

УДК 612.223.2

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-85-100>

ФАКТОРЫ, ИНДУЦИРУЕМЫЕ ГИПОКСИЕЙ: ДЕТАЛИ СОЗДАЮТ «КАРТИНУ». ЧАСТЬ II. HIF-2

ИГНАТЕНКО Г. А.*, БОНДАРЕНКО Н. Н., ДУБОВАЯ А. В., ИГНАТЕНКО Т. С., ВАЛИГУН Я. С., БЕЛЯЕВА Е. А., ГАВРИЛЯК В. Г.

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, г. Мариуполь, Россия

Резюме

В настоящем обзоре представлены современные сведения о роли фактора, индуцируемого гипоксией-2 (HIF-2) в условиях физиологической тканевой гипоксии и при патологических гипоксических состояниях. Описаны структурно-функциональные особенности субъединиц HIF-2 (HIF-2 α и HIF-2 β), способы их регуляции в условиях нормоксии и гипоксии. Спектр клеток, экспрессирующих HIF-2 α , достаточно разнообразен: эндотелиальные клетки кровеносных сосудов, фибробласты почек, гепатоциты, интерстициальные клетки (телоциты) поджелудочной железы, эпителиальные клетки, выстилающие слизистую оболочку кишечника, альвеолоциты II типа, глиальные клетки, производные клеток нервного гребня (хромаффиноциты надпочечника). HIF-2 α -зависимые транскрипционные эффекты высоко локус-специфичны и проявляются лишь при определенных обстоятельствах. Регуляция трансляции HIF-2 α может осуществляться двумя классами регуляторных молекул (РНК-связывающие белки и мРНК) путем изменения скорости трансляции вследствие связывания с 3'- или 5'-нетранслируемой областью мРНК (3'- или 5'-UTR) конкретных мишеней. Активность HIF-2 α регулируется преимущественно на посттрансляционном уровне с помощью различных сигнальных механизмов, реализуемых на уровне экспрессии мРНК, трансляции мРНК, стабильности белка и транскрипционной ак-

тивности. При нормоксии каноническая регуляция активности HIF-2 α определяется кислородзависимыми механизмами, а в условиях гипоксии – неканоническими (кислороднезависимыми), путем фосфорилирования, сумоилирования, ацетилирования, метилирования и др., вызывая позитивные и негативные эффекты. Установлено, что HIF влияет на сигнальные пути, влияющие на эмбриональное развитие, метаболизм, воспаление и физиологию функциональных систем, а также работает в долгосрочных ответах на хроническую гипоксию, в течение которой регулирует ангиогенез, метаболизм глюкозы, железа, липидов, клеточный цикл, метастазирование и другие процессы. Изучение изменений внутриклеточного содержания HIF-2 α и транскрипционной активности HIF-2 позволит разрабатывать эффективные способы коррекции различных заболеваний, сопровождающихся системной и локальной кислородной недостаточностью.

Ключевые слова: фактор, индуцируемый гипоксией-2, субъединица HIF-2 α , регуляция экспрессии, трансляции, биологические функции.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Минздрава России, рег. № НИОКТР ZUNO-2023-0002.

Для цитирования:

Игнатенко Г. А., Бондаренко Н. Н., Дубовая А. В., Игнатенко Т. С., Валигун Я. С., Беляева Е. А., Гавриляк В. Г. Факторы, индуцируемые гипоксией: детали создают «картину». Часть II. HIF-2. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(4): 85-100. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-85-100>

*Корреспонденцию адресовать:

Игнатенко Григорий Анатольевич, 283003, Россия, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр-т Ильича, д.16, E-mail: rektor@dnmu.ru
© Игнатенко Г. А. и др.

REVIEW ARTICLE

HYPOXIA-INDUCIBLE FACTORS: DETAILS CREATE A PICTURE. PART II. HIF-2

GRIGORY A. IGNATENKO *, NADEZHDA N. BONDARENKO, ANNA V. DUBOVAYA,
TATYANA S. IGNATENKO, YANINA S. VALIGUN, ELENA A. BELYAEVA, VALENTINA G. GAVRILYAK

M.Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk People's Republic, Donetsk, Mariupol, Russian Federation

English ▶

This review presents current information on the role of hypoxia-inducible factor-2 (HIF-2) under conditions of physiological tissue hypoxia and pathological hypoxic conditions. The structural and functional features of HIF-2 subunits (HIF-2 α and HIF- β) and methods of their regulation under conditions of normoxia and hypoxia are described. The spectrum of cells expressing HIF-2 α is quite diverse: endothelial cells of blood vessels, kidney fibroblasts, hepatocytes, interstitial cells (telocytes) of the pancreas, epithelial cells lining the intestinal mucosa, type II alveolocytes, glial cells, derivatives of neural crest cells (chromaffinocytes of the adrenal gland). HIF-2 α -dependent transcriptional effects are highly locus specific and occur only under certain circumstances. Regulation of HIF-2 α translation can be accomplished by two classes of regulatory molecules (RNA-binding proteins and mRNAs) by altering the rate of translation due to binding to the 3' or 5' untranslated region of mRNA (3' or 5' UTR) of specific targets. HIF-2 α activity is regulated primarily at the post-translational level by various signaling mechanisms at the level of mRNA expression, mRNA translation, protein stability, and transcriptional activity. Under normoxia, the canon-

ical regulation of HIF-2 α activity is determined by oxygen-dependent mechanisms, and under hypoxia conditions - by non-canonical (oxygen-independent) mechanisms, through phosphorylation, SUMOylated, acetylation, methylation, etc., causing positive and negative effects. It has been established that HIF influences signaling pathways affecting embryonic development, metabolism, inflammation and the physiology of functional systems, and also works in long-term responses to chronic hypoxia, during which it regulates angiogenesis, glucose, iron, lipid metabolism, cell cycle, metastasis and other processes. Studying changes in the intracellular content of HIF-2 α and the transcriptional activity of HIF-2 will allow us to develop effective methods for correcting various diseases accompanied by systemic and local oxygen deficiency.

Keywords: hypoxia inducible factor-1, HIF-2 α subunit, expression regulation, biological functions.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

The study was conducted as a part of the State task from the Russian Ministry of Health, registration № ZUNO-2023-0002.

For citation:

Grigory A. Ignatenko, Nadezhda N. Bondarenko, Anna V. Dubovaya, Tatyana S. Ignatenko, Yanina S. Valigun, Elena A. Belyaeva, Valentina G. Gavrilyak. Hypoxia-inducible factors: details create a picture. Part II. HIF-2. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.) 2023;8(4): 85-100. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-85-100>

***Corresponding author:**

Prof. Grigoriy A. Ignatenko, 16, Ilyich Avenue, Donetsk, Donetsk People's Republic, 283003, Russian Federation, E-mail: rektor@dnmu.ru
© Prof. Grigoriy A. Ignatenko, et al.

Введение

Снижение внутриклеточной концентрации кислорода (O₂) является индуктором различных ответных реакций в клетках. Гипоксия активирует факторы, индуцируемые гипоксией (HIFs), аутофагию, энергетический метаболизм, вызывает стресс эндоплазматической сети, что в

итоге обеспечивает адаптацию клетки к гипоксическому стрессу [1]. Главенствующую роль в регуляции адаптивного клеточного ответа на низкие уровни O₂ играют HIFs.

HIFs представляют собой группу основных белков спираль-петля-спираль-PER-ARNT-SIM (bHLH-PAS) млекопитающих, которые действу-

ют как факторы транскрипции, реагируя на различные стрессоры. Структурно HIFs представляют собой гетеродимеры, состоящие из двух белковых субъединиц: α (нестабильная, цитоплазматическая) в основном регулируется внутриклеточным уровнем O_2 , тогда как β -субъединица (стабильная, ядерная) экспрессируется конститутивно, причем α -субъединица может быть представлена тремя изоформами: HIF-1 α , HIF-2 α и HIF-3 α [2]. Изменением профилей экспрессии HIFs и тканеспецифических генов проявляется гипоксическая реакция многочисленных клеток организма, в основе которой лежит модуляция транскрипционной активности HIF-1 и HIF-2, канонически регулируемой посредством их O_2 -лабильных субъединиц HIF- α [3, 4]. HIF-1 α и HIF-2 α считаются основными изоформами HIF α , которые опосредуют положительную программу транскрипции HIF [5]. В данном обзоре основное внимание будет посвящено HIF-2 α , известному ранее как EPAS1 (белок 1 эндотелиального домена PAS человека), который влияет на важнейшие биологические процессы – ангиогенез, энергетический метаболизм, миграцию клеток и инвазию опухоли, а также участвует в регуляции липидного обмена, окислительного стресса, транспорта РНК, клеточного цикла и ремоделирования сосудов [6,7,8].

HIF-2 α в высокой степени гомологичен HIF-1 α , что подтверждает 48% идентичности консервативных аминокислот в их структурных и функциональных доменах. В результате данного сходства HIF-1 α и HIF-2 α имеют много общих свойств, включая отрицательную связь с O_2 , активирующую роль в транскрипции, индуцированных гипоксией и ДНК-связывающих доменов [9]. Тем не менее, в экспериментальных и клинических исследованиях получены доказательства, что HIF-1 α и HIF-2 α демонстрируют различия в структуре белка, моделях экспрессии, спектре регулируемых генов и их специфичности в кислородном гомеостазе, а также механизмов регуляции транскрипции генов-мишеней стабилизированными HIFs в гипоксических клетках [7, 10].

HIF2 α проявляет разнообразную биологическую активность и играет роли, выходящие за рамки гипоксии и метаболического перепрограммирования [5]. Известно, что HIFs адаптируют клетки к условиям низкого содержания O_2 и воспаления [11]. Баланс между HIF-1 α и HIF-2 α , а именно переключение на уровне

HIF- α , критически регулирует выработку vasoактивных медиаторов, регулирующих тонус сосудов, коллагеновых волокон межклеточного матрикса [10]. Установлены конкурентные взаимоотношения HIF-2 α с HIF-3 α за связывание с субъединицами HIF- β и их репрессию в генах-мишенях во время гипоксии [7], однако до настоящего времени недостаточно данных о взаимоотношениях между членами семейства HIFs. Последнее имеет принципиально важный прикладной аспект, поскольку определяет пато- или саногенетический характер механизмов коррекции тканевого метаболизма, морфогенетических процессов и необходим для дальнейшей разработки способов таргетной терапии заболеваний, связанных с формированием ткане- и органоспецифических зон гипоксии, а также методов адаптивной медицины с использованием гипо- и гиперокситерапии [12, 13].

Структура HIF-2 и его субъединиц у человека

HIFs составляют семейство гетеродимерных транскрипционных факторов, основной домен которых имеет вид спираль-петля-спираль/PER-ARNT-SIM (bHLH-PAS), сходные N-концевые (NAD) и C-концевые (CAD) домены трансактивации, что объясняет высокую гомологию HIF-1 α и HIF-2 α [14]. Эволюционно наиболее консервативные домены - bHLH и PAS, расположены в N-концевой области белка HIF. Домен bHLH отвечает за связывание ДНК и димеризацию белка. Домен PAS состоит из PAS-A, PAS-B и PAS-ассоциированного C-конца (PAC), которые определяют селективность генов, специфичность гетеродимеризации и позволяют связывать различные посттрансляционные модификаторы [15]. Домен PAS-B выполняет жизненно важную роль в ответе HIF-2 α на гипоксию, на что указывает подавление активности HIF-2 α при наличии единственной мутации (S305M) в домене PAS-B [16]. C-концевая область является вариабельной частью белка, содержит домены трансактивации (TAD) и домены репрессии, что обеспечивает разнообразие функций семейства bHLH-PAS.

