

УРОВЕНЬ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ РЕГУЛЯТОРОВ МЕТАБОЛИЗМА ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ЖИТЕЛЕЙ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА РОССИИ

© 2021 г. О. В. Зубаткина, Л. К. Добродеева, А. В. Самодова, С. Д. Круглов

ФГБУН Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н. П. Лавёрова
Уральского отделения Российской академии наук, г. Архангельск

Введение: Интенсивность метаболизма весьма значима для судьбы Т-лимфоцитов. Доминирование отдельных метаболических процессов, контролируемое механизмами клеточного сигналинга, влияет на дифференциацию, пролиферацию, функциональную активность, фенотипическую стабильность Т-клеток. Позитивным регулятором гликолиза служит гипоксией индуцируемый фактор 1 (HIF-1), который может быть активирован кислороднезависимым путем через активатор транскрипции STAT3. Сиртуин 3 (SIRT3) контролирует активность митохондриальных процессов.

Цель: Определить изменение содержания регуляторов метаболизма (HIF-1 α , SIRT3) и уровня антигенов дифференциации лимфоцитов периферической крови у практически здоровых северян.

Методы: Обследованы 28 волонтеров, жителей Архангельской области (16 женщин и 12 мужчин 23–60 лет), у которых определялись общее количество лимфоцитов в периферической крови с проведением CD-типирования лимфоцитов (CD4⁺, CD8⁺, CD10⁺, CD71⁺) методом непрямой иммунопероксидазной реакции, содержание HIF-1 α и SIRT3 в лизате лимфоцитов с помощью иммуноферментного анализа. При статистической обработке данных использовали кластерный анализ с применением метода «К средних» для выделения двух групп, которые статистически значимо различались по всем определяемым показателям.

Результаты: Установлено, что в группе с более высоким по сравнению с другой ($p < 0,0001$) общим количеством лимфоцитов и CD4⁺, CD8⁺, CD10⁺, CD71⁺ клеток значение HIF-1 α /SIRT3 было значительно (в 4,5 раза) выше, что отражает преимущественно гликолитическую направленность клеточного метаболизма.

Заключение: Важным для развития Т-клеток является изменение соотношения уровней сигнальных молекул, регулирующих пути гликолиза и митохондриального метаболизма. Изучение сигнальных механизмов позволит детализировать анализ исследования Т-клеточного звена иммунитета, проводить поиск мишеней и осуществлять молекулярно-таргетное воздействие, направленное на нивелирование иммунных нарушений через коррекцию метаболизма.

Ключевые слова: Т-клетки, сиртуин 3, гипоксией индуцируемый фактор 1 α , иммунометаболизм

CONCENTRATIONS OF PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES INTRACELLULAR METABOLIC REGULATORS IN RESIDENTS OF THE EUROPEAN NORTH OF RUSSIA

O. V. Zubatkina, L. K. Dobrodeeva, A. V. Samodova, S. D. Kruglov

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences.
Archangelsk, Russia

Introduction: Metabolic processes controlled by cellular signaling mechanisms influence differentiation, proliferation, functional activity, and phenotypic stability of T cells. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) is a positive regulator of glycolysis. HIF-1 can be activated by an oxygen-independent pathway through the transcriptional activator STAT3. Sirtuin-3 (SIRT3) regulates the activity of the mitochondrial processes.

Aim: To determine the change in the content of metabolic regulators (HIF-1 α , SIRT3) and the level of differentiation antigens of peripheral blood lymphocytes in practically healthy northerners.

Methods: The sample consisted of 16 female and 12 male healthy volunteer residents of the Arkhangelsk region aged 23-60 years. The following parameters were measured: the total number of lymphocytes in the peripheral blood, the amount of CD4⁺, CD8⁺, CD10⁺, CD71⁺ cells by an indirect immunoperoxidase method, the content of HIF-1 α and SIRT3 in lymphocyte lysate by an enzyme immunoassay. Cluster analysis of the data using "K means" method was performed to identify groups which are significantly different for all included parameters.

