути Akt-mTOR, наблюдалось подавление индуцируемого гипоксией фактора 1 α (HIF-1 α , hypoxia-inducible factor 1 α) как на уровне белка, так и на уровне транскрипта [5].

В лимфоцитах HIF-1 α выполняет ряд важных функций, участвуя как в адаптации клеток к снижению содержанию кислорода, так и в дифференцировке эффекторных CD4⁺-клеток, в контроле баланса Th17/Treg, проявлении цитотоксического действия CD8⁺-лимфоцитов [6, 7]. Метаболическое перепрограммирование лимфоцитов при COVID-19, с учётом тесной связи между метаболизмом и иммунным ответом [8, 9], имеет решающее значение в проявлении нарушений иммунной защиты. Дизрегуляция путей метаболизма инфицированных SARS-CoV-2 клеток в настоящее время активно изучается [5, 10]. В связи с этим путь Akt/mTOR/HIF-1 и эффектор передачи сигнала HIF-1 α представляют значительный интерес как в исследовании метаболических изменений, так и в реализации новых стратегий лечения с использованием таргетной терапии.

Цель. Установить информативность внутриклеточного уровня HIF-1 α как показателя изменений метаболизма лимфоцитов периферической крови после перенесённой инфекции COVID-19.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 59 жителей Архангельской области (средний возраст — 41 (11,7) год), давших

добровольное информированное согласие на участие в обследовании, которое проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» (2013). На момент обследования волонтеры не имели симптомов острых заболеваний или обострений хронических болезней в течение месяца до момента обследования, а также не были вакцинированы от COVID-19.

У обследуемых утром натощак проводили отбор венозной крови из локтевой вены. В отобранных образцах цельной крови измеряли абсолютное содержание лимфоцитов на автоматическом гематологическом анализаторе Medonic M20 (Boule Medical AB, Швеция), далее из образца выделяли лимфоцитарную взвесь в градиенте плотности фиколл-верографин. В полученной взвеси измеряли концентрацию клеток, после чего взвесь лизировали. Лизис лимфоцитов осуществляли с использованием лизирующего раствора (Cloud-Clone, США). В лизате определяли концентрацию HIF-1 α методом твёрдофазного иммуноферментного анализа на автоматическом ИФА-анализаторе EVOLIS (Bio-Rad, Франция/США) с применением наборов компании Cloud-Clone (США). В сыворотке крови на момент проведения обследования определяли наличие антител класса IgG к SARS-CoV-2 с использованием тест-системы («Вектор-Бест», Россия) для качественного определения IgG к SARS-CoV-2, результаты считывали на планшетном ридере Bio-Rad 680 (Bio-Rad, США).

Обследованные были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе перенесённой инфекции COVID-19. 21 человек составили группу, в которой у каждого в анамнезе имелся диагноз COVID-19, ранее установленный на основании выявления ПНК SARS-CoV-2 в мазке из ротоглотки методом полимеразной цепной реакции и дополнительно подтверждённый наличием в образце крови IgG к SARS-CoV-2 на момент проведения обследования. Степень тяжести состояния в период заболевания оценивалась как средняя у 3 человек, лёгкая — у 11 человек, у 7 обследуемых заболевание протекало бессимптомно. Интервал времени от постановки диагноза до момента обследования составил от 2 до 8 мес. Критерии включения в контрольную группу ($n=38$): отсутствие в анамнезе диагноза «COVID-19» и отрицательный результат анализа на наличие IgG к SARS-CoV-2 в сыворотке крови.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета программного обеспечения IBM SPSS v. 26. Для проверки данных на нормальность распределения использовали критерий Колмогорова–Смирнова. При условии нормального распределения вычисляли среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), сравнение средних значений проводили с помощью t -критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки качества

классификатора (HIF-1 α) и прогностической силы модели применяли ROC-анализ (receiver operator characteristic) с построением характеристической кривой. Рассчитывали численный показатель площади под ROC-кривой (area under curve, AUC), вычисляли чувствительность (sensitivity, Se) — долю истинно положительных случаев, специфичность (specificity, Sp) — долю истинно отрицательных случаев, определяли оптимальный порог отсечения (optimal cut-off value), соответствующий значению классификатора с наиболее сбалансированными Se и Sp.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средняя концентрация HIF-1 α в лимфоцитах периферической крови в группе перенёсших COVID-19 обследованных — 1,04 (0,291) нг/10⁶ кл., что статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой, где концентрация HIF-1 α в среднем была 1,64 (0,736) нг/10⁶ кл. ($p=0,001$), абсолютное содержание лимфоцитов у них также различалось и равнялось 2,27 (0,647)·10⁹ кл./л и 1,94 (0,548)·10⁹ кл./л соответственно, $p=0,044$.