Кроме bHLH и PAS доменов HIF-2 α содержит в N-концевой области и два трансактивационных домена (TADS): N-концевой TAD (N-TAD) и C-концевой TAD (C-TAD), избирательно связывающихся с элементом гипоксического ответа (HRE), который имеет основную пентануклеотидную последовательность ДНК

5'-RCGTG-3', расположенную в промоторных областях генов-мишеней HIF-2. Эксперименты по замене доменов показали, что именно N-TAD HIF-2 α регулирует специфичность генов [17].

В отличие от HIF-1 α , HIF-2 α связывается с HRE обратного порядка - последовательностью 5'-CACGY-3', расположенной в промоторной области гена матриксной металлопротеиназы мембранного типа 1 [18]. Взаимодействие HIF2 α с HRE усиливает экспрессию генов эритропоэтина (EPO), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и различных гликолитических ферментов, а также активирует транскрипцию репортерного гена, содержащего HRE [19]. Обнаружена также варибельность их O₂-зависимого домена (ODD), расположенного в области N-TAD, которая содержит специфические остатки пролина. В случае HIF-1 α это позиции Pro402 и Pro564, тогда как HIF-2 α содержит остатки пролина в позициях Pro405 и Pro531. N-концевой TAD и ODD позволяют HIFs контролировать концентрацию O₂ в клетке.

В условиях нормоксии субъединицы HIF- α регулируются посредством посттрансляционных модификаций, которые обеспечивают их быстрое гидроксирование при участии группы ферментов O₂-зависимого белка 1 домена пролилгидроксилазы (PHD): PHD1, PHD2 и PHD3 (кодируемые генами EGLN2, EGLN1 и EGLN3 соответственно) [11]. HIF-2 α в клетке гидроксится двумя типами O₂-зависимых ферментов диоксигеназ - PHD и ферментом, ингибирующим HIF, направленным на аспарагин (FIN1, также известный как HIF1AN). После гидроксирования HIF-2 α подвергается конъюгации с комплексом убиквитинлигазы E3, содержащим белок-супрессор опухоли при болезни von Hippel-Lindau (VHL), затем полиубиквитинируется убиквитинлигазой E3, что зависит от наличия α -кетоглутарата (2-оксоглутарата), аскорбата, железа (Fe) и O₂, а в последующем разрушается цитоплазматическими протеасомами [20]. Во втором варианте регуляции HIF-2 α гидроксирование его аспарагинильного остатка с помощью FIN1 инактивирует транскрипционную активность фактора, предотвращая взаимодействие с транскрипционным коактиватором, белок, связывающий цАМФ-чувствительный элемент (CREB) и гистон-ацетилтрансферазой p300 (p300 HAT) [21].

Когда клетка находится в состоянии гипоксии, гидроксилазная активность PHD и FIN ингибируется, блокируя сайт убиквитинирования, α -субъединица HIF не распознается белком pVHL и не гидроксится, что приводит к стабилизации и накоплению HIF-2 α в цитозоле для последующей транслокации в ядро. Гетеродимеризация с ядерным транслокатором арилеводородного рецептора (ARNT), также известным как HIF- β , делает HIF- α транскрипционно активной, что позволяет ему распознавать и связываться с консенсусной последовательностью (5'-CACGY-3'), а затем взаимодействовать с комплексом гистон-ацетилтрансфераз CBP-p300 и инициировать увеличение экспрессии и транскрипции генов-мишеней HIF-2 α [22].

Экспрессия и трансляция HIF-2 α , транскрипционная активность HIF-2

Профили тканеспецифической экспрессии HIF-2 α хорошо задокументированы [23]. Первоначально экспрессия HIF-2 α была обнаружена в эндотелиальных клетках, и поэтому ген, кодирующий HIF-2 α , был назван эндотелиальным белком EPAS1 [6]. HIF-2 α специфичен для определенного типа клеток, поскольку мРНК HIF-2 α обнаружена в эндотелиальных и эпителиальных клетках обильно кровоснабжаемых органов (сердце, головной мозг, легкие, кишечник, печень, поджелудочная железа почки и матка) [24, 25]. К настоящему времени спектр клеток, экспрессирующих HIF-2 α , значительно расширился, поскольку его транскрипты обнаружили и в других типах клеток: фибробластах почек, гепатоцитах, интерстициальных клетках (телоцитах) поджелудочной железы, эпителиальных клетках, выстилающих слизистую оболочку кишечника, альвеолоцитах II типа, глиальных клетках, производных клеток нервного гребня (хромаффиноцитах надпочечника) [6, 26].

В эндотелиальных клетках сосудов HIF-2 транскрипционно регулирует более крупный и функционально разнообразный набор генов-мишеней по сравнению с HIF-1 [27]. В недавних исследованиях ряд генов, кодирующих репрессоры транскрипции, были идентифицированы как положительно регулируемые мишени HIF-2. Кроме того, установлена роль гипоксии и HIF в регуляции специфических микрорНК, особенно miP-210, которые подавляют

экспрессию генов [5]. мРНК HIF-2 α (EPAS1) не склонна к дестабилизации, т.е. характеризуется высокой стабильностью по сравнению с транскриптами других HIFs. Дестабилизация мРНК HIF-2 α (EPAS1) во время гипоксии посредством индукции расщепления мРНК специфическими малоинтерферирующими РНК приводит к значительному снижению гипоксического уровня HIF-2 α .

Интересно, что в легочной ткани HIF-2 α обнаруживался при более высоких уровнях O₂ по сравнению с другими органами. Это предполагает важную роль негипоксической активации и/или стабилизации HIF-2 α в легких. Например, S1P является O₂-независимым регулятором HIF (путем внутриклеточного накопления Fe и продукции церамидов) [28]. Белок HIF-2 α обнаруживается как в эпителиальных клетках II типа, так и в мезенхимальных структурах легких, которые важны для формирования, созревания и ремоделирования сосудов органа.

Однако для большинства генов HIF-зависимое снижение экспрессии, вероятно, происходит из-за косвенных транс-эффектов, а не прямых эффектов HIF на промотор [29]. Внутренний домен PAS-B HIF-2 α может связываться с различными соединениями, которые обеспечивают диссоциацию HIF-2 α от ARNT и, как результат, блокируют транскрипционную активность данного фактора [22].

Сравнение связывания ДНК HIF-1 α и HIF-2 α показало, что различия во взаимодействии HIFs с многочисленными локусами обусловлены существованием множества моделей связывания. В общих сайтах связывания наблюдалась тенденция к большему обогащению ДНК иммунопреципитациями хроматина анти-HIF2 α , что позволяет предположить такую же высокую аффинность к HIF-2 α , как и к HIF-1 α . Точные механизмы выявленной избирательной функциональной транскрипции HIFs в настоящее время не установлены. Недавние исследования отдельных генов-мишеней HIF в эмбриональных стволовых клетках мышей показали, что связанный HIF-2 α транскрипционно неактивен в анализируемых локусах, возможно, из-за титруемого репрессора, хотя исследования на других клетках показали, что HIF-2 α транскрипционно неактивен в отношении специфических генов-мишеней HIFs, а HIF-2 α -зависимые транскрипционные эффекты высоко локус-специфичны и проявляются лишь при определенных обстоятельствах.

Полногеномные исследования иммунопреципитации хроматина и HIF- α -зависимой экспрессии генов продемонстрировали отсутствие прямой транскрипционной активности HIF-2 α в отношении HRE-ассоциированных мишеней по всему геному, несмотря на высокую аффинность связывания с этими сайтами. Связано ли это с взаимодействием HIF-2 α с другими путями, такими как Мус, ещё предстоит определить. I-M.Gkotinako и соавт. (2020) в своих исследованиях доказали, что активация или ингибирование пути PI3K/Akt/mTOR конкретно участвуют в увеличении или уменьшении, соответственно, синтеза белка субъединиц HIF- α [10]. Хотя путь PI3K/Akt/mTOR обычно связан с повышенными уровнями HIF- α посредством контроля трансляции, передача сигналов Akt влияет на такие процессы, как активность серин/треониновую протеинкиназу (GSK3), которая связана со стабильностью HIF-1 α независимым от pVHL образом или влияет на опосредованные активными формами O₂ (ROS-опосредованные) процессы регуляции HIF- α . Последующее ядерное накопление HIF- α и димеризация с HIF- β контролируется посредством фосфорилирования HIF-2 α с помощью киназ, регулируемых внеклеточными сигналами (ERK1/2). Известно также, что гипоксия значительно усиливает передачу сигналов Wnt/ β -catenin путем регуляции ядерной транслокации белков β -catenin, лимфоидного энхансер-связывающего фактора-1 (LEF-1) и Т-клеточного фактора-1 (TCF-1) [30].

Регуляция трансляции HIF-2 α может осуществляться двумя классами регуляторных молекул (РНК-связывающие белки и мРНК) путем изменения скорости трансляции вследствие связывания с 3'- или 5'-нетранслируемой областью мРНК (3'- или 5'-UTR) конкретных мишеней. Два регуляторных белка Fe (IRP 1 и 2) могут взаимодействовать с мРНК HIF-2 α , подавляя скорость ее трансляции. IRP регулируют трансляцию этих мРНК путем связывания с элементами ответа на Fe (IRE), замедляющими трансляцию HIF-2 α при низких концентрациях O₂ и Fe. IRE был идентифицирован в 5'-UTR мРНК HIF-2 α как консервативный элемент ответа на Fe, способствующий трансляции белка HIF-2 α в условиях повышенной доступности Fe, тем самым связывая эритропоэз с гомеостазом данного металла. [31]. Этот механизм обратной связи, опосредованный Fe, специфичен для HIF-2 α , поскольку он является основным

медиатором эритропоэза, предотвращая нарушение доставки O_2 избыточным производством эритроцитов.

Регуляция активности HIF-2 α на посттранскрипционном уровне

Активность HIF-2 α регулируется преимущественно на посттрансляционном уровне с помощью различных сигнальных механизмов [32]. Существуют механизмы, которые могут специфически регулировать активность HIF-2 α на уровнях экспрессии мРНК, трансляции мРНК, стабильности белка и транскрипционной активности.

Уровень активации в клетке HIF-2 α могут обеспечивать ферменты PHD. Однако, судя по данным литературы, функциональные эффекты PHD носят органоспецифический характер, что зависит от имеющейся в клетках изоформы фермента. Так, в печени основной изоформой, которая регулирует HIF-2 α , является PHD3, тогда как в кишечнике для эффективной экспрессии HIF-2 α требуется удаление всех трёх изоформ PHD: PHD1, PHD2 и PHD3.

Известно, что в условиях гипоксии, когда потребность тканей превышает их снабжение O_2 , активируется каскад внутриклеточных событий с увеличением экспрессии HIFs, ускользанием субъединицы HIF- α от убиквитин-опосредованной протеасомной деградации и транслокацией в ядро, где инициируется транскрипция генов-мишеней для поддержания кислородного гомеостаза [19]. Увеличение уровня HIF-2 α в этих условиях обеспечивается неканонической регуляцией, что достаточно для стимулирования экспрессии различных генов гипоксического ответа [23]. Существует целый ряд альтернативных (неканонических) механизмов активации HIF-2 наряду с классическим, обусловленных воздействием гипоксии и процессом накопления HIF-2 α .