Results: The ratio HIF-1 α /SIRT3 in the group of individuals with the higher total number of lymphocytes and CD4⁺, CD8⁺, CD10⁺, CD71⁺ subtypes was 4.5 times as high as in the other groups. These findings suggest the predominance of glycolysis in cellular metabolism.

Conclusion: The change in the ratio of mitochondrial metabolism and the levels of signaling molecules regulating the glycolysis pathways is important for the development of T cells. The study of signaling mechanisms allows to analyze in detail the T cell link of immunity, to search for targets and to carry out molecular-targeted effects aimed at levelling immune disorders through the correction of metabolism.

Key words: T cell, sirtuin 3, hypoxia-inducible factor 1 α , immunometabolism

Библиографическая ссылка:

Зубаткина О. В., Добродеева Л. К., Самодова А. В., Круглов С. Д. Уровень внутриклеточных регуляторов метаболизма лимфоцитов периферической крови у жителей Европейского Севера России // Экология человека. 2021. № 9. С. 43–47.

For citing:

Zubatkina O. V., Dobrodeeva L. K., Samodova A. V., Kruglov S. D. Concentrations of Peripheral Blood Lymphocytes Intracellular Metabolic Regulators in Residents of the European North of Russia. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2021, 9, pp. 43-47.

Введение

Клеточный метаболизм координирует Т-клеточную активацию, дифференциацию, функции и в конечном итоге Т-клеточно-опосредованный иммунный ответ [1, 2]. Данная концепция получила название «иммунометаболизм», связывая две различные физиологические системы: иммунитет и метаболизм [15, 22]. Находящиеся в покое наивные Т-клетки имеют метаболизм преимущественно катаболической направленности, используя главным образом глюкозу, жирные кислоты и аминокислоты в качестве «топливных» молекул для генерации АТФ в митохондриях по пути окислительного фосфорилирования (ОХРНОС) [8]. После активации Т-клеток инициируется их дифференциация и пролиферация, повышается относительно покоя интенсивность анаболических процессов, для обеспечения которых активно привлекается гликолиз (эффект Варбурга), способствуя не только быстрой продукции АТФ, но и поставляя метаболиты для биосинтезов жирных кислот, нуклеотидов, аминокислот [2, 18]. Интересно, что для удовлетворения многократно возросших энергетических и пластических потребностей в активированных Т-клетках происходит кооперация гликолиза и путей митохондриального метаболизма [27], чему способствует хорошо отлаженная работа механизмов их регуляции. Одним из ключевых регуляторов функционирования митохондрий служит сиртуин 3 (SIRT3), который влияет на проницаемость митохондриальной мембраны, защиту от повреждающего действия активных форм кислорода, работу цикла трикарбоновых кислот (ТСА) и цепи переноса электронов (ЕТС) [9]. Другой участник метаболического сигналинга гипоксией индуцируемый фактор 1 (HIF-1) увеличивает экспрессию генов вовлеченных в гликолиз белков: ключевых ферментов и мембранных транспортеров глюкозы [23]; повышает интенсивность гликолитического потока через регуляцию активности лактатдегидрогеназы А (LDHA), киназы пируват дегидрогеназы 1 (PDK1) [10] и монокарбоксилатного транспортера 4 (MCT4) [28], стимулируя как превращение пирувата в лактат, так и удаление лактата из клеток. И гликолиз, и митохондриальные процессы оказывают влияние на дифференциацию, фенотипическую стабильность и дальнейшую судьбу Т-клеточных субпопуляций [1, 5, 18]. Роль метаболических сенсорных молекул, сигнальных путей и механизмов их взаимодействия в настоящее время активно изучается как в физиологическом, так и патофизиологическом аспектах.

Целью исследования было определить изменение содержания регуляторов метаболизма (HIF-1 α , SIRT3) и уровня антигенов дифференциации лимфоцитов периферической крови у практически здоровых северян.