Чтобы выяснить, как длительно сохраняется эффект снижения внутриклеточного уровня HIF-1 α , группу обследованных, перенёсших COVID-19, разделили в зависимости от времени, прошедшего после заболевания, на 2 подгруппы относительно медианного значения, равного 4 мес (Q1=3, Q3=5). У лиц из подгруппы 1 ($n=11$) это время в среднем составило 2,9 (0,67) мес, у лиц из подгруппы 2 ($n=10$) оно было равно 5,2 (1,33) мес, $p=0,0001$. Средняя концентрация HIF-1 α статистически значимо различалась и равнялась 0,99 (0,274) нг/10⁶ кл. и 1,37 (0,567) нг/10⁶ кл., $p=0,0410$ — в подгруппах 1 и 2 соответственно. По сравнению с группой контроля уровень HIF-1 α в подгруппе 1 был статистически значимо ($p < 0,0001$) ниже, в то время как в подгруппе 2 статистическая значимость различий терялась ($p=0,0713$), хотя содержание HIF-1 α всё ещё оставалось низким. Результаты отражены на рис. 1, на котором видно, что лишь по прошествии пяти месяцев после перенесённой инфекции COVID-19 (подгруппа 2) уровень HIF-1 α в лимфоцитах периферической крови возрастает, приближаясь к значениям контрольной группы.

Информативность HIF-1 α в качестве классификатора для определения наличия или отсутствия отложенного влияния инфекции COVID-19 на метаболизм лимфоцитов периферической крови была оценена при помощи ROC-анализа. Предполагалось, что статистическая значимость прогноза увеличивается с уменьшением значения классификатора. Построенная ROC-кривая (рис. 2) имела следующие характеристики: площадь под кривой AUC=0,81, 95% доверительный интервал: 0,70–0,92, $p < 0,0001$. Значение AUC, лежащее в пределах 0,8–0,9, характеризует качество модели как очень хорошее согласно экспертной шкале оценки [11], следовательно, можно говорить

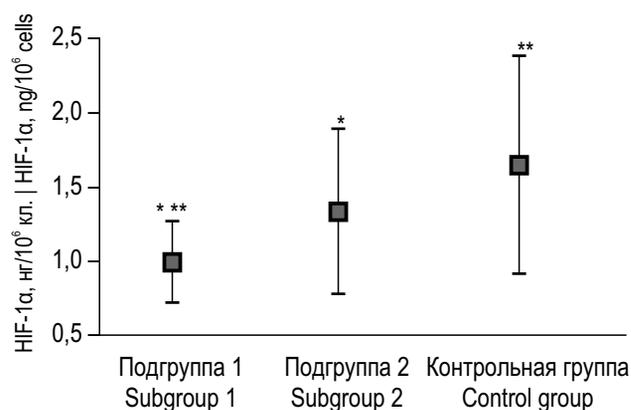


Рис. 1. Внутриклеточное содержание HIF-1 α (нг/10⁶ кл.) в подгруппах, различающихся по прошедшему после инфекции COVID-19 времени, и группе контроля; M \pm SD: * различия статистически значимы между подгруппой 1 и подгруппой 2; ** различия статистически значимы между подгруппой 1 и контрольной группой.

Fig. 1. Intracellular concentration of HIF-1 α (ng/10⁶ cells) across subgroups by the time elapsed after COVID-19 infection and in the control group (M \pm SD): * differences are statistically significant between subgroup 1 and subgroup 2; ** differences are statistically significant between subgroup 1 and control group.

