

**АКТИВАЦИЯ ГИПОКСИЯ-ИНДУЦИРУЕМОГО ФАКТОРА ПРИ ВОСПАЛЕНИИ,
ВЫЗВАННОМ ДЛИТЕЛЬНЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ ДИОКСИДА АЗОТА**

¹Преображенская Т.Н., ²Лебедева Е.С., ²Кузубова Н.А.

¹*Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 194044, г. Санкт-Петербург, ул.*

Академика Лебедева, 6, кафедра военной токсикологии и медицинской защиты,

8-812-292-33-31, vtmz@vmeda.org

²*Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени*

академика И.П. Павлова, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8,

НИИ пульмонологии, 8-812-338-70-07, nauka@spb-gmu.ru

Резюме. Цель экспериментального исследования состояла в оценке влияния длительной экспозиции диоксидом азота на уровень активации гипоксия-индуцируемого фактора и показатели цитоиммунологического профиля бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ). Ингаляции диоксида азота (30-40 мг/м³) проводили в прерывистом режиме (три экспозиции в день по 30 мин с получасовым интервалом между ними) на протяжении 60 дней. В БАЛЖ определяли клеточный состав, содержание гипоксия-индуцируемого фактора-1 α (HIF-1 α), циклооксигеназы-2 (COX-2), интерлейкина-17 (IL-17), сурфактантного протеина D (SP-D). Под влиянием длительного воздействия диоксида азота в легких формировался стойкий воспалительный процесс, о чем свидетельствовал цитоиммунологический профиль БАЛЖ, и отмечалась выраженная активация гипоксия-индуцированного фактора. Результаты исследования служат подтверждением существования функциональной и, возможно, взаимно регуляторной связи гипоксийного HIF-1 α -зависимого и провоспалительного COX-2-зависимого сигнальных каскадов, которая может быть терапевтической мишенью для предотвращения прогрессирования воспаления и аномального ремоделирования дыхательных путей при многих патологических процессах, сопряженных с развитием воспалительной гипоксии.

Ключевые слова: крысы, диоксид азота, воспаление, гипоксия-индуцируемый фактор, циклооксигеназа-2, интерлейкин-17, сурфактантный протеин D, легкие.

**ACTIVATION OF HYPOXIA-INDUCIBLE FACTOR IN INFLAMMATION CAUSED
BY PROLONGED EXPOSURE TO NITROGEN DIOXIDE**

Preobrazhenskaya T.N., Lebedeva E. S., Kuzubova N. A.

Kirov Military Medical Academy Russian Federation Defense Ministry, Saint-
Petersburg, Russia.

Abstract. The purpose of the experimental study was to assess the effect of prolonged exposure to nitrogen dioxide on the level of hypoxia-inducible factor activation and the cytoimmunological profile of bronchoalveolar lavage fluid (BALF). Nitrogen dioxide inhalations (30-40 mg/m³) were carried out intermittently (three exposures per day for 30 minutes with a half-hour interval between them) for 60 days. Cell composition, the content of hypoxia-induced factor-1 α (HIF-1 α), cyclooxygenase-2 (COX-2), interleukin-17 (IL-17), and surfactant protein D (SP-D) were determined in BALF. Under the influence of prolonged exposure to nitrogen dioxide, a persistent inflammatory process was formed in the lungs, as evidenced by the cytoimmunological profile of BALF, and marked activation of hypoxia-induced factor was noted. The results of the study confirm the existence of functional and possibly mutually regulatory relationship of the hypoxic HIF-1 α -dependent and pro-inflammatory COX-2-dependent signaling cascades, which can be a therapeutic target for preventing the progression of inflammation and abnormal airway remodeling in many pathological processes associated with the development of inflammatory hypoxia.

Key words: rats, nitrogen dioxide, inflammation, hypoxia-inducible factor, cyclooxygenase-2, interleukin-17, surfactant protein D, lungs.