Методы

Все исследования проводились с согласия волонтеров и в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об

этических принципах проведения медицинских исследований (2000). В обследовании приняли участие 28 человек, жителей Архангельской области (16 женщин и 12 мужчин в возрасте от 23 до 60 лет). У волонтеров забиралась венозная кровь утром натощак. Комплекс проводимого исследования включал выделение лимфоцитарной фракции крови, в которой определялись содержание дифференцировочных антигенов (CD) и концентрации HIF-1 α и SIRT3 в лимфоцитах.

CD-типирование лимфоцитов (CD4⁺, CD8⁺, CD10⁺, CD71⁺) проводили методом непрямой иммунопероксидазной реакции (реактивы ООО «Сорбент», Россия). Концентрации HIF-1 α и SIRT3 определяли в клеточном лизате лимфоцитов с помощью иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе «Evolis» фирмы «Bio-RAD» (Германия).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась в программе «Statistica 10.0» («StatSoft», США). В модуле многомерный разведочный анализ использовали метод «К средних» для кластеризации данных. В модуле описательные статистики вычисляли средние значения (M), стандартное отклонение (SD), для проверки данных на нормальность распределения использовали критерий нормальности Колмогорова – Смирнова и Лиллиефорса. При распределении, близком к нормальному, для сравнения результатов вычисляли Т-критерий Стьюдента, различия считали значимыми при $p < 0,05$.

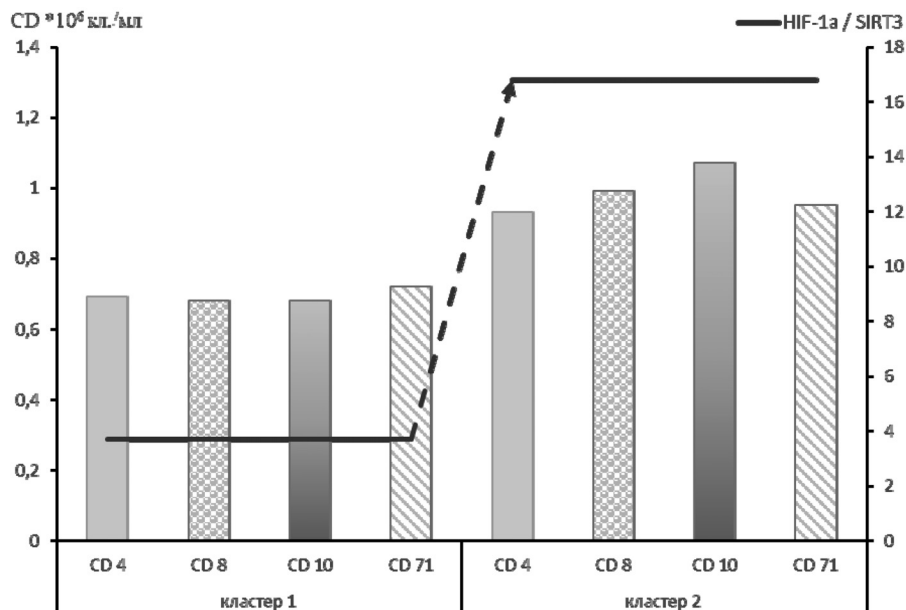
Результаты

По результатам кластерного анализа методом «К средних» были выделены две группы из числа обследуемых, статистически значимо различающиеся по всем определяемым показателям (таблица).

**Значения определяемых показателей
в выделенных кластерным анализом группах**

Показатель	Кластер 1 (n = 19) M (SD)	Кластер 2 (n = 9) M (SD)	Уровень значимости P
Лимфоциты, $\times 10^6$ кл/мл	1,81 (0,373)	2,63 (0,312)	<0,0001
CD4, $\times 10^6$ кл/мл	0,69 (0,234)	0,93 (0,232)	0,0217
CD8, $\times 10^6$ кл/мл	0,68 (0,206)	0,99 (0,203)	0,0010
CD10, $\times 10^6$ кл/мл	0,68 (0,188)	1,07 (0,278)	0,0002
CD71, $\times 10^6$ кл/мл	0,72 (0,263)	0,95 (0,269)	0,0435
HIF-1 α , нг/10 ⁶ кл	1,34 (0,426)	1,01 (0,347)	0,0407
SIRT3, нг/10 ⁶ кл	0,36 (0,321)	0,06 (0,034)	0,0118