Внутриклеточный баланс PHD регулируется не только доступностью O_2 , но и некоторыми метаболитами, хотя специфичность метаболитов к HIF-2 α до настоящего времени четко не охарактеризована. Сдвиг метаболизма в эффекторных клетках воспаления, сопровождается дифференциальной экспрессией различных метаболических генов [7]. Например, повышенная экспрессия или мутации сукцинатдегидрогеназы приводят к индукции экспрессии HIF, а повышенные уровни сукцината ингибируют PHD и стабилизируют экспрессию белка HIF-2 α в воспаленных тканях [11]. Подобно сукцинату, другие метаболиты цикла трикарбоновых кислот (α -кетоглутарат и фумарат) также регулируют экспрессию HIF-2 α , модулируя активность фермента PHD [21]. Пируваткиназа M2 (PKM2), которая образует димеры или тетрамеры и способствует аэробному гликолизу за счет необратимого катализа фосфоенолпирувата до пирувата и АТФ, также действует как коактиватор и увеличивает транскрипционную активность с-тус и HIF-2 α по механизму положительной обратной связи.

Ядерная поли(АДФ-рибоза)-полимераза1 (PARP-1) специфически регулирует экспрессию мРНК HIF-2 α и защищает от деградации, опосредованной pVHL, посредством прямого связывания с HIF-2 α . Аналогично, гомолог фосфатазы и тензина (PTEN) регулирует экспрессию HIF-2 α на уровне транскрипции и посредством регуляции PHD2. Кроме того, белок Rictor, ассоциированный с комплексом-2 консервативной серин/треониновой протеинкиназы (mTORC2), увеличивает трансляцию HIF-2 α . В своих исследованиях В.К. Nayak и соавт. [33] продемонстрировали, что непрерывная трансляция мРНК необходима для поддержания экспрессии и стабилизации белка HIF-2 α в отсутствие pVHL посредством механизмов, включающих p22 rhox НАД(Ф)Н-оксидазы (Nox). Nox являются важными сенсорами O_2 и источником ROS в клетках. Подавление экспрессии p22rhox (незаменимая субъединица нескольких Nox) ингибирует фосфорилирование Akt, Akt-зависимую инактивацию и деградацию туберина – ингибитора mTORC1, и таким образом снижает трансляцию мРНК HIF-2 α .

Возникшие в процессе филогенеза гомеостатические механизмы, регулирующие концентрацию Fe и O_2 , тесно переплетены на системном и клеточном уровнях. Активация HIF модулируется внутриклеточным Fe посредством регуляции активности PHD, для которой данный микроэлемент является кофактором, а хелатирование Fe активирует как HIF-1 α , так и HIF-2 α в клеточных линиях [34]. Кроме того, наличие в мРНК HIF-2 α IRE является средством, с помощью которого активность HIF-2 α может быть ослаблена в условиях истощения запасов Fe [35]. Как показал анализ результатов связывания РНК in vitro белки, регулирующие внутриклеточный уровень свободного Fe (IRP1 и IRP2), действуют как репрессоры HIF-2 α и с высоким сродством связываются с IRE, при-

чем взаимодействие IRP1 является физиологическим регулятором экспрессии белка HIF-2 α . Нарушение IRP1 в моделях на мышах привело к избирательной активации HIF-2 α и увеличению экспрессии генов-мишеней HIF-2 α . Однако связывание IRP приводит к ингибированию трансляции HIF-2 α , при этом IRP1 выполняет роль основного регулятора трансляции HIF-2 α .

Неканонические пути посттрансляционной модификации белка HIF-2 α могут быть реализованы путем фосфорилирования, сумоилирования, ацетилирования, метилирования и др., вызывая позитивные и негативные эффекты. Так, CREB-связывающий белок напрямую связывается с HIF-2 α и усиливает его ацетилирование, что увеличивает рекрутирование и транскрипционную активность HIF-2 α на генах-мишенях. И наоборот, деацетилирование HIF-2 α сиртуином 1 (Sirt1) снижает его транскрипционную активность [19].

Вышестоящий стимулирующий фактор-2 (USF-2) действует как коактиватор, специфический для HIF-2 α -зависимых генов [36]. Позже Y.S.Green и соавт. обнаружили, что связывание HIF-2 α с гипоксия-ассоциированным фактором (HAF) увеличивает его транскрипционную активность [37]. В дополнение к коактиваторам, специфический корепрессор (фактор транскрипции YY-1), напрямую связывает и ингибирует транскрипционную активность HIF-2 α . Более того, важность вспомогательных последовательностей, прилегающих к HRE, была определена для HIF-2 α -специфичных мишеней, таких как транспортер двухвалентного металла-1 (DMT-1, также известный как Slc11a2). Промотор DMT1 сохраняет специфичность HIF-2 α в короткой проксимальной области промотора длиной 200 п.н., которая содержит канонический HRE и прилегающие сайты для белков, связывающих энхансер СААТ [38]. Действительно, анализ промотора HIF-2 α -специфичных генов также выявил наличие предполагаемого сайта связывания для семейства транскрипционных факторов, специфичных для трансформации эритробластов (ETS), что указывает на потенциальное взаимодействие между членами семейства ETS и HIF-2 α при определении специфичности последнего.

Уровни экспрессии мРНК HIF-2 α повышались в условиях активации передачи сигналов Notch при участии транскрипционного комплекса Notch1 ICD/MAML1/CSL, и наоборот,

снижались в условиях блокирования Notch, причем повышенная передача сигналов Notch способствует гипоксическому ответу, управляемому HIF-2 α [39]. Несмотря на то, что белок HIF-2 α обычно разрушается при нормоксии, сильная индукция передачи сигналов Notch (за счет экспрессии Notch1 ICD) приводила к повышению уровня белка HIF-2 α . Данный факт свидетельствует о взаимосвязи степени накопления HIF-2 α в цитоплазме, обусловленного сверхэкспрессией HIF2 α с экзогенного промотора, с величиной индукции передачи сигналов Notch. Это также предполагает, что достаточно индуцированные уровни мРНК и белка HIF-2 α при нормоксии могут подавлять механизм деградации, опосредованный убиквитинированием. T.Weil и соавт. было показано, что экспрессию HIF2 α и Notch3 индуцирует сверхэкспрессия сиртуина 3 [40] и данная прямая взаимосвязь прослеживается при стимуляции воспаления липополисахаридами, что способствовало экспрессии PHD2 и сопровождалось снижением уровня Notch3, экспрессии сиртуина-3 и HIF2 α [41].

Сверхэкспрессия рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (HER2) достаточна для повышения клеточных уровней HIF-2 α [3]. При исследовании опухолей молочной железы было обнаружено, что это вызванное HER2 увеличение HIF-2 α в ответ на гипоксию происходит на уровне транскрипции и совпало с повышенными уровнями экспрессии гена HIF2A, наблюдаемыми в HER2-положительном подтипе [42].

Наконец, цитокины и ROS активируют HIF-2 α . Цитокины, продуцируемые Т-хелперами типа 2 (Th2), такие как IL-4 и IL-13, могут избирательно увеличивать экспрессию мРНК и экспрессию белка HIF-2 α в макрофагах [43]. HIF могут быть модифицированы ROS прямым и непрямым способом, но окисление остатков цистеина (прямой окислительно-восстановительный эффект) присутствует только в ДНК-связывающем домене HIF-2 α . Косвенные эффекты ROS опосредуются посредством модуляции PHD, FIH (фактора, ингибирующего HIF), редокс-чувствительных киназ и фосфатаз [44]. В частности, известно, что активные формы O₂ активируют ERK1/2, которая фосфорилирует HIF-2 α , контролируя таким образом его передвижение по ядру и транскрипционную активность.

Структурно-функциональные проявления транскрипционного ответа HIF-2

Воздействие гипоксии и связанных с ней угроз биоэнергетическому гомеостазу является частым событием, связанным с рядом общих физиологических процессов в течение онтогенеза, однако усиленная экспрессия большого количества специфических генов, особенно тех, которые регулируются с помощью HIFs, обеспечивает поддержание метаболического и структурного гомеостаза [45].

HIF влияет на сигнальные пути, влияющие на эмбриональное развитие, метаболизм, воспаление и физиологию функциональных систем. Установлено, что HIF-2 α работает в долгосрочных ответах на хроническую гипоксию, в течение которой индуцирует мощный транскрипционный ответ, регулирующий ангиогенез, метаболизм глюкозы, рост клеток, метастазирование и другие процессы [7].

В течение эмбрионального и постэмбрионального развития некоторых тканей уровень O₂ посредством передачи сигналов HIF выполняет функции, сходные с функциями хорошо охарактеризованных морфогенов в гистогенезе. HIF-2 α специфически регулирует экспрессию транскрипционного фактора Oct-4, участвующего в самообновлении недифференцированных эмбриональных стволовых клеток, и экспрессию его нижестоящих генов-мишеней транскрипционных факторов Sox2 и Nanog, которые необходимы для поддержания стволовых клеток и плюрипотентных свойств бластомеров эмбриобласта. Высокие уровни Oct-4 коррелируют с повышенными уровнями HIF-2 α в эмбриобласте по сравнению с клетками трофобласта [45]. Посредством модуляции сигнальных путей Notch и Wnt HIF-2 α регулирует динамику стволовых клеток кишечника. Нарушение HIF-2 α в нише гемопоэтических стволовых клеток приводит к значительному снижению плюрипотентности гемопоэтических стволовых клеток [31]. Это открытие предполагает, что экспрессия HIF-2 α в компартментах мезенхимы или стромальных ниш может иметь решающее значение для динамики стволовых клеток.

На моделях HIF-1 α -, HIF-2 α - и Vhl-нулевых мышей продемонстрирована важная роль передачи сигналов HIFs во время гастрюляции, когда в отсутствие HIF-2 α эмбрионы погибали на стадии E16.5 из-за нарушений регуляции сер-

дечного выброса и выработки катехоламинов. Независимая группа продемонстрировала, что HIF2 α -нулевые мышечные эмбрионы погибали на 11,5–12,5 день из-за дефектов развития и ремоделирования кровеносных сосудов [46]. Выявленные у выживших мышей с нулевым HIF-2 α структурно-функциональные нарушения митохондрий сопровождались полиорганной недостаточностью в виде сочетания ретинопатии, стеатоза печени, гипертрофии сердца, скелетной миопатии, гиподендритного костного мозга и азооспермии, что свидетельствует о критической роли HIF-2 α в морфогенезе многих тканей.

Ген, кодирующий VEGF, – основной фактор роста, инициирующий ангиогенез в эмбриональном и постэмбриональном периодах онтогенеза, является хорошо изученным геном-мишенью HIF [2]. Однако участие HIF-2 α в эндотелиальной дифференцировке и ангиогенезе не ограничивается экспрессией гена VEGF. В норме HIF-2 может усиливать экспрессию VEGF посредством усиления активности SP-1 при участии IL-8, а в злокачественных опухолях HIF-2 α специфически активирует экспрессию проангиогенного белка VE-кадгерина посредством транскрипционной активности протоонкогена ETS-1, участвующего в их васкулогенной мимикрии. Ген синтазы оксида азота (NO), участвующий в ангиогенезе, имеет промотор HER, для активации которого требуется гипоксическая среда и/или HIF-2 α . Повышение стабильности HIF-2 α в условиях хронической гипоксии вызывает повышенную экспрессию аргиназы и нарушает регуляцию нормального сосудистого гомеостаза NO в течение гипоксического ремоделирования легочных сосудов [47].