Введение

Диоксид азота и реактивные формы азота играют важную роль в развитии экологически обусловленных заболеваний легких, инициируя повреждение, воспаление и гибель клеток бронхоальвеолярного эпителия, отличающихся высокой чувствительностью к этому пневмотоксиканту. Микросреда в участках воспаления часто приобретает гипоксический характер (так называемая «воспалительная гипоксия») вследствие высокой метаболической потребности в кислороде мигрирующих клеток воспаления (нейтрофилов, моноцитов), локальной клеточной пролиферации и активации экспрессии множества оксигеназ [4, 6]. Основным регулятором клеточного ответа на дефицит кислорода считается семейство гипоксия-индуцируемого фактора (HIF), транскрипционная активность которого связана с экспрессией гипоксия-зависимых генов, многих провоспалительных факторов и генов, вовлеченных в ремоделирование дыхательных путей, ангиогенез и энергетический метаболизм [3, 17]. Для хронического

воспаления характерно усиление экспрессии индуцибельной циклооксигеназы-2 (COX-2) – фермента, катализирующего превращение арахидоновой кислоты в провоспалительный простагландин E₂. Высказывается предположение о функциональной связи NF- κ B- и COX-2-сигнальных каскадов, обеспечивающих интеграцию воспалительных и гипоксических регуляторных механизмов в патогенезе заболеваний дыхательных путей [5, 8].

Цель исследования: оценить влияние длительной экспозиции диоксидом азота на уровень активации гипоксия-индуцируемого фактора и показатели воспалительного цитоиммуноферментного профиля бронхоальвеолярной лаважной жидкости.

Материалы и методы

Опыты выполнены на крысах-самцах линии Вистар массой 150-170 г разводки питомника лабораторных животных «Рапполово» РАН. Исследования проводились в соответствии с приказом МЗСР РФ № 708н от 23.08.10 «Об утверждении правил лабораторной практики». Животных помещали в камеру, которая соединялась с лабораторной установкой для получения *ex temporae* диоксида азота. Концентрация диоксида азота определялась колориметрическим методом и составляла 30-40 мг/м³. Ингаляции диоксида азота проводили в прерывистом режиме (три экспозиции в день по 30 мин с получасовым интервалом между ними) на протяжении 60 дней. Крысы контрольной группы помещались в такую же камеру, заполненную воздухом. Эвтаназию осуществляли путем цервикальной дислокации.

Бронхоальвеолярный лаваж выполняли на изолированных легких стерильным физиологическим раствором (35-37 °C). Лаважную жидкость собирали в силиконизированные пробирки, после центрифугирования определяли общее и дифференциальное содержание клеток в 1,0 мл. В пробах бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) определяли содержание гипоксия-индуцированного фактора-1 α (HIF-1 α), COX-2, интерлейкина-17 (IL-17) и сурфактантного протеина D (SP-D) методом иммуноферментного анализа ELISA с использованием видоспецифичных коммерческих тест-систем фирмы Cusabio Biotech (Китай). Для гистологических исследований легкие расправляли введением через трахею 10 % раствора формальдегида. Материал заключали в парафин, срезы толщиной 5-7 мкм красили гематоксилином-эозином и по ван-Гизону.

Статистическую обработку выполняли с помощью пакета программ Statistica 6.0 (Windows) с применением критерия достоверности Стьюдента. Количественные данные представляли как среднее $\pm$ ошибка среднего ($M \pm m$). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Вдыхание пневмотоксиканта диоксида азота, являющегося важным компонентом сигаретного дыма, активирует эпителиальные клетки бронхов, либо непосредственно воздействуя на рецепторы распознавания, такие как Toll-подобные рецепторы, либо опосредовано через выделение молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (DAMP) [10]. Активированные бронхиальные эпителиоциты реализуют провоспалительные цитокины и хемокины, которые рекрутируют в бронхоальвеолярное пространство клетки воспаления. После 60-дневной экспозиции диоксидом азота содержание в БАЛЖ нейтрофилов составило $25,8 \pm 6,2 \%$, что в 4,3 раза превышало значение контрольной группы $5,2 \pm 0,5 \%$ ($p < 0,05$). Содержание лимфоцитов в БАЛЖ превышало значения в контрольной группе в 1,8 раза ($16,5 \pm 2,1 \%$ против $9,1 \pm 1,9 \%$, $p < 0,05$). Отмеченные изменения цитологического профиля БАЛЖ свидетельствовали о прогрессирующем воспалительном процессе в легочной ткани, что подтверждалось результатами морфологического исследования: дедифференцировка и атрофия трахеобронхиального эпителия с утратой ресничек, гиперплазия бокаловидных клеток, десквамация эпителия с обнажением базальных отделов, эмфизема [1].