Как видно из данных таблицы, в группе кластера 2 содержание фенотипов клеток, имеющих высокий уровень метаболической активности (хелперные CD4⁺ клетки, цитотоксические CD8⁺ клетки, активированные CD71⁺ клетки с рецептором к трансферрину, готовые к пролиферации CD10⁺ клетки), было статистически значимо выше по сравнению с группой первого кластера. Уровень внутриклеточных регуляторов HIF-1 α и SIRT3 в лимфоцитах у группы кластера 2 в абсолютных значениях был ниже, в



Содержание фенотипов (CD) лимфоцитов и изменение соотношения уровней сигнальных молекул (HIF-1α/SIRT3) в группах кластеров

то же время отношение HIF-1α к SIRT3 в 4,5 раза было выше, чем в группе кластера 1 (равнялось 16,8 и 3,7 соответственно), что свидетельствует о повышенной гликолитической активности клеток. Различие в соотношении уровней регуляторов HIF-1α/SIRT3 и изменение количества субпопуляций Т-клеток в группах кластеров отобразено на комбинированной диаграмме (рисунок).

Обсуждение результатов

Функциональная активность, фенотипическая стабильность и выживаемость лимфоцитов во многом определяются изменениями в их метаболизме и регулируются клеточным сигналингом, транскрипцией генов, синтезом белков [2]. При дифференциации из наивных CD4⁺ предшественников формируются субпопуляции эффекторных и регуляторных клеток (Th1, Th2, Th17 и iTreg), которые характеризуются своими особенностями в реализации определенных транскрипционных программ, направленных на выполнение специализированных функций. Так, Th1 клетки продуцируют интерферон-γ и под контролем транскрипционного фактора T-bet запускают клеточно-опосредованный иммунный ответ [25, 30]. Th2 клетки продуцируют интерлейкин-4 (IL-4), фактор транскрипции GATA3 является регулятором Th2-ассоциированной генной экспрессии [30]. Для Th17 клеток характерна активация транскрипционного фактора RORγt и подавление фактора Foxp3 [21], что происходит за счет активации STAT3 под действием IL-6, IL-21 или IL-23, способствуя экспрессии Th17-специфичных цитокинов IL-17 и IL-22 [30]. Кроме того, STAT3-зависимая индукция приводит к активации транскрипционного фактора HIF-1, критичного для Th17 дифференциации CD4⁺ клеток [26]. При снижении или отсутствии HIF-1 повышается экспрессия транскрипционного фактора Foxp3 (анта-

гониста фактора RORγt) и происходит дифференциация в сторону регуляторных iTreg клеток с высокой активностью митохондриального метаболизма [16]. Это определяет важную роль HIF-1 в установлении баланса между Th17 и iTreg клетками [4]. Фактор HIF-1 участвует также и в метаболической перестройке активированных CD8⁺ клеток, способствует экспрессии генов, кодирующих цитолитические белки (гранзимы, перфорин), и развитию CD8⁺ клеток с высокой цитотоксической активностью [7].

Клетки иммунной системы находятся в условиях различного микроокружения, и любые сигналы, приводящие к активации киназ MAPK/ERK, PI3K/Akt/mTOR и транскрипционных факторов NF-κB, AP-1, c-Myc, в разной мере способны активировать HIF-1 неканоническим, кислороднезависимым путем [20, 22]. Ингибиторы пролилгидроксилаз и активные формы кислорода (ROS) тоже могут активировать и стабилизировать HIF-1 [6]. Активация HIF-1 (независимо от способа) сопряжена с переходом клетки на гликолитический тип метаболизма, что характерно для эффекторных Th1, Th2, Th17, CD8⁺ Т-лимфоцитов [26].