В свою очередь HIF-2 α может играть специфическую роль в целостности сосудов, регулируя экспрессию VEGF, рецептора VEGF-1 (Flt-1), VEGFR2 и Tie2 (тирозинкиназный рецептор ангиопоэтинов) в эндотелиальных клетках сосудов легких [48]. Было предложено несколько механизмов для объяснения роли эндотелиального HIF-2 α в развитии ремоделирования легочных сосудов, включая активацию эндотелина-1 (ET-1), хемокина подсемейства фактора 1, полученного из стромальных клеток (CXCL-12), аргиназы-2, тромбоспондина-1 (TSP-1), гипоксией-индуцированного митогенного фактора 1 (HIMF), резистоподобной молекулы (RELM) и молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM1), а также подавление апелино-

вого рецептора. Что касается адвентициальных фибробластов, то HIF-2 α активирует передачу сигналов NFAT (ядерный фактор активированных Т-лимфоцитов), тем самым способствуя пролиферации фибробластов.

Примечательно, что HIF-2 α и VEGF сильно экспрессируются в строме матки после прикрепления эмбриона, что указывает на важность HIF2 α для фертильности [49]. Маточный HIF2 α может доминантно активировать передачу сигналов фактора ингибирования лейкоза-STAT3 (LIF-STAT3), что способствует успешной имплантации независимо от децидуализации и положения прикрепления эмбриона [50].

HIF-2 α играет решающую роль в кардиопротекции, регулируя различные наборы генов, участвующих в регуляции коронарного кровотока благодаря влиянию на вазодилатацию, сосудистые функции и ангиогенез [51]. В кардиомиоцитах HIF-2 α контролирует отдельные гены-мишени, такие как амфирегулин, активатор рецептора эпителиального фактора роста (EGFR). Индуцируя амфирегулин и его рецептор [52], HIF-2 α инициирует активацию киназ выживания, повышая шансы на выживание клеток за счет модуляции клеточного метаболизма.

Влияние HIF-2 α на клеточный метаболизм имеет различные проявления. Так, увеличение уровня HIF-2 α в печени за счет ингибирования VEGF или PHD3 улучшает толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину, за счет увеличения экспрессии субстрата инсулинового рецептора IRS-2 на уровне транскрипции или косвенно за счет транспрессии с помощью регуляторного связывающего белка стерола (SREBP1C) [30]. Индукция IRS-2 с помощью HIF-2 α связана со значительным снижением экспрессии SREBP-1c, известного репрессора IRS-2. Однако механизм, с помощью которого HIF-2 α снижает SREBP-1c, в настоящее время неизвестен. Кроме того, HIF-2 α ослабляет передачу сигналов глюкагона при реактивной гипогликемии после приема пищи посредством активации ERK1/2, переноса ее в ядро с последующей регуляцией активности различных факторов транскрипции путем их фосфорилирования, регулируя в конечном итоге клеточный метаболизм и функции [53]. В основе ERK1/2-зависимого увеличения опосредованного фосфодиэстеразой (PDE) гидролиза

внутриклеточного циклического АМФ (цАМФ) лежит снижение опосредованной протеинкиназой А (ПКА) активации цАМФ-зависимого ответного элемента (CREB) – транскрипционного фермента семейства коактиваторов HIF-2 α p300-CBP, контролирующего доступность генов для транскрипции.

Несомненно, способность HIF-2 α изменять метаболизм АТФ отражается на синтезе белков, например, промежуточных филаментов эпителиальных клеток. Нарушение синтеза таких белков приводит к модуляции барьерной функции эпителиев, в частности, кишечника. В эпителиальных клетках кишечника HIF-2 α специфически регулирует креатинкиназы, имеют решающее значение в АТФ-зависимой сборке плотных межклеточных соединений и целостности эпителия [46]. Удаление HIF-2 α в клеточных линиях приводило к усилению экспрессии белков, участвующих в сборке апикального соединения, и снижению трансэпителиальной резистентности, что является точным показателем целостности барьера. Однако сверхэкспрессия HIF-2 α в эпителиальных клетках кишечника привела к увеличению экспрессии кавеоллина-1, необходимого для обмена окклюдина в плотных соединениях, что усиливало кавеоллин-1-зависимый эндоцитоз и проницаемость эпителиального пласта [17].

В интерстициальных клетках коркового вещества почек и гепатоцитах критической мишенью гена HIF-2 α является эритропоэтин (ЕРО). HIF-2 α путем транскрипционной регуляции выработки ЕРО стимулирует эритропоэз. Следствием конститутивной активации HIF-2 α из-за увеличения ЕРО-опосредованного эритропоэза является полицитемия. С помощью технологии РНК-интерференции на животных моделях *in vivo* было показано, что ЕРО специфически регулируется HIF-2 α , причем HIF-2 α -опосредованное повышение уровня системного ЕРО ингибирует глюконеогенез в печени посредством STAT3-зависимого механизма [54].

HIF-2 α , хорошо охарактеризован как ключевой фактор, способствующий абсорбции Fe в двенадцатиперстной кишке путем регуляции взаимодействия гепсидинового пути с экспрессией генов дуоденального цитохрома В - редуктазы железа (DCYTB, также известный как CYBRD1), переносчика двухвалентных металлов 1 (DMT-1, также известный как NRAMP2) и ферропортина (FPN) [35]. Так, в условиях избытка Fe гепсидин

конститутивно индуцирует деградацию FPN, что приводит к удержанию в энтероцитах данного микроэлемента, выполняющего роль обязательного кофактора PND, повышая ее активность и обеспечивая конститутивную деградацию HIF-2 α . В условиях дефицита Fe недостаток гепсидина приводит к стабилизации ФПН, оттоку ионов Fe и снижению его внутриклеточной концентрации. Это приводит к снижению активности Fe-зависимой PND, стабилизации HIF-2 α и активации генов-мишеней HIF-2 α – DCYTB и FPN. DCYTB восстанавливает Fe³⁺ до Fe²⁺, который, в свою очередь, транспортируется с апикальной поверхности в энтероцит с помощью DMT1 [55]. Примечательно, что в подвздошной кишке людей с ожирением экспрессия HIF-2 α и его генов-мишеней DCYTB и DMT1 повышена по сравнению с людьми, не страдающими ожирением, предполагая роль фактора транскрипции в регуляции липидного обмена.

Поскольку потребление O₂ в митохондриях существенно влияет на окисление жирных кислот (ЖК) в условиях гипоксии, можно предположить, что липидный обмен должен изменяться за счет активации HIF-2 α , индуцированной гипоксическим микроокружением, т.е. индуцированная гипоксией активация HIF-2 α может быть вовлечена в модуляцию липидного обмена в печени и жировой ткани. В недавних исследованиях была выявлена прямая корреляция экспрессии и передачи сигналов HIF2 α у людей с ожирением, а также регуляторная роль HIF в ожирении и передаче сигналов инсулина [16]. Было обнаружено, что белки HIF-1 α и HIF-2 α стабильно увеличиваются в жировой ткани мышей с ожирением, вызванным диетой с высоким содержанием жиров (HFD) [16].

При острой активации HIF-2 α активируются гены различных путей метаболической регуляции липидного обмена. Так, в печени HIF-2 α усиливает экспрессию генов, участвующих в синтезе ЖК, включая синтазу жирных кислот (FASN), которая контролируется фактором транскрипции 1, связывающим регуляторный элемент стерола (SREBP1C) и поглощением жирных кислот (через CD36); последний является переносчиком в плазматической мембране клетки, ответственным за импорт жирных кислот. Активация HIF-2 α также коррелирует с подавлением рецептора, активирующего пролиферацию пероксисом (PPAR α) и ферментов, кодируемых его геном-мишенью, включая пероксисомальную ацил-коА оксидазу 1 (ACOX1), которая участву-

ет в β -окислении ЖК [48]. Пероксисомы, которые осуществляют β -окисление жирных кислот с длинной и очень длинной цепью ЖК, зависят от O₂, что указывает на потенциальную роль O₂-чувствительных HIF в контроле метаболизма этой органеллы. У VHL- и HIF-1 α -нулевых мышей, которые конститутивно экспрессируют HIF-2 α , активация последнего в печени приводит к уменьшению пероксисом, экспрессирующих ген, кодирующий следующий за белком гена 1 BRCA1 (NBR1) посредством пексофагии, селективной аутофагии пероксисом. Возможно, при низком уровне O₂ количество пероксисом снижается, что приводит к снижению потребления O₂ и накоплению ЖК с очень длинной цепью из-за усиления передачи сигналов HIF2 α . Более того, HIF-2 α напрямую регулирует ангиопозитин-подобный белок 3 (ANGPTL3) - важный медиатор липидного гомеостаза, выполняющий роль эндогенного ингибитора липопротеинлипазы и эндотелиальной липазы, увеличивающий плазменный уровень триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности.

Еще одним механизмом модуляции липидного обмена HIF-2 α является активация гена, кодирующего сиалидазу 3 (NEU3), которая гидролизует ганглиозиды плазмолеммы клеток с образованием церамидов [28]. Повышенные уровни церамидов, в свою очередь, вызывают ожирение в результате уменьшения бурой жировой ткани, увеличения стеатоза вследствие активации синтеза ЖК и повышения резистентности к инсулину [46].

HIF2 α проявляет разнообразную биологическую активность и играет роли, выходящие за рамки гипоксии и метаболического перепрограммирования [5].

До сих пор не ясны механизмы участия HIF2 α в воспалительно-репаративном процессе, хотя имеются доказательства его роли в воспалении и фиброзе. Активации HIF-2 α в печени достаточно, чтобы вызвать фиброгенный ответ. Учитывая тот факт, что решающее значение для созревания коллагеновых фибрилл и фиброза в печени и кишечнике имеют гены, кодирующие коллаген-пролилгидроксилазы (P4HA1, P4HA2 и P4HA3), то вероятным механизмом в этом случае может быть смещение баланса между активирующим эффектом HIF-2 α на данные гидроксилазы и ключевые матриксные металлопротеиназы (ММП), которые также являются прямыми генами-мишенями HIF-2 α [56].

Интересно, что у пациентов с неалкогольной

жировой болезнью печени выявили сверхэкспрессию HIF2 α в печени и усиление фиброза и воспаления органа за счет активации провоспалительных медиаторов и ангиогенных факторов, а также путем подавления продукции гепатоцитами богатого гистидином гликопротеина, усиливающего миграцию и поляризацию макрофагов M1 [57]. Аналогичную прогрессию воспалительного ответа при активации HIF-2 α обнаружили при опухолях.

Недавние данные S.Sormendi и соавт. (2021) также подтвердили экспрессию HIF-2 α в нейтрофилах [58]. Активация HIF-2 α привела к нейтрофильному воспалению, тогда как нарушение HIF-2 α привело к усилению апоптоза и уменьшению воспаления. Используя систематический анализ секвенирования РНК и механистические подходы, эти же авторы идентифицировали организатор цитоскелета – малую ГТФазу, активированная форма которой представляет собой серин/тирозинпротеинкиназу (RhoA), который опосредует HIF2 α -зависимую подвижность нейтрофилов. Таким образом, новая ось RHD2-HIF2 α -RhoA жизненно важна на начальных стадиях воспаления, поскольку она способствует движению нейтрофилов в воспалительных тканевых компартаментах.

В многочисленных исследованиях, посвященных изучению роли HIF-2 α в онкогенезе, доказана его способность регулировать метаболизм липопротеинов, биогенез рибосом и индукцию протоонкогенного белка Мус и семейства E2F факторов трансляции, регулирующих жизненный цикл клеток [30]. HIF-2 α способствует стабилизации комплекса Мус/МАХ, способствуя пролиферации клеток. В условиях димеризации Мус с белком МАХ данный комплекс стабилизируется и связывается с промоторами и коактиваторами ДНК, стимулируя активность циклина D1 и, следовательно, пролиферацию клеток. Когда комплекс Мус/МАХ не связывает промоторы, а вместо этого связывает факторы транскрипции Miz1 и Sp1, транскрипция генов-мишеней Мус ингибируется. С другой стороны, HIF-2 α способствует пролиферации клеток путем активации транскрипции генов-мишеней для Мус, участвующих в репликации ДНК, процессинге РНК, дифференцировке, делении и апоптозе клеток [59].