Под влиянием провоспалительных цитокинов и факторов роста в очаге воспаления различными типами клеток (мононуклеарными лейкоцитами, фибробластами, гладкомышечными и эндотелиальными клетками сосудов) индуцируется синтез СОХ-2. После 60-дневной экспозиции диоксидом азота содержание СОХ-2 в БАЛЖ почти в два раза превышало значение в контрольной группе ($p < 0,05$) (табл. 1). Концентрация провоспалительного цитокина IL-17, основным продуцентом которого являются CD4+Th17-клетки и в меньшей степени нейтрофилы и CD8+Th17-клетки, была в 2,7 раза больше, чем у контрольных крыс ($p < 0,05$) (табл. 1). Содержание HIF-1 α по окончании экспозиции диоксидом азота в 3,6 раза превышало контрольное значение (табл. 1). На фоне активации воспалительного процесса содержание SP-D, являющегося компонентом врожденной эпителиальной иммунной защиты, снижалось в БАЛЖ на 34 % от уровня контрольной группы ($p < 0,05$) (табл. 1), что могло быть связано с выявленным повреждением легочного эпителия, апоптозом секретирующих SP-D альвеолоцитов 2 типа и нецилиарных клеток бронхиол (клеток Клара) и «утечкой» SP-D в системный кровоток [2].

Влияние 60-дневной экспозиции диоксидом азота на иммуноферментный профиль
 бронхоальвеолярной лаважной жидкости крыс ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа (n = 11)	60-дневная экспозиция диоксидом азота (n = 11)
COX-2, пг/мл	15,86 ± 1,35	26,53 ± 2,30 *
IL-17, пг/мл	71,58 ± 6,79	100,77 ± 7,40 *
HIF-1 α , пг/мл	0,59 ± 0,14	2,12 ± 0,24 *
SP-D, пг/мл	83,67 ± 7,96	55,25 ± 8,21 *
* Различие с контрольной группой достоверно, $p < 0,05$		

Нейтрофильно-лимфоцитарное воспаление, развивающееся под влиянием 60-дневного воздействия диоксида азота, является характерным признаком хронических заболеваний легких, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), в развитии которой ключевую роль играет воздействие сигаретного дыма. В привлечении нейтрофилов в дыхательные пути участвует опосредованный IL-17A экстраклеточный цитокиновый сигналинг, регулирующий врожденный иммунный ответ легочных эпителиоцитов [15]. Увеличение экспрессии IL-17A обнаружено в легочной паренхиме и бронхах больных ХОБЛ, регулярных курильщиков [15] и мышей, экспонированных сигаретным дымом [9]. Ингибирование IL-17A путем введения моноклональных антител снижало уровни IL-17A и IL-8 в БАЛЖ, уменьшало приток нейтрофилов и ослабляло проявления хронического воспаления дыхательных путей, вызванного воздействием озона [20].

Индукция COX-2 в легочном эпителии и паренхиме возникает не только при хроническом воспалении, но и в ответ на воздействие респираторных токсикантов (например, сигаретного дыма и его компонентов, в частности диоксида азота), что ведет к преобладанию деструктивных сдвигов в бронхоальвеолярном эпителии над регенеративными процессами [19]. Существуют различные предположения относительно механизмов, регулирующих активность COX-2-провоспалительного сигнального каскада в легких. Так, репаративный и противовоспалительный эффект введения в эмфизематозные легкие мезенхимальных стволовых клеток связывают с уменьшением экспрессии COX-2 и продукции простагландина E2 посредством блокирования внутриклеточных киназных сигнальных путей p38 MAPK и ERK [11]. Доказано супрессорное действие RelB, члена семейства транскрипционного ядерного фактора NF-

кВ, на экспрессию COX-2 в структурных клетках легких, вызванную сигаретным дымом [11]. По мнению авторов, этот механизм может быть опосредован осью RelB-микроРНК-146а, которая представляет собой новый регуляторный путь, способствующий снижению воспаления в ответ на действие пневмотоксикантов [11].