HIF-1 увеличивает гликолитическую активность через повышение экспрессии генов транспортеров глюкозы (GLUT1 и GLUT3), многих участвующих в гликолизе ферментов (гексокиназа 2, фосфофрукто-2-киназа, альдолаза А, енолаза 1) [23]; повышает скорость гликолитического потока через стимулирование перехода пирувата в лактат (LDHA) и выхода лактата из клеток (MCT4) [28]. HIF-1 обуславливает изменения и в митохондриальном метаболизме [27], который играет свою немаловажную роль в Т-клеточной пролиферации. В частности, HIF-сигналинг препятствует митохондриальному окислению пирувата и жирных кислот, подавляя образование ацетил-СоА, необхо-

димого для эффективной работы ТСА. Этому способствует HIF-стимулированная экспрессия негативного регулятора пируват дегидрогеназы PDK1 [10], супрессия транскрипционного ко-активатора рецептора гамма, активируемого пролифераторами пероксисом (PGC-1a) [11], карнитинового переносчика жирных кислот внутрь митохондрий CPT1 [14]. Также HIF-1 повышено регулирует продукцию микроРНК miR-210, которая подавляет экспрессию протеинового железо-серного кластера ISCU [3], являющегося компонентом белков, вовлеченных в энергетический метаболизм, включая фермент ТСА аконитазу и комплекс IV ЕТС [3], что негативно влияет на работу ЕТС и снижает эффективность ОХРНОС. В то же время HIF-сигналинг стимулирует анаплеротическую наработку ацетил-СоА, повышая глутаминолиз через активацию ряда ферментов: глутаминазы 1 (конвертирует глутамин в глутамат), митохондриальной убиквитин лигазы SIAH2 (ведет к протеасомной деградации фермента ТСА 2-оксоглутаратдегидрогеназы, что препятствует переходу 2-оксоглутарата (2-OG) в сукцинил-СоА) [24], изоцитратдегидрогеназы 1 и 2 (катализирует восстановительное карбоксилирование 2-OG до цитрата) [29]. Вместе с этим возрастает использование наработанного ацетил-СоА для липогенеза, благодаря HIF-опосредованной экспрессии липина 1 [17], который регулирует предпоследний шаг синтеза триглицеридов. В целом HIF-сигналинг негативно влияет на митохондриальную продукцию АТФ и оказывает позитивный эффект в отношении пластической роли митохондриальных процессов в период пролиферативной активности Т-клеток.

В отличие от эффекторных, для iTreg и CD8⁺ клеток памяти характерно повышение митохондриального метаболизма [13]. Этому способствует SIRT3 [19], который активирует β-окисление жирных кислот до ацетил-СоА через регуляцию ацил-СоА дегидрогеназы длинноцепочечных жирных кислот, повышает работу ТСА и ЕТС (активирует ферменты изоцитратдегидрогеназу 2, сукцинатдегидрогеназу и комплексы I–IV); увеличивает скорость продукции и нейтрализацию ROS с помощью супероксиддисмутазы 2; стимулирует глутаматдегидрогеназу, проявляя однонаправленность действия с HIF-1 в своем влиянии на глутаминолиз. Кроме того, SIRT3 позитивно влияет на PGC-1a, играющего главную роль в регуляции активности митохондриального биогенеза и окислительных процессов [12].

Результаты проведенного исследования показывают, что при изменении уровня регуляторов гликолитического (HIF-1α) и митохондриального (SIRT3) метаболизма и главным образом их соотношения меняется содержание фенотипов Т-клеток. В частности, нами установлено, что при сдвиге отношения HIF-1α к SIRT3 в сторону активатора гликолиза HIF-1α увеличилось число CD4⁺, CD8⁺, CD10⁺, CD71⁺ клеток, что отражает зависимость их функций от гликолитической активности.