Возможность регуляции активности циклинов и ферментов клеточного цикла HIF2 α -зависимым путем предполагает участие данного транскрипционного фактора в контроле морфо-

генеза обновляющихся тканей (например, гемopoэтической, эпителиальной, рыхлой соединительной), патология стволовых клеток которых может проявиться опухолевым ростом при определенных условиях.

К. Rouault-Pierre и соавт. (2013) определили HIF-2 α как основной регулятор самообновления в долгосрочно репопуляционных гемopoэтических предшественниках человека [60]. Анализ экспрессии HIF α в нормальном гемopoэзе показал, что в условиях нормоксии EPAS1 преимущественно экспрессируется в гемopoэтических стволовых клетках и клетках-предшественниках с минимальной экспрессией в дифференцированных линиях, а также может обеспечивать блок дифференцировки клеток миелоидного ряда с маркером CD11b, активируя транскрипционные репрессоры/корепрессоры (RUNX2 и BCL11A) [61]. HIF-2 α усиливает экспрессию колониестимулирующего фактора макрофагов (M-CSF) и способствует периваскулярной инфильтрации и дифференцировке моноцитов в воспалительные макрофаги [62].

HIFs выполняют множество функций в органах иммуногенеза, где резидентные и рекрутированные иммунокомпетентные клетки обычно подвергаются воздействию перепадов градиента O₂ (гипоксии) при хоуминге из богатого O₂ кровотока, одновременно нуждаясь в пролиферации и функционировании. Тем не менее, роль HIF-2 α в этих типах клеток до настоящего времени тщательно не изучена.

Имеются сведения о роли HIF как ключевого регулятора иммунометаболизма в контроле фенотипа и функции иммунных клеток, а также в регуляции метаболизма иммунных клеток, в смягчении последствий гипоксии путем активации O₂-независимых путей, например, гликолиза, для удовлетворения энергетических потребностей в условиях, когда окислительное фосфорилирование снижено [45].

В дендритных клетках лимфоидных органов HIF модулирует выживаемость, миграцию, презентацию антигена, синтез и дифференцировку интерферона. Сходным образом, в Т-клетках HIF важен для регуляции не только выживания и дифференцировки, но также пролиферации и противоопухолевой способности. Интересно, что HIF-2 α индуцирует экспрессию лиганда запрограммированной смерти 1 (PD-L1) [11]. PD-L1 связывается со своим трансмембранным рецептором, белком запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1), который обычно экспрессируется в цито-

токсических Т-лимфоцитах, подавляя их активацию и, следовательно, иммунный ответ. В В-клетках HIF также регулирует выживаемость, помимо развития и процессинга антител. Показано, что в дополнение к своей роли в индукции эпителио-мезенхимального перехода и индукции раковых стволовых клеток, HIF-2 α необходим для развития регуляторных Т-клеток (T-reg) [1].

В свете вышеизложенного ответ на гипоксию, опосредованный HIF-2 α , играет решающую роль в регуляторной активности врожденного и адаптивного иммунного ответа, а также связан с множественными воспалительными заболеваниями.

Заключение

В настоящем обзоре мы описали установленные к настоящему времени сведения о роли транскрипционного фактора HIF-2 и особенности его регуляции в физиологических условиях и патологических состояниях, сопровождающихся тканевой гипоксией. HIF-2 α экспрессируется в клетках тканей с развитым микроциркуляторным руслом и высоким уровнем кровоснабжения, а тканевая гипоксия является главным модулятором HIF-зависимого пути метаболической адаптации. Воздействие гипоксии и связанных с ней угроз биоэнергетическому гомеостазу является частым событием, связанным с рядом общих физиологических процессов в течение онтогенеза, однако усиленная

экспрессия большого количества специфических генов, особенно тех, которые регулируются с помощью HIFs, обеспечивает поддержание метаболического и структурного гомеостаза. Активность HIF-2 α могут специфически регулировать механизмы на уровне экспрессии мРНК, трансляции мРНК, стабильности белка и транскрипционной активности. При внутриклеточном дефиците O₂ HIF-2 α обеспечивает метаболический, морфогенетический и функциональный ответ различных типов клеток, моделирующих архитектуру сосудистого русла органа, с помощью активации своих генов-мишеней. Посттрансляционная регуляция α -субъединицы HIF-2 обеспечивается балансировкой канонических и неканонических механизмов ее активации. Экспрессия генов-мишеней HIF-2 приводит к структурно-функциональным изменениям протеома клетки, сопровождающим процессы эмбрионального и постэмбрионального морфогенеза, воспаления и репарации, иммунного ответа, онкогенеза. Белки-продукты экспрессии генов-мишеней HIF-2 α имеют важное значение при воспалительных и пролиферативных заболеваниях. Адаптивная клеточная терапия различных состояний, ассоциированных с гипоксией, путем модуляции активности HIF-2 α может стать перспективной целью будущих исследований по разработке методов лечения и способов реабилитации пациентов после перенесенных заболеваний.

Литература:

- Zaarour R.F., Ribeiro M., Azzarone B., Kapoor S., Chouaib S. Tumor microenvironment-induced tumor cell plasticity: relationship with hypoxic stress and impact on tumor resistance. *Front. Oncol.* 2023;13:1222575. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1222575>
- Yang Y., Chen W., Mai W., Gao Y. HIF-2 α regulates proliferation, invasion, and metastasis of hepatocellular carcinoma cells via VEGF/Notch1 signaling axis after insufficient radiofrequency ablation. *Front. Oncol.* 2022;12:998295. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.998295>
- Jarman E.J., Ward C., Turnbull A.K., Martinez-Perez C., Meehan J., Xintaropoulou C., Sims A.H., Langdon S.P. HER2 regulates HIF-2 α and drives an increased hypoxic response in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2019;21(1):10. <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1097-0>
- Игнатенко Г.А., Бондаренко Н.Н., Туманова С.В., Игнатенко Т.С., Калуга А.А., Валигун Я.С. Факторы, индуцируемые гипоксией: детали создают "картину". Часть I. HIF-1. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2023;8(3):93-106. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-93-106>
- Downes N.L., Laham-Karam N., Kaikkonen M.U., Ylä-Herttuala S. Differential but Complementary HIF1 α and HIF2 α Transcriptional Regulation. *Mol. Ther.* 2018;26(7):1735-1745. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.05.004>
- Tian H., McKnight S.L., Russell D.W. Endothelial PAS domain protein 1 (EPAS1), a transcription factor selectively expressed in endothelial cells. *Genes Dev.* 1997;11:72-82.
- Loboda A., Jozkowicz A., Dulak J. HIF-1 versus HIF-2—is one more important than the other? *Vascul. Pharmacol.* 2012;56(5-6):245-251. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2012.02.006>
- Игнатенко Г.А., Дубовая А.В., Науменко Ю.В. Возможности применения нормобарической гипокситерапии в терапевтической и педиатрической практиках. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2022;67(6):46-53. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-6-46-53>
- Keith B., Johnson R.S., Simon M.C. HIF1 α and HIF2 α : Sibling rivalry in hypoxic tumour growth and progression. *Nat. Rev. Cancer.* 2011;12:9-22. <https://doi.org/10.1038/nrc3183>
- Gkoutinaku I.-M., Kechagia E., Pazaitou-Panayiotou K., Mylonis I., Liakos P., Tsakalof A. Calcitriol Suppresses HIF-1 and HIF-2 Transcriptional Activity by Reducing HIF-1/2 α Protein Levels via a VDR-Independent Mechanism. *Cells.* 2020;9(11):2440. <https://doi.org/10.3390/cells9112440>
- Castillo-Rodríguez R.A., Trejo-Solís C., Cabrera-Cano A., Gómez-Manzo S., Dávila-Borja V.M. Hypoxia as a Modulator of Inflammation and Immune Response in Cancer. *Cancers (Basel).* 2022;14(9):2291. <https://doi.org/10.3390/cancers14092291>
- Игнатенко Г.А., Денисова Е.М., Сергиенко Н.В. Гипокситерапия как перспективный метод повышения эффективности комплексного лечения коморбидной патологии. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии.* 2021;6(4):73-80.
- Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Гавриляк В.Г., Чеботарева Е.Н., Дзюбан А.С., Паниева Н.Ю., Паниев Д.С. Гипокси-гиперокситерапия в лечении больных коморбидной кардиальной патологией. *Университетская клиника.* 2019;1(30):5-10. [https://doi.org/10.26435/uc.v0i1\(30\).219](https://doi.org/10.26435/uc.v0i1(30).219)
- Davis L., Recktenwald M., Hutt E., Fuller S., Briggs M., Goel A., Daringer N. Targeting HIF-2 α in the Tumor Microenvironment: Redefining the Role of HIF-2 α for Solid Cancer Therapy. *Cancers (Basel).* 2022;14(5):1259. <https://doi.org/10.3390/cancers14051259>
- Kolonko M., Greb-Markiewicz B. bHLH-PAS Proteins: Their Struc-