Воспалительному процессу в бронхах всегда сопутствует гипоксическая среда, при которой возрастает экспрессия HIF-1 α [3]. Гипоксия увеличивала экспрессию HIF-1 α в культуре альвеолоцитов 2 типа крысы и их апоптоз по сравнению с клетками, культивируемыми при нормоксии [12]. Провоспалительные цитокины TNF α /IL-4 индуцировали экспрессию HIF-1 α в эпителиоцитах бронхов человека в условиях нормоксии [14]. В настоящем исследовании повышение уровня HIF-1 α в БАЛЖ коррелировало с увеличением концентраций провоспалительных COX-2 и IL-17. Высокие уровни экспрессии HIF-1 α и сниженное содержание SP-D определялись в сыворотке крови пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна [16]. Подобные изменения мы наблюдали в БАЛЖ крыс после 60-дневного воздействия диоксида азота: повышению содержания HIF-1 α сопутствовало падение концентрации SP-D. М. Huang с соавт. [13] установили, что HIF-1 α стимулирует экспрессию фермента COX-2 и способствует эпителиально-мезенхимальной трансформации. Под воздействием экстракта сигаретного дыма в культуре клеток альвеолярного эпителия человека A549 и легочной ткани мышей выявлен HIF-1 α -зависимый характер эпителиально-мезенхимального перехода, при котором бронхиальные и альвеолярные эпителиоциты претерпевали функциональный фенотипический сдвиг с увеличением отложения коллагена, снижением межклеточной адгезии и нарушением барьерной целостности [7]. Увеличение экспрессии HIF-1 α могло подавлять секрецию из альвеолоцитов 2 типа сурфактантного белка D, который обеспечивает развитие адекватного иммунного ответа при действии пневмотоксикантов и патогенов [2, 18].

Заключение. Длительное ингаляционное воздействие пневмотоксиканта диоксида азота сопровождается формированием в легких стойкого воспалительного процесса, о чем свидетельствует цитоиммунологический паттерн бронхоальвеолярной лаважной жидкости, и активацией гипоксия-индуцированного фактора. Результаты проведенного исследования служат подтверждением существования функциональной и, возможно, взаимно регуляторной связи гипоксийного HIF-1 α -зависимого и провоспалительного COX-2-зависимого сигнальных каскадов, которая может быть терапевтической мишенью для предотвращения прогрессирования воспаления и ремоделирования дыхательных путей при многих патологических процессах, сопряженных с развитием воспалительной гипоксии.