Заключение

Контролируемая через механизмы клеточного сигналинга активация тех или иных метаболических путей определяет Т-клеточную функциональную специфичность и пролиферативную активность. Имеющая место в условиях достаточной обеспеченности клеток кислородом STAT3 активация экспрессии HIF-1 приводит к доминированию гликолитического типа метаболизма, способствует дифференциации эффекторных Т-клеток, экспрессии генов костимулирующих молекул и факторов, обеспечивающих специфичность их действия. При этом в этих клетках снижается SIRT3 регулируемая активность митохондриальных процессов. Важным для оценки направленности внутриклеточного метаболизма является установление соотношения уровней HIF-1α и SIRT3 в Т-лимфоцитах.

Изучение роли сигнальных молекул в регуляции интенсивности и направленности метаболизма Т-клеток может послужить предметом дальнейших исследований как в отношении более детального понимания механизмов их действия, так и в отношении поиска триггерных точек для коррекции иммунных нарушений.

Авторство

Зубаткина О. В. внесла существенный вклад в концепцию, анализ и интерпретацию данных, подготовила окончательный вариант статьи; Добродеева Л. К. внесла существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, окончательно утвердила присланную в редакцию рукопись; Самодова А. В. участвовала в получении, анализе и интерпретации данных, подготовила первый вариант статьи; Круглов С. Д. участвовал в получении и анализе данных, проводил статистическую обработку результатов.

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Зубаткина Ольга Владимировна – SPIN 1581-5178; ORCID 0000-0002-5039-2220

Добродеева Лилия Константиновна – SPIN 4518-6925; ORCID 0000-0001-5080-6502

Самодова Анна Васильевна – SPIN 6469-0408; ORCID 0000-0001-9835-8083

Круглов Сергей Дмитриевич – SPIN 2532-9912; ORCID 0000-0002-4085-409X

References

1. Almeida L., Lochner M., Berod L., Sparwasser T. Metabolic pathways in T cell activation and lineage differentiation. *Semin Immunol.* 2016, 28, pp. 514-524.
2. Buck M. D., O'Sullivan D., Pearce E. L. T cell metabolism drive immunity. *J. Exp. Med.* 2015, 212 (9), pp. 1345-1360.
3. Chen Z., Li Y., Zhang H., et al. Hypoxiaregulated microRNA-210 modulates mitochondrial function and decreases ISCU and COX10 expression. *Oncogene.* 2010, 29, pp. 4362-4368.
4. 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, 146, pp. 772-784.
5. Desdin-Mico G., Soto-Heredero G., Mittelbrunn M., Mitochondrial activity in T cell. *Mitochondrion.* 2018, 41, pp. 51-57.

6. Diebold L., Chandel N. S. Mitochondrial ROS regulation of proliferating cells. *Free Radic. Biol. Med.* 2016, 100, pp. 86-93.

7. Doedens A. L., Phan A. T., Stradner M. H., et al. Hypoxia-inducible factors enhance the effector responses of CD8⁺ T cells to persistent antigen. *Nat Immunol.* 2013, 14, pp. 1173-1182.

8. Gaber T., Strehl C., Sawitzki B., et al. Cellular energy metabolism in T lymphocytes. *International Reviews of Immunology.* 2015, 34, pp. 34-49.

9. Giralt A., Villarroya F. SIRT3, a pivotal actor in mitochondrial functions: metabolism, cell death and aging. *Biochem. J.* 2012, 444, pp. 1-10.

10. Kim J. W., Tchernyshyov I., Semenza G. L., Dang C. V. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metab.* 2006, 3, pp. 177-185.

11. LaGory E. L., Wu C., Taniguchi C. M., et al. Suppression of PGC-1alpha is critical for reprogramming oxidative metabolism in renal cell carcinoma. *Cell Rep.* 2015, 12, pp. 116-127.

12. Le-Bleu V. S., O'Connell J. T., Gonzalez-Herrera K. N., et al. PGC-1alpha mediates mitochondrial biogenesis and oxidative phosphorylation in cancer cells to promote metastasis. *Nat. Cell Biol.* 2014, 16 (10), pp. 992-1003.