- ture and Intrinsic Disorder. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:3653. <https://doi.org/10.3390/ijms20153653>
16. Feng Z., Zou X., Chen Y., Wang H., Duan Y., Bruickb R.K. Modulation of HIF-2 α PAS-B domain contributes to physiological responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2018;115(52):13240-13245. <https://doi.org/10.1073/pnas.1810897115>
 17. Ramakrishnan S.K., Shah Y.M. A central role for hypoxia-inducible factor (HIF)-2 α in hepatic glucose homeostasis. *Nutr. Healthy Aging.* 2017;4(3):207-216. <https://doi.org/10.3233/NHA-170022>
 18. Petrella B.L., Lohi J., Brinckerhoff C. Identification of membrane type-1 matrix metalloproteinase as a target of hypoxia-inducible factor-2 α in von Hippel-Lindau renal cell carcinoma. *Oncogene.* 2004;24:1043-1052. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208305>
 19. Ullah K., Ai L., Humayun Z., Wu R. Targeting Endothelial HIF2 α /ARNT Expression for Ischemic Heart Disease Therapy. *Biology (Basel).* 2023;2(7):995. <https://doi.org/10.3390/biology12070995>
 20. Schödel J., Grampp S., Maher E.R., Moch H., Ratcliffe P.J., Russo P., Molee D.R. Hypoxia, Hypoxia-inducible Transcription Factors, and Renal Cancer. *Eur. Urol.* 2016;69(4):646-657. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.08.007>
 21. Gonzalez F.J., Xie C., Jiang C. The role of hypoxia-inducible factors in metabolic diseases. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018;15(1):21-32. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0096-z>
 22. Motta S., Minici C., Corrada D., Bonati L., Pandini A. Ligand-induced perturbation of the HIF-2 α :ARNT dimer dynamics. *PLoS Comput. Biol.* 2018;14(2):e1006021. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006021>
 23. Bartoszewski R., Moszyńska A., Serocki M., Cabaj A., Polten A., Ochocka R., Dell'Italia L., Bartoszevska S., Króliczewski J., Dąbrowski M., Collawn J.F. Primary endothelial cell-specific regulation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 and HIF-2 and their target gene expression profiles during hypoxia. *FASEB J.* 2019;33(7):7929-7941. <https://doi.org/10.1096/fj.201802650RR>
 24. Wiesener M.S., Jargensen J.S., Rosenberger C., Scholze C.K., Harstrup J.H., Warnecke C., Mandriota S., Bechmann I., Frei U.A., Pugh C.W., Ratcliffe P.J., Bachmann S., Maxwell P.H., Eckardt K.-U. Widespread hypoxia-inducible expression of HIF-2 α in distinct cell populations of different organs. *FASEB J.* 2003;17(2):271-3. <https://doi.org/10.1096/fj.02-0445tje>
 25. Kierans S.J., Taylor C.T. Regulation of glycolysis by the hypoxia-inducible factor (HIF): implications for cellular physiology. *J. Physiol.* 2021;599(1):23-37. <https://doi.org/10.1113/JP280572>
 26. Hu Ch.-J., Iyer S., Sataur A., Covello K.L., Chodosh L.A., Simon M.C. Differential Regulation of the Transcriptional Activities of Hypoxia-Inducible Factor 1 Alpha (HIF-1 α) and HIF-2 α in Stem Cells. *Mol. Cell. Biol.* 2006;26(9):3514-3526. <https://doi.org/10.1128/MCB.26.9.3514-3526.2006>
 27. Uchida T., Rossignol F., Matthay M.A., Mounier R., Couette S., Clottes E., Clerici C. Prolonged hypoxia differentially regulates hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α and HIF-2 α expression in lung epithelial cells: implication of natural antisense HIF-1 α . *J. Biol. Chem.* 2004;279(15):14871-14878. <https://doi.org/10.1074/jbc.M400461200>
 28. Xia Q.S., Lu F.E., Wu F., Huang Z.Y., Dong H., Xu L.J., Gong J. New role for ceramide in hypoxia and insulin resistance. *World J. Gastroenterol.* 2020;26(18):2177-2186. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i18.2177>
 29. Eberhart T., Schönenberger M.J., Walter K.M., Charles K.N., Faust P.L., Kovacs W.J. Peroxisome-Deficiency and HIF-2 α Signaling Are Negative Regulators of Ketohexokinase Expression. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2020;8:566. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00566>
 30. Ramakrishnan S.K., Shah Y.M. Role of Intestinal HIF-2 α in Health and Disease. *Annu. Rev. Physiol.* 2016;78:301-325. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105202>
 31. Patel S.A., Simon M.C. Biology of Hypoxia-Inducible Factor-2 α in Development and Disease. *Cell. Death. Differ.* 2008;15(4):628-634. <https://doi.org/10.1038/cdd.2008.17>
 32. Pan R., Zhou C., Dai J., Ying X., Yu H., Zhong J., Zhang Y., Wu B., Mao Y., Wu D., Ying J., Zhang W., Duan S. Endothelial PAS domain protein 1 gene hypomethylation is associated with colorectal cancer in Han Chinese. *Exp. Ther. Med.* 2018;16(6):4983-4990. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6856>
 33. Nayak B.K., Feliens D., Sudarshan S., Friedrichs W.E., Day R.T., New D.D., Fitzgerald J.P., Eid A., DeNapoli T., Parekh D.J., Gorin Y., Block K. Stabilization of HIF-2 α through redox regulation of mTORC2 activation and initiation of mRNA translation. *Oncogene.* 2013;32(26):3147-3155. <https://doi.org/10.1038/onc.2012.333>
 34. Dvornikova K.A., Platonova O.N., Bystrova E.Y. Hypoxia and Intestinal Inflammation: Common Molecular Mechanisms and Signaling Pathways. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(3):2425. <https://doi.org/10.3390/ijms24032425>
 35. Lee F.S. At the crossroads of oxygen and iron sensing: hepcidin control of HIF-2 α . *J. Clin. Invest.* 2019;129(1):72-74. <https://doi.org/10.1172/JCI125509>
 36. Koh M.Y., Nguyen V., Lemos R.Jr., Damay B.G., Kiriakova G., Abdelmelek M., Ho T.H., Karam J., Monzon F.A., Jonasch E., Powis G. Hypoxia-induced SUMOylation of E3 ligase HAF determines specific activation of HIF2 in clear-cell renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 2015;75(2):316-329. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-2190>
 37. Green Y.S., Sargis T., Reichert E.C., Rudasi E., Fuja D., Jonasch E., Koh M.Y. Hypoxia-Associated Factor (HAF) Mediates Neurofibromin Ubiquitination and Degradation Leading to Ras-ERK Pathway Activation in Hypoxia. *Mol. Cancer Res.* 2019;17(5):1220-1232. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-18-1080>
 38. Pawlus M.R., Wang L., Ware K., Hu C.J. Upstream stimulatory factor 2 and hypoxia-inducible factor 2 α (HIF2 α) cooperatively activate HIF2 target genes during hypoxia. *Mol. Cell. Biol.* 2012;32(22):4595-610. <https://doi.org/10.1128/MCB.00724-12>
 39. Mutvei A.P., Landor S.K.-J., Fox R., Braune E.-B., Tsoi Y.L., Phoon Y.P., Sahlgren C., Hartman J., Bergh J., Jin S., Lendahl U. Notch signaling promotes a HIF2 α -driven hypoxic response in multiple tumor cell types. *Oncogene.* 2018;37(46):6083-6095. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0400-3>
 40. Wei T., Gao J., Huang C., Song B., Sun M., Shen W. SIRT3 (Sirtuin-3) Prevents Ang II (Angiotensin II)-Induced Macrophage Metabolic Switch Improving Perivascular Adipose Tissue Function. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* 2021;41:714-730. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315337>
 41. Zeng H., He X., Tuo Q.H., Liao D.F., Zhang G.Q., Chen J.X. LPS causes pericyte loss and microvascular dysfunction via disruption of Sirt3/angiopoietins/Tie-2 and HIF-2 α /Notch3 pathways. *Sci. Rep.* 2016;6:20931. <https://doi.org/10.1038/srep20931>
 42. Albadari N., Deng S., Li W. The Transcriptional Factors HIF-1 and HIF-2 and Their Novel Inhibitors in Cancer Therapy. *Expert Opin Drug Discov.* 2019;14(7):667-682. <https://doi.org/10.1080/17460441.2019.1613370>
 43. Eleftheriadis T., Pissas G., Mavropoulos A., Nikolaou E., Filippidis G., Liakopoulos V., Stefanidis I. In Mixed Lymphocyte Reaction, the Hypoxia-Inducible Factor Prolyl-Hydroxylase Inhibitor Roxadustat Suppresses Cellular and Humoral Alloimmunity. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2020;68(6):31. <https://doi.org/10.1007/s00005-020-00596-0>
 44. Singhal R., Mitta S.R., Das N.K., Kerk S.A., Sajjakulnukit P., Solanki S., Andren A., Kumar R., Olive K.P., Banerjee R., Lysyiotis C.A., Shah Y.M. HIF-2 α activation potentiates oxidative cell death in colorectal cancers by increasing cellular iron. *J. Clin. Invest.* 2021;131(12):e143691. <https://doi.org/10.1172/JCI143691>
 45. Taylor C.T., Scholz C.C. The effect of HIF on metabolism and immunity. *Nat. Rev. Nephrol.* 2022;18(9):573-587. <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00587-8>
 46. Solanki S., Devenport SN, Ramakrishnan SK, Shah Y.M. Temporal induction of intestinal epithelial hypoxia-inducible factor-2 α is sufficient to drive colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2019;317(2):G98-G107. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00081.2019>
 47. Cowburn A.S., Crosby A., Macias D., Branco C., Colaço R.D.D.R., Southwood M., Toshner M., Alexander L.E.C., Morrell N.A., Chilvers E.R., Johnson R.S. HIF2 α -arginase axis is essential for the development of pulmonary hypertension. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016;113(31):8801-8806. <https://doi.org/10.1073/pnas.1602978113>
 48. Myronenko O., Foris V., Crnkovic S., Olschewski A., Rocha S., Nicolls M.R., Olschewski H. Endotyping COPD: hypoxia-inducible factor-2 as a molecular "switch" between the vascular and airway phenotypes? *Eur. Respir. Rev.* 2023;32(167): 220173. <https://doi.org/10.1183/16000617.0173-2022>
 49. Matsumoto L., Hirota Y., Saito-Fujita T., Takeda N., Tanaka T., Hiraoka T., Akaeda S., Fujita H., Shimizu-Hirota R., Igaue S., Matsuo M., Haraguchi H., Saito-Kanatani M., Fujii T., Osuga Y. HIF2 α in the uterine stroma permits embryo invasion and luminal epithelium detachment. *J. Clin. Invest.* 2018;128(7):3186-3197. <https://doi.org/10.1172/JCI98931>
 50. Zheng X., Ma J., Hu M., Long J., Wei Q., Ren W. Analysis of HIF2 α polymorphisms in infertile women with polycystic ovary syndrome or unexplained infertility. *Front. Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:986567. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.986567>
 51. Игнащенко Г.А., Багрий А.Э., Игнащенко Т.С., Толстой В.А., Евтушенко И.С., Михайличенко Е.С. Возможности и перспективы применения гипокситерапии в кардиологии. *Архив внутренней медицины.* 2023;13(4):245-252. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2023-13-4-245-252>
 52. Heck-Swain K.-L., Koeppen M. The Intriguing Role of Hypoxia-Inducible Factor in Myocardial Ischemia and Reperfusion: A Comprehensive Review. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2023;10(5):215. <https://doi.org/10.3390/>

- jcdd10050215
53. Guo Y.-J., Pan W.-W., Liu S.-B., Shen Z.-F., Xu Y., Hu L.-L. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis. *Exp. Ther. Med.* 2020;19(3):1997-2007. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8454>
 54. Rankin E.B., Biju M.P., Liu Q., Unger T.L., Rha J., Johnson R.S., Simon M.C., Keith B., Haase V.H. Hypoxia-inducible factor-2 (HIF-2) regulates hepatic erythropoietin in vivo. *J Clin Invest.* 2007;117(4):1068-1077. <https://doi.org/10.1172/JCI30117>
 55. Ogawa C., Tsuchiya K., Maeda K. Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors and Iron Metabolism. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(3):3037. <https://doi.org/10.3390/ijms24033037>
 56. Gilkes D.M., Bajpai S., Chaturvedi P., Wirtz D., Semenza G.L. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) promotes extracellular matrix remodeling under hypoxic conditions by inducing P4HA1, P4HA2, and PLOD2 expression in fibroblasts. *J. Biol. Chem.* 2013;288:10819-10829. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.442939>
 57. Harris A.L. Hypoxia - a key regulatory factor in tumour growth. *Nat. Rev. Cancer.* 2002;2(1):38-47. <https://doi.org/10.1038/nrc704>
 58. Sormendi S., Deygas M., Sinha A., Bernard M., Kruger A., Kourtzelis I., Le Lay G., Saez P.J., Gerlach M., Franke K., Meneses A., Krater M., Palladini A., Guck J., Coskun A., Chavakis T., Vargas P., Wielockx B. HIF2 α is a direct regulator of neutrophil motility. *Blood.* 2021;137(24):3416-3427. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007505>
 59. Gordan J.D., Bertout J.A., Hu C.J., Diehl J.A., Simon M.C. HIF-2 α promotes hypoxic cell proliferation by enhancing c-Myc transcriptional activity. *Cancer Cell.* 2007;11(4):335-347. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.02.006>
 60. Rouault-Pierre K., Lopez-Onieva L., Foster K., Anjos-Afonso F., Lamrissi-Garcia I., Serrano-Sanchez M., Mitter R., Ivanovic Z., de Vermeul H., Gribben J., Taussig D., Rezvani H.R., Mazurier F., Bonnet D. HIF-2 α protects human hematopoietic stem/progenitors and acute myeloid leukemic cells from apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress. *Cell. Stem. Cell.* 2013;13(5):549-563. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2013.08.011>
 61. Magliulo D., Simoni M., Caserta C., Fracassi C., Belluschi S., Giannetti K., Pini R., Zapparoli E., Beretta S., Ugga M., Draghi E., Rossari F., Coltella N., Tresoldi C., Morelli M.J., Di Micco R., Gentner B., Vago L., Bernardi R. The transcription factor HIF2 α partakes in the differentiation block of acute myeloid leukemia. *EMBO Mol. Med.* 2023;15(11):e17810. <https://doi.org/10.15252/emmm.202317810>
 62. Wang N., Hua J., Fu Y., An J., Chen X., Wang C., Zheng Y., Wang F., Ji Y., Li Q. Updated perspective of EPAS1 and the role in pulmonary hypertension. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2023;11:1125723. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1125723>