Литература

1. Двораковская И.В., Кузубова Н.А., Фионик А.М., Платонова И.С., Лебедева Е.С., Данилов Л.Н. Патологическая анатомия бронхов и респираторной ткани крыс при воздействии диоксида азота / Пульмонология. 2009. № 1. С. 54-61.
2. Лямина С.В., Малышев И.Ю. Сурфактантный белок D в норме и при заболеваниях легких / Рос. мед. журн. 2012. № 1. С. 50-55.
3. Clerici C., Planès C. Gene regulation in the adaptive process to hypoxia in lung epithelial cells / Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2009. Vol. 296, N 3. P. L267-L274. doi: 10.1152/ajplung.90528.2008.
4. Colgan S.P., Campbell E.L., Kominsky D.J. Hypoxia and mucosal inflammation / Annu. Rev. Pathol. 2016. N 11. P. 77-100. doi: 10.1146/annurev-pathol-012615-044231.
5. Corcoran S.E., O'Neill L.A. HIF1 α and metabolic reprogramming in inflammation / J. Clin. Invest. 2016. Vol. 126, N 10. P. 3699-3707. doi: 10.1172/JCI84431.
6. Cummins E.P., Keogh C.E., Crean D., Taylor C.T. The role of HIF in immunity and inflammation / Mol. Aspects Med. 2016. N 47-48. P. 24-34. doi: 10.1016/j.mam.2015.12.004.
7. Eurlings I.M., Reynaert N.L., van den Beucken T., Gosker H.R., de Theije C.C., Verhamme F.M., Bracke K.R., Wouters E.F., Dentener M.A. Cigarette smoke extract induces a phenotypic shift in epithelial cells; involvement of HIF1 α in mesenchymal transition / PLoS One. 2014. Vol. 9, N 10. e107757. doi: 10.1371/journal.pone.0107757.
8. D'Ignazio L., Bandarra D., Rocha S. NF- κ B and HIF crosstalk in immune responses / FEBS J. 2016. Vol. 283, N 3. P. 413-424. doi: 10.1111/febs.13578.
9. Duan M.C., Zhang J.Q., Liang Y., Liu G.N., Xiao J., Tang H.J., Liang Y. Infiltration of IL-17-producing T cells and Treg cells in a mouse model of smoke-induced emphysema / Inflammation. 2016. Vol. 39, N 4. P. 1334-1344. doi: 10.1007/s10753-016-0365-8.
10. Gao W., Li L., Wang Y., Zhang S., Adcock I.M., Barnes P.J., Huang M., Yao X. Bronchial epithelial cells: The key effector cells in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease? / Respirology. 2015. Vol. 20, N 5. P. 722-729. doi: 10.1111/resp.12542.
11. Gu W., Song L., Li X.M., Wang D., Guo X.J., Xu W.G. Mesenchymal stem cells alleviate airway inflammation and emphysema in COPD through down-regulation of cyclooxygenase-2 via p38 and ERK MAPK pathways / Sci. Rep. 2015. N 5. P. 8733. doi: 10.1038/srep08733.
12. He X.Y., Shi X.Y., Yuan H.B., Xu H.T., Li Y.K., Zou Z. Propofol attenuates hypoxia-induced apoptosis in alveolar epithelial type II cells through down-regulating hypoxia-inducible factor-1 α / Injury. 2012. Vol. 43, N 3. P. 279-283. doi: 10.1016/j.injury.2011.05.037.

13. Huang M., Wang L., Chen J., Bai M., Zhou C., Liu S., Lin Q. Regulation of COX-2 expression and epithelial-to-mesenchymal transition by hypoxia-inducible factor-1 α is associated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma patients post TACE surgery / *Int. J. Oncol.* 2016. Vol. 48, N 5. P. 2144-2154. doi: 10.3892/ijo.2016.3421.
14. Jiang H., Zhu Y.S., Xu H., Sun Y. Li Q.F. Inflammatory stimulation and hypoxia cooperatively activate HIF-1{alpha} in bronchial epithelial cells: involvement of PI3K and NF-{kappa}B / *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2010. Vol. 298, N 5. P. L660-L669. doi: 10.1152/ajplung.00394.2009.
15. Levänen B., Glader P., Dahlén B., Billing B., Qvarfordt I., Palmberg L., Larsson K., Lindén A. Impact of tobacco smoking on cytokine signaling via interleukin-17A in the peripheral airways / *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016. N 11. P. 2109-2116. doi: 10.2147/COPD.S99900.
16. Lu D., Li N., Yao X., Zhou L. Potential inflammatory markers in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrom / *Bosn. J. Basic. Med. Sci.* 2017. Vol. 17, N 1. P. 47-53. doi: 10.17305/bjbms.2016.1579.
17. Rey S., Semenza G.L. Hypoxia-inducible factor-1-dependent mechanisms of vascularization and vascular remodeling / *Cardiovasc. Res.* 2010. Vol. 86, N 2. P. 236-242. doi: 10.1093/cyr/cvq045.
18. Sin D.D., Pahlavan P.S., Man S.F. Surfactant protein D: A lung specific biomarker in COPD? / *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2008. Vol. 2, N 2. P. 65-74. doi: 10.1177/1753465808088903.
19. Zago M., Rico de Souza A., Hecht E., Rousseau S., Hamid Q., Eidelman D.H., Naglolle C.J. The NF- κ B family member RelB regulates microRNA miR-146a to suppress cigarette smoke-induced COX-2 protein expression in lung fibroblasts / *Toxicol. Lett.* 2014. Vol. 226, N 2. P. 107-116. doi: 10.1016/j.toxlet.2014.01.020.
20. Zhang M., Fei X., Zhang G.Q., Zhang P.Y., Li F., Bao W.P., Zhang Y.Y., Zhou X. Role of neutralizing anti-murine interleukin-17A monoclonal antibody on chronic ozone-induced airway inflammation in mice / *Biomed Pharmacother.* 2016. N 83. P. 247-256. doi: 10.1016/j.biopha.2016.06.041.