13. Liesa M., Shihai O. S., Mitochondrial networking in T cell memory. *Cell.* 2016, 166, pp. 9-10.

14. Lochner M., Berod L., Sparwasser T. Fatty acid metabolism in the regulation of T cell function. *Trends Immunol.* 2015, 36 (2), pp. 81-91.

15. Loftus R. M., Finlay D. K. Immunometabolism: cellular metabolism turns immune regulator. *J. Biol. Chem.* 2016, 291 (1), pp. 1-10.

16. Luo C. T., Li M. O. Transcriptional control of regulatory T cell development and function. *Trends Immunol.* 2013, 34, pp. 531-539.

17. Mylonis I., Sembongi H., Befani C., et al. Hypoxia causes triglyceride accumulation by HIF-1-mediated stimulation of lipin 1 expression. *J. Cell Sci.* 2012, 125, pp. 3485-3493.

18. Palmer C. S., Ostrowski M., Balderson B., et al. Glucose metabolism regulates T cell activation, differentiation, and functions. *Front. Immunol.* 2015, 6, pp. 1-6.

19. Pereira C. V., Lebedzinska M., Wieckowski M. R., Oliveira P. J. Regulation and protection of mitochondrial physiology by sirtuins. *Mitochondrion.* 2012, 12, pp. 66-76.

20. Pugh C. W., Ratcliffe P. J. New horizons in hypoxia

signaling pathways. *Exp. Cell Research.* 2017, 356, pp. 116-121.

21. Ren J., Li B. The functional stability of FOXP3 and ROR γ t in Treg and Th17 and their therapeutic applications. *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.* 2017, 107, pp. 155-189.

22. Saravia J., Raynor J. L., Chapman N. M., et al. Signaling networks in immunometabolism. *Cell Research.* 2020, 30, pp. 328-342.

23. Shi L. Z., Wang R., Huang G., et al. HIF-1alpha dependent glycolytic pathway orchestrates a metabolic checkpoint for the differentiation of TH17 and Treg cells. *J. Exp. Med.* 2011, 208, pp. 1367-1376.

24. Sun R. C., Denko N. C. Hypoxic regulation of glutamine metabolism through HIF1 and SIAH2 supports lipid synthesis that is necessary for tumor growth. *Cell Metab.* 2014, 19, pp. 285-292.

25. Szabo S. J., Kim S. T., Costa G. L., et al. A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment. *Cell.* 2000, 100, pp. 655-669.

26. Tao J. H., Barbi J., Pan F. Hypoxia-inducible factors in T lymphocyte differentiation and function. *AJP-Cell Physiol.* 2015, 309, pp. 580-589.

27. Thomas L. W., Ashcroft M. Exploring the molecular interface between hypoxia-inducible factor signalling and mitochondria. *Cell Mol. Life Sci.* 2019, 76 (9), pp. 1759-1777.

28. Ullah M. S., Davies A. J., Halestrap A. P. The plasma membrane lactate transporter MCT4, but not MCT1, is up-regulated by hypoxia through a HIF-1alpha-dependent mechanism. *J. Biol. Chem.* 2006, 281, pp. 9030-9037.

29. Wise D. R., Ward P. S., Shay J. E., et al. Hypoxia promotes isocitrate dehydrogenase-dependent carboxylation of alpha-ketoglutarate to citrate to support cell growth and viability. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011, 108, pp. 19611-19616.

30. Zhu J., Yamane H., Paul W. E. Differentiation of effector CD4 T cell populations. *Annu Rev. Immunol.* 2010, 28, pp. 445-489.

Контактная информация:

Зубаткина Ольга Владимировна – доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии Института физиологии природных адаптаций ФГБУН Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н. П. Лавёрова Уральского отделения Российской академии наук.

Адрес: 163000, г. Архангельск, пр. Ломоносова, д. 249
E-mail: ozbiochem@gmail.com