о высокой прогностической силе модели. Оптимальным порогом отсечения было выбрано значение 1,25, для которого чувствительность и специфичность составили 76,2 и 70,3% соответственно. Полученный результат позволяет предполагать, что при внутриклеточном уровне HIF-1 α ниже порогового значения (1,25 нг/10⁶ кл.) вероятность наличия изменений метаболизма лимфоцитов после инфекции COVID-19 достаточно высока.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лимфоциты изначально не рассматривались в качестве мишеней для SARS-CoV-2 из-за отсутствия рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2, через взаимодействие с которым, как было установлено, вирус проникает в клетку хозяина [12]. Однако последние исследования выявили, что представленные на мембране T-клеток рецепторы, экспрессия которых значительно повышается в ответ на клеточную активацию, такие как трансмембранный гликопротеин CD147 и рецептор тирозинкиназы AXL, могут способствовать проникновению SARS-CoV-2 в клетки [13, 14]. Как и многие вирусы, SARS-CoV-2, внедряясь в клетку хозяина, реализует программу перестройки внутриклеточного метаболизма, направленную на увеличение и перехватывание потоков синтезов нуклеотидов, липидов, аминокислот и других строительных блоков для создания собственных копий вирусных частиц [4]. Основным путём изменения метаболизма при COVID-19 служит сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR [10]. Комплекс 1 mTOR (mTORC1) является эссенциальным для регуляции перестройки метаболизма

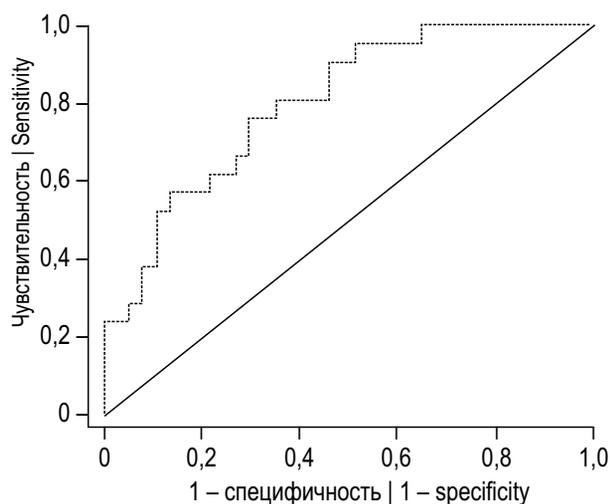


Рис. 2. ROC-кривая для классификатора HIF-1 α .
Fig. 2. ROC curve for HIF-1 α concentration.

T-клеток. После заражения SARS-CoV-2 повышение сигнальной активности пути PI3K/AKT/mTOR способствует mTORC1-стимуляции трансляции белков через S6K (киназу рибосомального белка S6) и eIF-4E (эукариотический фактор инициации трансляции 4E) [15]. При COVID-19 также имеет место гиперактивация кинуренинового пути метаболизма триптофана (IDO-Kyn), которая сопровождается развитием иммуносупрессивных эффектов и может замедлить выведение SARS-CoV-2 [16]. В то же время COVID-19 приводит к острому истощению аминокислоты аргинина, что в значительной степени связано с дефектами T-клеток [17]. Через S6K повышение экспрессии ферментов ацетил-коэнзима карбоксилазы и синтазы жирных кислот COVID-19 способствует активации биосинтеза жирных кислот, а через SREBP1 (стерол-регуляторный элемент-связывающий белок 1) происходит усиление их метаболизма [18]. mTORC1 также повышает интенсивность аэробного гликолиза и глутаминолиза, ремоделирует митохондриальный метаболизм [19]. Высокие уровни метаболитов (пирувата, лактата) и ферментов (пируваткиназы, лактатдегидрогеназы) гликолиза, выявленные с помощью метаболомного и протеомного анализа [20, 21], указывают на повышенный метаболизм глюкозы при COVID-19. Сверхактивный метаболизм глутамина при инфекции COVID-19 является результатом растущей потребности в синтезе пуриновых оснований, что имеет решающее значение для поддержки репликации SARS-CoV-2 [22]. При T-клеточной активации mTORC1 увеличивает экспрессию транскрипционного фактора с-Мус, который необходим для пролиферации и дифференцировки T-клеток [23]. Дополнительно через повышение экспрессии HIF-1 α mTORC1 поддерживает высокую интенсивность аэробного гликолиза [24]. HIF-1 α способствует дифференцировке CD4⁺-клеток в Th17, которые преимущественно используют гликолиз, и подавляет их дифференцировку в Treg, для которых основным путём наработки АТФ является окислительное

фосфорилирование [6]. Кроме того, HIF-1 α осуществляет контроль баланса Th17/Treg благодаря активации ключевого фактора дифференцировки Th17 ROR γ t и угнетения транскрипционного фактора Foxp3, специфичного для клеток Treg [7]. HIF-1 α также способствует повышению выживаемости клеток Th17 за счёт контроля передачи сигналов Notch и увеличения экспрессии антиапоптотических генов [25]. Отсутствие или снижение концентрации HIF-1 α ведёт к сбою в работе иммунной защиты и развитию тяжёлого воспаления, опосредованного стимуляцией аутофагии [26].