References:

1. Zaarour RF, Ribeiro M, Azzarone B, Kapoor S, Chouaib S. Tumor microenvironment-induced tumor cell plasticity: relationship with hypoxic stress and impact on tumor resistance. *Front Oncol.* 2023;13:1222575. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1222575>
2. Yang Y, Chen W, Mai W, Gao Y. HIF-2 α regulates proliferation, invasion, and metastasis of hepatocellular carcinoma cells via VEGF/Notch1 signaling axis after insufficient radiofrequency ablation. *Front Oncol.* 2022;12:998295. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.998295>
3. Jarman EJ, Ward C, Turnbull AK, Martinez-Perez C, Meehan J, Xintaropoulou C, Sims AH, Langdon SP. HER2 regulates HIF-2 α and drives an increased hypoxic response in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2019;21(1):10. <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1097-0>
4. Ignatenko GA, Bondarenko NN, Tumanova SV, Ignatenko TS, Kaluga AA, Valigin YS. Hypoxia-inducible factors: details create a picture. Part I. HIF-1. *Fundamental and Clinical Medicine.* (In Russ). 2023;8(3):93-106. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-93-106>
5. Downes NL, Laham-Karam N, Kaikkonen MU, Ylä-Herttua S. Differential but Complementary HIF1 α and HIF2 α Transcriptional Regulation. *Mol Ther.* 2018;26(7):1735-1745. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.05.004>
6. Tian H, McKnight SL, Russell DW. Endothelial PAS domain protein 1 (EPAS1), a transcription factor selectively expressed in endothelial cells. *Genes Dev.* 1997;11:72-82.
7. Loboda A, Jozkowicz A, Dulak J. HIF-1 versus HIF-2--is one more important than the other? *Vascul Pharmacol.* 2012;56(5-6):245-251. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2012.02.006>
8. Ignatenko GA, Dubovaya AV, Naumenko YuV. Treatment potential of normobaric hypoxic therapy in therapeutic and pediatric practice. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2022;67(6):46-53. (In Russ). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-6-46-53>
9. Keith B, Johnson RS, Simon MC. HIF1 α and HIF2 α : Sibling rivalry in hypoxic tumour growth and progression. *Nat Rev Cancer.* 2011;12:9-22. <https://doi.org/10.1038/nrc3183>
10. Gkotinakou I-M, Kechagia E, Pazaitou-Panayiotou K, Mylonis I, Liakos P, Tsakalof A. Calcitriol Suppresses HIF-1 and HIF-2 Transcriptional Activity by Reducing HIF-1/2 α Protein Levels via a VDR-Independent Mechanism. *Cells.* 2020;9(11):2440. <https://doi.org/10.3390/cells9112440>
11. Castillo-Rodríguez RA, Trejo-Solís C, Cabrera-Cano A, Gómez-Manzo S, and Dávila-Borja VM. Hypoxia as a Modulator of Inflammation and Immune Response in Cancer. *Cancers (Basel).* 2022;14(9):2291. <https://doi.org/10.3390/cancers14092291>
12. Ignatenko GA, Denisova EM, Sergienko NV. Hypoxytherapy as a prospective method of increasing the effectiveness of complex treatment of comorbid pathology. *Bulletin of urgent and recovery.* 2021;6(4):73-80. (In Russ).
13. Ignatenko GA, Mukhin IV, Gavriljak VG, Chebotareva EN, Dzuban AS, Panieva NYu, Paniev DS. Hypoxia hyperoxithery in the treatment of patients with comorbid cardiac pathology. *University clinic.* 2019;1(30):5-10. (In Russ). [https://doi.org/10.26435/uc.v0i1\(30\).219](https://doi.org/10.26435/uc.v0i1(30).219)
14. Davis L, Recktenwald M, Hutt E, Fuller S, Briggs M, Goel A, Daringer N. Targeting HIF-2 α in the Tumor Microenvironment: Redefining the Role of HIF-2 α for Solid Cancer Therapy. *Cancers (Basel).* 2022;14(5):1259. <https://doi.org/10.3390/cancers14051259>
15. Kolonko M., Greb-Markiewicz B. bHLH-PAS Proteins: Their Structure and Intrinsic Disorder. *Int J Mol Sci.* 2019;20:3653. <https://doi.org/10.3390/ijms20153653>
16. Feng Z, Zou X, Chen Y, Wang H, Duan Y, Bruckb RK. Modulation of HIF-2 α PAS-B domain contributes to physiological responses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(52):13240-13245. <https://doi.org/10.1073/pnas.1810897115>
17. Ramakrishnan SK, Shah YM. A central role for hypoxia-inducible factor (HIF)-2 α in hepatic glucose homeostasis. *Nutr Healthy Aging.* 2017;4(3):207-216. <https://doi.org/10.3233/NHA-170022>
18. Petrella BL, Lohi J, Brinckerhoff C. Identification of membrane type-1 matrix metalloproteinase as a target of hypoxia-inducible factor-2 α in von Hippel-Lindau renal cell carcinoma. *Oncogene.* 2004;24:1043-1052. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208305>
19. Ullah K, Ai L, Humayun Z, Wu R. Targeting Endothelial HIF2 α /ARNT Expression for Ischemic Heart Disease Therapy. *Biology (Basel).* 2023;12(7):995. <https://doi.org/10.3390/biology12070995>
20. Schödel J, Grampp S, Maher ER, Moch H, Ratcliffe PJ, Russo P, Molee DR. Hypoxia, Hypoxia-inducible Transcription Factors, and Renal Cancer. *Eur Urol.* 2016;69(4):646-657. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2015.08.007>
21. Gonzalez FJ, Xie C, Jiang C. The role of hypoxia-inducible factors in metabolic diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;15(1):21-32. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0096-z>
22. Motta S, Minici C, Corrada D, Bonati L, Pandini A. Ligand-induced perturbation of the HIF-2 α :ARNT dimer dynamics. *PLoS Comput Biol.* 2018;14(2):e1006021. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006021>
23. Bartoszewski R, Moszyńska A, Serocki M, Cabaj A, Polten A, Ochocka R, Dell'Italia L, Bartoszevska S, Króliczewski J, Dąbrowski M, Collawn JF. Primary endothelial cell-specific regulation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 and HIF-2 and their target gene expression profiles during hypoxia. *FASEB J.* 2019;33(7):7929-7941. <https://doi.org/10.1096/fj.201802650RR>
24. Wiesener MS, Jargensen JS, Rosenberger C, Scholze CK, Harstrup JH, Warnecke C, Mandriota S, Bechmann I, Frei UA, Pugh CW, Ratcliffe PJ, Bachmann S, Maxwell PH, Eckardt K-U. Widespread hypoxia-inducible expression of HIF-2 α in distinct cell populations of different organs. *FASEB J.* 2003;17(2):271-3. <https://doi.org/10.1096/fj.02-0445fje>
25. Kierans SJ, Taylor CT. Regulation of glycolysis by the hypoxia-inducible factor (HIF): implications for cellular physiology. *J Physiol.* 2021;599(1):23-37. <https://doi.org/10.1113/JP280572>
26. Hu Ch-J, Iyer S, Sataur A, Covello KL, Chodosh LA, Simon MC. Differential Regulation of the Transcriptional Activities of Hypoxia-Inducible Factor 1 Alpha (HIF-1 α) and HIF-2 α in Stem Cells. *Mol Cell Biol.* 2006;26(9):3514-3526. <https://doi.org/10.1128/MCB.26.9.3514-3526.2006>
27. Uchida T, Rossignol F, Matthey MA, Mounier R, Couette S, Clottes E, Clerici C. Prolonged hypoxia differentially regulates hypoxia-in-