Метаболические изменения оказывают существенное влияние на функции иммунокомпетентных клеток, перепрограммирование их метаболизма при COVID-19 обуславливает производство достаточного количества субстратов и энергии для репликации вируса [27]. В то же время вызванное SARS-CoV-2 повышение гликолитической активности не сопровождается увеличением экспрессии HIF-1 α , что было продемонстрировано на клеточной линии Huh7, когда инфицированные SARS-CoV-2 клетки имели значительно более низкий уровень белка HIF-1 α и mPHK HIF-1 α , чем неинфицированные [5]. Механизм этого явления пока не вполне ясен. Здесь могут быть задействованы как подавление транскрипции и инициации трансляции, так и механизмы посттрансляционного уровня, связанные с регуляцией стабильности HIF-1 α , такие как зависящий от кислорода путь гидроксирования и последующего убиквитирования с протеасомной деградацией и независимый от кислородных условий контроль транслокации в ядро, формирования димера HIF-1 α β и трансактивации [28]. Можно также предположить, что при COVID-19 повышение гликолитической активности в большей мере связано с транскрипционным фактором с-Мус, который не только стимулирует экспрессию вовлечённых в гликолиз генов и способствует глутаминолизу, но и координирует эти метаболические пути с синтезом липидов, аминокислот и нуклеотидов [29]. Индукция с-Мус-зависимых программ имеет решающее значение для модуляции генерирования эффекторных T-клеток [23], поскольку именно этот фактор, а не HIF-1 α , отвечает за скорость клеточного деления в процессе T-клеточной пролиферации [30]. В то же время после перехода T-клеток в активное состояние экспрессия с-Мус не поддерживается постоянно [23]. Однако, поскольку активность с-Мус через перепрограммирование метаболизма создаёт условия для репликации вируса, можно предположить, что в инфицированных SARS-CoV-2 клетках экспрессия с-Мус способна поддерживаться более длительно.

Полученные в нашем исследовании результаты показали, что концентрация HIF-1 α в лимфоцитах периферической крови была статистически значимо ниже у обследованных, перенёсших инфекцию COVID-19, по сравнению с неболевшими. Кроме того, она оставалась низкой на протяжении пяти месяцев после заболевания. Проведённый ROC-анализ позволил установить, что модель с использованием HIF-1 α в качестве классификатора

имеет высокую прогностическую силу. Внутриклеточная концентрация HIF-1 α ниже 1,25 нг/10⁶ кл. (порог отсечения) позволяет верифицировать отложенное влияние COVID-19 на метаболизм лимфоцитов периферической крови с большой долей вероятности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метаболические изменения при COVID-19 играют критическую роль как для репликации самого вируса, так и для регуляции иммунного ответа. Как показывают накопленные за последнее время данные, в перспективе COVID-19 может рассматриваться как заболевание, при котором через перепрограммирование метаболизма создаются условия для возможности персистенции вируса.

SARS-CoV-2 вызывает дисрегуляцию вовлечённых в пути передачи сигнала эффекторных молекул, влияя на активность белков и ферментов тех или иных метаболических процессов (через изменение экспрессии генов и/или переключение активности). Одним из эффекторов сигналинга Akt/mTOR является HIF-1 α . Изменение его содержания в клетке косвенно отражает факт метаболического перепрограммирования. Воздействие COVID-19 может проявляться, как установлено в данном исследовании, длительным (до 5 мес) снижением концентрации HIF-1 α в лимфоцитах. Модель с использованием классификатора HIF-1 α имеет высокую прогностическую силу, что позволяет с большой долей вероятности установить отложенное влияние COVID-19 на метаболизм лимфоцитов периферической крови.

Представляет интерес проведение будущих исследований, связанных с изучением HIF-1 α и других эффекторов внутриклеточных путей передачи сигнала в качестве прогностических биомаркёров изменений метаболизма и мониторинга отложенного влияния COVID-19 на клетку хозяина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Sharma A., Ahmad Farouk I., Lal S.K. COVID-19: a review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention // *Viruses*. 2021. Vol. 13, N 2. P. 202. doi: 10.3390/v13020202
- Asselah T., Durantel D., Pasmant E., et al. COVID-19: discovery, diagnostics and drug development // *J Hepatol*. 2021. Vol. 74, N 1. P. 168–184. doi: 10.1016/j.jhep.2020.09.031
- Almas T., Malik J., Alsubai A.K., et al. Post-acute COVID-19 syndrome and its prolonged effects: an updated systematic review // *Ann Med Surg (Lond)*. 2022. Vol. 80. P. 103995. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103995
- Mayer K.A., Stöckl J., Zlabinger G.J., et al. Hijacking the supplies: metabolism as a novel facet of virus-host interaction // *Front Immunol*. 2019. Vol. 10. P. 1533. doi: 10.3389/fimmu.2019.01533
- Appelberg S., Gupta S., Svensson Akusjärvi S., et al. Dysregulation in Akt/mTOR/HIF-1 signaling identified by proteo-transcriptomics of SARS-CoV-2 infected cells // *Emerg Microbes Infect*. 2020. Vol. 9, N 1. P. 1748–1760. doi: 10.1080/22221751.2020.1799723
- Tao J.H., Barbi J., Pan F. Hypoxia-inducible factors in T lymphocyte differentiation and function. A review in the theme: cellular responses to hypoxia // *Am J Physiol Cell Physiol*. 2015. Vol. 309, N 9. P. C580–C589. doi: 10.1152/ajpcell.00204.2015
- Dang E.V., Barbi J., Yang H.Y., et al. Control of T(H)17/T(reg) balance by hypoxia-inducible factor 1 // *Cell*. 2011. Vol. 146, N 5. P. 772–784. doi: 10.1016/j.cell.2011.07.033
- Loftus R.M., Finlay D.K. Immunometabolism: cellular metabolism turns immune regulator // *J Biol Chem*. 2016. Vol. 291, N 1. P. 1–10. doi: 10.1074/jbc.R115.693903
- Saravia J., Raynor J.L., Chapman N.M., et al. Signaling networks in immunometabolism // *Cell Res*. 2020. Vol. 30, N 4. P. 328–342. doi: 10.1038/s41422-020-0301-1
- Fattahi S., Khalifehzadeh-Esfahani Z., Mohammad-Rezaei M., et al. PI3K/Akt/mTOR pathway: a potential target for anti-SARS-

ДОПОЛНИТЕЛЬНО / ADDITIONAL INFORMATION

Вклад авторов: О.В. Зубаткина внесла существенный вклад в концепцию, анализ и интерпретацию данных, подготовила окончательный вариант статьи; Л.К. Добродеева внесла существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, окончательно утвердила присланную в редакцию рукопись; С.Д. Круглов участвовал в получении, анализе данных, подготовке первого варианта статьи, проводил статистическую обработку результатов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution: O.V. Zubatkina contributed to the study concept, data analysis and data interpretation, and finalized the manuscript. L.K. Dobrodeeva significantly contributed to the study concept and design, and approved the final version of the paper. S.D. Kruglov drafted the manuscript, participated in data collection and data analysis. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Финансирование исследования. Исследование выполнено на базе лаборатории экологической иммунологии института природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН в рамках научно-исследовательской работы регистрационный № НИОКТР 122011300377-5.