- ducible factor (HIF)-1 α and HIF-2 α expression in lung epithelial cells: implication of natural antisense HIF-1 α . *J Biol Chem.* 2004;279(15):14871-14878. <https://doi.org/10.1074/jbc.M400461200>
28. Xia QS, Lu FE, Wu F, Huang ZY, Dong H, Xu LJ, Gong J. New role for ceramide in hypoxia and insulin resistance. *World J Gastroenterol.* 2020;26(18):2177-2186. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i18.2177>
 29. Eberhart T, Schönerberger MJ, Walter KM, Charles KN, Faust PL, Kovacs WJ. Peroxisome-Deficiency and HIF-2 α Signaling Are Negative Regulators of Ketoheokinase Expression. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:566. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00566>
 30. Ramakrishnan SK, Shah YM. Role of Intestinal HIF-2 α in Health and Disease. *Annu Rev Physiol.* 2016;78:301-325. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105202>
 31. Patel SA, Simon MC. Biology of Hypoxia-Inducible Factor-2 α in Development and Disease. *Cell Death Differ.* 2008;15(4):628-634. <https://doi.org/10.1038/cdd.2008.17>
 32. Pan R, Zhou C, Dai J, Ying X, Yu H, Zhong J, Zhang Y, Wu B, Mao Y, Wu D, Ying J, Zhang W, Duan S. Endothelial PAS domain protein 1 gene hypomethylation is associated with colorectal cancer in Han Chinese. *Exp Ther Med.* 2018;16(6):4983-4990. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6856>
 33. Nayak BK, Feliars D, Sudarshan S, Friedrichs WE, Day RT, New DD, Fitzgerald JP, Eid A, DeNapoli T, Parekh DJ, Gorin Y, Block K. Stabilization of HIF-2 α through redox regulation of mTORC2 activation and initiation of mRNA translation. *Oncogene.* 2013;32(26):3147-3155. <https://doi.org/10.1038/onc.2012.333>
 34. Dvornikova KA, Platonova ON, Bystrova EY. Hypoxia and Intestinal Inflammation: Common Molecular Mechanisms and Signaling Pathways. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2425. <https://doi.org/10.3390/ijms24032425>
 35. Lee FS. At the crossroads of oxygen and iron sensing: hepcidin control of HIF-2 α . *J Clin Invest.* 2019;129(1):72-74. <https://doi.org/10.1172/JCI125509>
 36. Koh MY, Nguyen V, Lemos RJ, Darnay BG, Kiriakova G, Abdelmelek M, Ho TH, Karam J, Monzon FA, Jonasch E, Powis G. Hypoxia-induced SUMOylation of E3 ligase HAF determines specific activation of HIF2 in clear-cell renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 2015;75(2):316-329. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-2190>
 37. Green YS, Sargis T, Reichert EC, Rudasi E, Fuja D, Jonasch E, Koh MY. Hypoxia-Associated Factor (HAF) Mediates Neurofibromin Ubiquitination and Degradation Leading to Ras-ERK Pathway Activation in Hypoxia. *Mol Cancer Res.* 2019;17(5):1220-1232. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-18-1080>
 38. Pawlus MR, Wang L, Ware K, Hu CJ. Upstream stimulatory factor 2 and hypoxia-inducible factor 2 α (HIF2 α) cooperatively activate HIF2 target genes during hypoxia. *Mol Cell Biol.* 2012;32(22):4595-4610. <https://doi.org/10.1128/MCB.00724-12>
 39. Mutvei AP, Landor SK-J, Fox R, Braune E-B, Tsoi YL, Phoon YP, Sahlgren C, Hartman J, Bergh J, Jin S, Lendahl U. Notch signaling promotes a HIF2 α -driven hypoxic response in multiple tumor cell types. *Oncogene.* 2018;37(46):6083-6095. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0400-3>
 40. Wei T, Gao J, Huang C, Song B, Sun M, Shen W. SIRT3 (Sirtuin-3) Prevents Ang II (Angiotensin II)-Induced Macrophage Metabolic Switch Improving Perivascular Adipose Tissue Function. *Arter Thromb Vasc Biol.* 2021;41:714-730. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315337>
 41. Zeng H, He X, Tuo QH, Liao DF, Zhang GQ, Chen JX. LPS causes pericyte loss and microvascular dysfunction via disruption of Sirt3/angiopoietins/Tie-2 and HIF-2 α /Notch3 pathways. *Sci. Rep.* 2016;6:20931. <https://doi.org/10.1038/srep20931>
 42. Albadari N, Deng S, Li W. The Transcriptional Factors HIF-1 and HIF-2 and Their Novel Inhibitors in Cancer Therapy. *Expert Opin Drug Discov.* 2019;14(7):667-682. <https://doi.org/10.1080/17460441.2019.1613370>
 43. Eleftheriadis T, Pissas G, Mavropoulos A, Nikolaou E, Filippidis G, Liakopoulos V, Stefanidis I. In Mixed Lymphocyte Reaction, the Hypoxia-Inducible Factor Prolyl-Hydroxylase Inhibitor Roxadustat Suppresses Cellular and Humoral Alloimmunity. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2020;68(6):31. <https://doi.org/10.1007/s00005-020-00596-0>
 44. Singhal R, Mitta SR, Das NK, Kerk SA, Sajjakulnukit P, Solanki S, Andren A, Kumar R, Olive KP, Banerjee R, Lyssiotis CA, Shah YM. HIF-2 α activation potentiates oxidative cell death in colorectal cancers by increasing cellular iron. *J Clin Invest.* 2021;131(12):e143691. <https://doi.org/10.1172/JCI143691>
 45. Taylor CT, Scholz CC. The effect of HIF on metabolism and immunity. *Nat Rev Nephrol.* 2022;18(9):573-587. <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00587-8>
 46. Solanki S, Devenport SN, Ramakrishnan SK, Shah YM. Temporal induction of intestinal epithelial hypoxia-inducible factor-2 α is sufficient to drive colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2019;317(2):G98-G107. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00081.2019>
 47. Cowburn AS, Crosby A, Macias D, Branco C, Colaço RDDR, Southwood M, Toshner M, Alexander LEC, Morrell NW, Chilvers ER, Johnson RS. HIF2 α -arginase axis is essential for the development of pulmonary hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016;113(31):8801-8806. <https://doi.org/10.1073/pnas.1602978113>
 48. Myronenko O, Foris V, Crnkovic S, Olschewski A, Rocha S, Nicolls MR, Olschewski H. Endotyping COPD: hypoxia-inducible factor-2 as a molecular "switch" between the vascular and airway phenotypes? *Eur Respir Rev.* 2023;32(167):220173. <https://doi.org/10.1183/16000617.0173-2022>
 49. Matsumoto L, Hirota Y, Saito-Fujita T, Takeda N, Tanaka T, Hiraoka T, Akaeda S, Fujita H, Shimizu-Hirota R, Igaue S, Matsuo M, Haraguchi H, Saito-Kanatani M, Fujii T, Osuga Y. HIF2 α in the uterine stroma permits embryo invasion and luminal epithelium detachment. *J Clin Invest.* 2018;128(7):3186-3197. <https://doi.org/10.1172/JCI98931>
 50. Zheng X, Ma J, Hu M, Long J, Wei Q, Ren W. Analysis of HIF2 α polymorphisms in infertile women with polycystic ovary syndrome or unexplained infertility. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:986567. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.986567>
 51. Ignatenko GA, Bagriy AE, Ignatenko TS, Tolstoy VA, Evtushenko IS, Mykhailichenko ES. Possibilities and Prospects of Hypoxi Therapy Application in Cardiology. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2023;13(4):245-252. (In Russ). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2023-13-4-245-252>
 52. Heck-Swain K-L, Koeppen M. The Intriguing Role of Hypoxia-Inducible Factor in Myocardial Ischemia and Reperfusion: A Comprehensive Review. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023 May;10(5):215. <https://doi.org/10.3390/jcdd10050215>
 53. Guo Y-J, Pan W-W, Liu S-B, Shen Z-F, Xu Y, Hu L-L. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis. *Exp Ther Med.* 2020;19(3):1997-2007. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8454>
 54. Rankin EB, Biju MP, Liu Q, Unger TL, Rha J, Johnson RS, et al. Hypoxia-inducible factor-2 (HIF-2) regulates hepatic erythropoietin in vivo. *J Clin Invest.* 2007;117(4):1068-1077. <https://doi.org/10.1172/JCI30117>
 55. Ogawa C, Tsuchiya K, Maeda K. Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors and Iron Metabolism. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(3):3037. <https://doi.org/10.3390/ijms24033037>
 56. Gilkes DM, Bajpai S, Chaturvedi P, Wirtz D, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) promotes extracellular matrix remodeling under hypoxic conditions by inducing P4HA1, P4HA2, and PLOD2 expression in fibroblasts. *J Biol Chem.* 2013;288:10819-10829. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.442939>
 57. Harris AL. Hypoxia - a key regulatory factor in tumour growth. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(1):38-47. <https://doi.org/10.1038/nrc704>
 58. Sormendi S, Deygas M, Sinha A, Bernard M, Kruger A, Kourtzelis I, Le Lay G, Saez PJ, Gerlach M, Franke K, Meneses A, Krater M, Palladini A, Guck J, Coskun A, Chavakis T, Vargas P, Wielockx B. HIF2 α is a direct regulator of neutrophil motility. *Blood.* 2021;137(24):3416-3427. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007505>
 59. Gordan JD, Bertout JA, Hu CJ, Diehl JA, Simon MC. HIF-2 α promotes hypoxic cell proliferation by enhancing c-Myc transcriptional activity. *Cancer Cell.* 2007;11(4):335-347. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.02.006>
 60. Rouault-Pierre K, Lopez-Onieva L, Foster K, Anjos-Afonso F, Lamrissi-Garcia I, Serrano-Sanchez M, Mitter R, Ivanovic Z, de Verneuil H, Gribben J, Taussig D, Rezvani HR, Mazurier F, Bonnet D. HIF-2 α protects human hematopoietic stem/progenitors and acute myeloid leukemic cells from apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress. *Cell Stem Cell.* 2013;13(5):549-563. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2013.08.011>
 61. Magliulo D, Simoni M, Caserta C, Fracassi C, Belluschi S, Giannetti K, Pini R, Zapparoli E, Beretta S, Ugga M, Draghi E, Rossari F, Coltella N, Tresoldi C, Morelli MJ, Di Micco R, Gentner B, Vago L, Bernardi R. The transcription factor HIF2 α partakes in the differentiation block of acute myeloid leukemia. *EMBO Mol Med.* 2023;15(11):e17810. <https://doi.org/10.15252/emmm.202317810>
 62. Wang N, Hua J, Fu Y, An J, Chen X, Wang C, Zheng Y, Wang F, Ji Y, Li Q. Updated perspective of EPAS1 and the role in pulmonary hypertension. *Front Cell Dev Biol.* 2023;11:1125723. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1125723>

Сведения об авторах

Игнатенко Григорий Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (283003, Россия, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16).

Вклад в статью: создание концепции обзора, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации.
ORCID: 0000-0003-3611-1186

Бондаренко Надежда Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой физиологии с лабораторией теоретической и прикладной нейрофизиологии им. акад. В.Н. Казакова, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (283003, Россия, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16).

Вклад в статью: написание статьи, подготовка окончательной версии для публикации.
ORCID: 0000-0001-7452-7006

Дубовая Анна Валериевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии №3, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (283003, Россия, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-7999-8656

Игнатенко Татьяна Степановна, доктор медицинских наук профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (283003, Россия, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16).

Вклад в статью: написание и корректировка статьи.

ORCID: 0009-0001-2138-2277

Валигун Янина Сергеевна, ассистент кафедры трансплантологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (283003, Россия, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16).

Вклад в статью: сбор источников литературы, написание статьи.

ORCID: 0009-0009-4364-1995

Беляева Елена Александровна, кандидат химических наук, доцент кафедры фармацевтической и медицинской химии, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (283003, Россия, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16).

Вклад в статью: сбор источников литературы, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-7454-6685

Гавриляк Валентина Геннадьевна, кандидат медицинских наук, главный врач ГБУ «Больница интенсивного лечения г. Мариуполя», координатор учреждений здравоохранения г. Мариуполя (Россия, Донецкая Народная Республика, г. Мариуполь, ул. 50 лет СССР, 46).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0009-0006-5316-9813

Статья поступила: 20.11.2023 г.

Принята в печать: 30.11.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Prof. Grigoriy A. Ignatenko, MD, DSc, Professor, Head of the Department of internal diseases propaedeutics, M. Gorky Donetsk State Medical University (16, Ilyich Avenue, Donetsk, Donetsk People's Republic, 283003, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the review, wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-3611-1186

Prof. Nadezhda N. Bondarenko, MD, DSc, Professor, Head of the Academician V.N. Kazakov Department of Physiology with the Laboratory of Theoretical and Applied Neurophysiology, M. Gorky Donetsk State Medical University (16, Ilyich Avenue, Donetsk, Donetsk People's Republic, 283003, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript, prepared the final version for publication.

ORCID: 0000-0001-7452-7006

Prof. Anna V. Dubovaya, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatrics №3, M. Gorky Donetsk State Medical University (16, Ilyich avenue, Donetsk, Donetsk People's Republic, 283003, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-7999-8656

Prof. Tatyana S. Ignatenko, MD, DSc, Professor of the Department of internal diseases propaedeutics, M. Gorky Donetsk State Medical University (16, Ilyich Avenue, Donetsk, Donetsk People's Republic, 283003, Russian Federation).

Contribution: wrote and corrected the manuscript.

ORCID: 0009-0001-2138-2277

Dr. Yanina S. Valigun, Assistant of the Professor, Department of transplantology and clinical laboratory diagnostics M. Gorky Donetsk State Medical University (16, Ilyich Avenue, Donetsk, Donetsk People's Republic, 283003, Russian Federation).

Contribution: collected literature sources, wrote the manuscript.

ORCID: 0009-0009-4364-1995

Dr. Elena A. Belyaeva, PhD (Chemistry), Associate Professor of the Department of Pharmaceutical and Medical Chemistry, M. Gorky Donetsk State Medical University (16, Ilyich avenue, Donetsk, Donetsk People's Republic, 283003, Russian Federation).

Contribution: collected literature sources, wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-7454-6685

Dr. Valentina G. Gavrilyak, MD, PhD, Chief physician of the "Intensive Treatment Hospital of Mariupol", coordinator of healthcare institutions of Mariupol (46, 50 Let USSR St., Mariupol, Donetsk People's Republic, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0009-0005-4330-8528

Received: 20.11.2023

Accepted: 30.11.2023

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.