Funding sources. The study was carried out on the basis of the Laboratory of Ecological Immunology of the Institute of Natural Adaptations of the Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences as part of the research work, registration No. R&D 122011300377-5.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

- CoV-2 therapy // *Immunol Res*. 2022. Vol. 70, N 3. P. 269–275. doi: 10.1007/s12026-022-09268-x
11. Корнеев А.А., Рязанцев С.В., Вяземская Е.Э. Вычисление и интерпретация показателей информативности диагностических медицинских технологий // *Медицинский совет*. 2019. № 20. С. 41–47. doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-45-51
 12. Shen X.R., Geng R., Li Q., et al. ACE2-independent infection of T lymphocytes by SARS-CoV-2 // *Signal Transduct Target Ther*. 2022. Vol. 7, N 1. P. 83. doi: 10.1038/s41392-022-00919-x
 13. Helal M.A., Shouman S., Abdelwaly A., et al. Molecular basis of the potential interaction of SARS-CoV-2 spike protein to CD147 in COVID-19 associated-lymphopenia // *J Biomol Struct Dyn*. 2022. Vol. 40, N 3. P. 1109–1119. doi: 10.1080/07391102.2020.1822208
 14. Wang S., Qiu Z., Hou Y., et al. AXL is a candidate receptor for SARS-CoV-2 that promotes infection of pulmonary and bronchial epithelial cells // *Cell Res*. 2021. Vol. 31, N 2. P. 126–140. doi: 10.1038/s41422-020-00460-y
 15. So L., Lee J., Palafox M., et al. The 4E-BP-eIF4E axis promotes rapamycin-sensitive growth and proliferation in lymphocytes // *Sci Signal*. 2016. Vol. 9, N 430. P. ra57. doi: 10.1126/scisignal.aad8463
 16. Lionetto L., Ulivieri M., Capi M., et al. Increased kynurenine-to-tryptophan ratio in the serum of patients infected with SARS-CoV2: an observational cohort study // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021. Vol. 1867, N 3. P. 166042. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.166042
 17. Rees C.A., Rostad C.A., Mantus G., et al. Altered amino acid profile in patients with SARS-CoV-2 infection // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021. Vol. 118, N 25. P. e2101708118. doi: 10.1073/pnas.2101708118
 18. Tanner J.E., Alfieri C. The fatty acid lipid metabolism nexus in COVID-19 // *Viruses*. 2021. Vol. 13, N 1. P. 90. doi: 10.3390/v13010090
 19. Chapman N.M., Boothby M.R., Chi H. Metabolic coordination of T cell quiescence and activation // *Nat Rev Immunol*. 2020. Vol. 20, N 1. P. 55–70. doi: 10.1038/s41577-019-0203-y
 20. Jia H., Liu C., Li D., et al. Metabolomic analyses reveals new stage-specific features of the COVID-19 // *Eur Respir J*. 2021. Vol. 59, N 2. P. 2100284. doi: 10.1183/13993003.00284-2021
 21. Bojkova D., Klann K., Koch B., et al. Proteomics of SARS-CoV-2-infected host cells reveals therapy targets // *Nature*. 2020. Vol. 583, N 7816. P. 469–472. doi: 10.1038/s41586-020-2332-7
 22. Bharadwaj S., Singh M., Kirtipal N., et al. SARS-CoV-2 and glutamine: SARS-CoV-2 triggered pathogenesis metabolic reprogramming of glutamine in host cells // *Front Mol Biosci*. 2020. Vol. 7. P. 627842. doi: 10.3389/fmolb.2020.627842
 23. Wang R., Dillon C.P., Shi L.Z., et al. The transcription factor Myc controls metabolic reprogramming upon T lymphocyte activation // *Immunity*. 2011. Vol. 35, N 6. P. 871–882. doi: 10.1016/j.immuni.2011.09.021
 24. Kierans S.J., Taylor C.T. Regulation of glycolysis by the hypoxia-inducible factor (HIF): implications for cellular physiology // *J Physiol*. 2021. Vol. 599, N 1. P. 23–37. doi: 10.1113/JP280572
 25. Coutaz M., Hurrell B.P., Auderset F., et al. Notch regulates Th17 differentiation and controls trafficking of IL-17 and metabolic regulators within Th17 cells in a context-dependent manner // *Sci Rep*. 2016. Vol. 6. P. 39117. doi: 10.1038/srep39117
 26. Zhao C., Chen J., Cheng L., et al. Deficiency of HIF-1 α enhances influenza A virus replication by promoting autophagy in alveolar type II epithelial cells // *Emerg Microbes Infect*. 2020. Vol. 9, N 1. P. 691–706. doi: 10.1080/22221751.2020.1742585
 27. Shen T., Wang T. Metabolic reprogramming in COVID-19 // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, N 21. P. 11475. doi: 10.3390/ijms222111475
 28. Koyasu S., Kobayashi M., Goto Y., et al. Regulatory mechanisms of hypoxia-inducible factor 1 activity: two decades of knowledge // *Cancer Sci*. 2018. Vol. 109, N 3. P. 560–571. doi: 10.1111/cas.13483
 29. Man K., Kallies A. Synchronizing transcriptional control of T cell metabolism and function // *Nat Rev Immunol*. 2015. Vol. 15, N 9. P. 574–584. doi: 10.1038/nri3874
 30. Gnanaprakasam J.N.R., Sherman J.W., Wang R. MYC and HIF in shaping immune response and immune metabolism // *Cytokine Growth Factor Rev*. 2017. Vol. 35. P. 63–67. doi: 10.1016/j.cytogfr.2017.03.004

REFERENCES

1. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: a review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. *Viruses*. 2021;13(2):202. doi: 10.3390/v13020202
2. Asselah T, Durantel D, Pasmant E, et al. COVID-19: discovery, diagnostics and drug development. *J Hepatol*. 2021;74(1):168–184. doi: 10.1016/j.jhep.2020.09.031
3. Almas T, Malik J, Alsubai AK, et al. Post-acute COVID-19 syndrome and its prolonged effects: an updated systematic review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;80:103995. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103995
4. Mayer KA, Stöckl J, Zlabinger GJ, et al. Hijacking the supplies: metabolism as a novel facet of virus-host interaction. *Front Immunol*. 2019;10:1533. doi: 10.3389/fimmu.2019.01533
5. Appelberg S, Gupta S, Svensson Akusjärvi S, et al. Dysregulation in Akt/mTOR/HIF-1 signaling identified by proteo-transcriptomics of SARS-CoV-2 infected cells. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):1748–1760. doi: 10.1080/22221751.2020.1799723
6. Tao JH, Barbi J, Pan F. Hypoxia-inducible factors in T lymphocyte differentiation and function. A review in the theme: cellular responses to hypoxia. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2015;309(9):C580–C589. doi: 10.1152/ajpcell.00204.2015
7. Dang EV, Barbi J, Yang HY, et al. Control of T(H)17/T(reg) balance by hypoxia-inducible factor 1. *Cell*. 2011;146(5):772–784. doi: 10.1016/j.cell.2011.07.033
8. Loftus RM, Finlay DK. Immunometabolism: cellular metabolism turns immune regulator. *J Biol Chem*. 2016;291(1):1–10. doi: 10.1074/jbc.R115.693903
9. Saravia J, Raynor JL, Chapman NM, et al. Signaling networks in immunometabolism. *Cell Res*. 2020;30(4):328–342. doi: 10.1038/s41422-020-0301-1
10. Fattahi S, Khalifehzadeh-Esfahani Z, Mohammad-Rezaei M, et al. PI3K/Akt/mTOR pathway: a potential target for anti-SARS-CoV-2 therapy. *Immunol Res*. 2022;70(3):269–275. doi: 10.1007/s12026-022-09268-x

11. Korneenkov AA, Ryazantsev SV, Vyazemskaya EE. Calculation and interpretation of indicators of informativeness of diagnostic medical technologies. *Medical Council*. 2019;20:41–47. (In Russ). doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-45-51
12. Shen XR, Geng R, Li Q, et al. ACE2-independent infection of T lymphocytes by SARS-CoV-2. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):83. doi: 10.1038/s41392-022-00919-x
13. Helal MA, Shouman S, Abdelwaly A, et al. Molecular basis of the potential interaction of SARS-CoV-2 spike protein to CD147 in COVID-19 associated-lymphopenia. *J Biomol Struct Dyn*. 2022;40(3):1109–1119. doi: 10.1080/07391102.2020.1822208
14. Wang S, Qiu Z, Hou Y, et al. AXL is a candidate receptor for SARS-CoV-2 that promotes infection of pulmonary and bronchial epithelial cells. *Cell Res*. 2021;31(2):126–140. doi: 10.1038/s41422-020-00460-y
15. So L, Lee J, Palafox M, et al. The 4E-BP-eIF4E axis promotes rapamycin-sensitive growth and proliferation in lymphocytes. *Sci Signal*. 2016;9(430):ra57. doi: 10.1126/scisignal.aad8463
16. Lionetto L, Ulivieri M, Capi M, et al. Increased kynurenine-to-tryptophan ratio in the serum of patients infected with SARS-CoV2: an observational cohort study. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021;1867(3):166042. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.166042
17. Rees CA, Rostad CA, Mantus G, et al. Altered amino acid profile in patients with SARS-CoV-2 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(25):e2101708118. doi: 10.1073/pnas.2101708118
18. Tanner JE, Alfieri C. The fatty acid lipid metabolism nexus in COVID-19. *Viruses*. 2021;13(1):90. doi: 10.3390/v13010090
19. Chapman NM, Boothby MR, Chi H. Metabolic coordination of T cell quiescence and activation. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(1):55–70. doi: 10.1038/s41577-019-0203-y
20. Jia H, Liu C, Li D, et al. Metabolomic analyses reveals new stage-specific features of the COVID-19. *Eur Respir J*. 2021;59(2):2100284. doi: 10.1183/13993003.00284-2021
21. Bojkova D, Klann K, Koch B, et al. Proteomics of SARS-CoV-2-infected host cells reveals therapy targets. *Nature*. 2020;583(7816):469–472. doi: 10.1038/s41586-020-2332-7
22. Bharadwaj S, Singh M, Kirtipal N, et al. SARS-CoV-2 and glutamine: SARS-CoV-2 triggered pathogenesis metabolic reprogramming of glutamine in host cells. *Front Mol Biosci*. 2020;7:627842. doi: 10.3389/fmolb.2020.627842
23. Wang R, Dillon CP, Shi LZ, et al. The transcription factor Myc controls metabolic reprogramming upon T lymphocyte activation. *Immunity*. 2011;35(6):871–882. doi: 10.1016/j.immuni.2011.09.021
24. Kierans SJ, Taylor CT. Regulation of glycolysis by the hypoxia-inducible factor (HIF): implications for cellular physiology. *J Physiol*. 2021;599(1):23–37. doi: 10.1113/JP280572
25. Coutaz M, Hurrell BP, Auderset F, et al. Notch regulates Th17 differentiation and controls trafficking of IL-17 and metabolic regulators within Th17 cells in a context-dependent manner. *Sci Rep*. 2016;6:39117. doi: 10.1038/srep39117
26. Zhao C, Chen J, Cheng L, et al. Deficiency of HIF-1 α enhances influenza A virus replication by promoting autophagy in alveolar type II epithelial cells. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):691–706. doi: 10.1080/22221751.2020.1742585
27. Shen T, Wang T. Metabolic reprogramming in COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11475. doi: 10.3390/ijms222111475
28. Koyasu S, Kobayashi M, Goto Y, et al. Regulatory mechanisms of hypoxia-inducible factor 1 activity: two decades of knowledge. *Cancer Science*. 2018;109(3):560–571. doi: 10.1111/cas.13483
29. Man K, Kallies A. Synchronizing transcriptional control of T cell metabolism and function. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(9):574–584. doi: 10.1038/nri3874
30. Gnanaprakasam JNR., Sherman JW, Wang R. MYC and HIF in shaping immune response and immune metabolism. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2017;35:63–67. doi: 10.1016/j.cytogfr.2017.03.004

ОБ АВТОРАХ

* **Зубаткина Ольга Владимировна**, д.б.н., профессор, старший научный сотрудник;
адрес: Россия, 163000, Архангельск, проспект Ломоносова, д. 249;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5039-2220>;
eLibrary SPIN: 1581-5178;
e-mail: ozbiochem@gmail.com

Добродеева Лилия Константиновна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5080-6502>;
eLibrary SPIN: 4518-6925;
e-mail: dobrodeevalk@mail.ru

Круглов Сергей Дмитриевич;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4085-409X>;
eLibrary SPIN: 2532-9912;
e-mail: stees67@yandex.ru

AUTHORS' INFO

* **Olga V. Zubatkina**, Dr. Sci. (Biol.), professor, senior research associate;
address: 249 Lomonosova avenue, 163000 Arhangel'sk, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5039-2220>;
eLibrary SPIN: 1581-5178;
e-mail: ozbiochem@gmail.com

Lilia K. Dobrodeeva, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5080-6502>;
eLibrary SPIN: 4518-6925;
e-mail: dobrodeevalk@mail.ru

Sergey D. Kruglov;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4085-409X>;
eLibrary SPIN: 2532-9912;
e-mail: stees67@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author