Reference

1. Dvorakovskaya I.V., Kuzubova N.A., Fionik A.M., Platonova I.S., Lebedeva E.S., Danilov L.N. Pathological anatomy of bronchi and rat respiratory tissue when exposed to nitrogen dioxide. *Pulmonology* / 2009. № 1. P. 54-61. [In Russian].

2. *Lyamina S.V., Malyshev I.Yu.* Surfactant protein D in norma and lung diseases. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal* / 2012. N 1. P. 50-55. [In Russian].
3. *Clerici C., Planès C.* Gene regulation in the adaptive process to hypoxia in lung epithelial cells / *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2009. Vol. 296, N 3. P. L267-L274. doi: 10.1152/ajplung.90528.2008.
4. *Colgan S.P., Campbell E.L., Kominsky D.J.* Hypoxia and mucosal inflammation / *Annu. Rev. Pathol.* 2016. N 11. P. 77-100. doi: 10.1146/annurev-pathol-012615-044231.
5. *Corcoran S.E., O'Neill L.A.* HIF1 α and metabolic reprogramming in inflammation / *J. Clin. Invest.* 2016. Vol. 126, N 10. P. 3699-3707. doi: 10.1172/JCI84431.
6. *Cummins E.P., Keogh C.E., Crean D., Taylor C.T.* The role of HIF in immunity and inflammation / *Mol. Aspects Med.* 2016. N 47–48. P. 24-34. doi: 10.1016/j.mam.2015.12.004.
7. *Eurlings I.M., Reynaert N.L., van den Beucken T., Gosker H.R., de Theije C.C., Verhamme F.M., Bracke K.R., Wouters E.F., Dentener M.A.* Cigarette smoke extract induces a phenotypic shift in epithelial cells; involvement of HIF1 α in mesenchymal transition / *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 10. e107757. doi: 10.1371/journal.pone.0107757.
8. *D'Ignazio L., Bandarra D., Rocha S.* NF- κ B and HIF crosstalk in immune responses / *FEBS J.* 2016. Vol. 283, N 3. P. 413-424. doi: 10.1111/febs.13578.
9. *Duan M.C., Zhang J.Q., Liang Y., Liu G.N., Xiao J., Tang H.J., Liang Y.* Infiltration of IL-17-producing T cells and Treg cells in a mouse model of smoke-induced emphysema / *Inflammation*. 2016. Vol. 39, N 4. P. 1334-1344. doi: 10.1007/s10753-016-0365-8.
10. *Gao W., Li L., Wang Y., Zhang S., Adcock I.M., Barnes P.J., Huang M., Yao X.* Bronchial epithelial cells: The key effector cells in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease? / *Respirology*. 2015. Vol. 20, N 5. P. 722-729. doi: 10.1111/resp.12542.
11. *Gu W., Song L., Li X.M., Wang D., Guo X.J., Xu W.G.* Mesenchymal stem cells alleviate airway inflammation and emphysema in COPD through down-regulation of cyclooxygenase-2 via p38 and ERK MAPK pathways / *Sci. Rep.* 2015. N 5. P. 8733. doi: 10.1038/srep08733.
12. *He X.Y., Shi X.Y., Yuan H.B., Xu H.T., Li Y.K., Zou Z.* Propofol attenuates hypoxia-induced apoptosis in alveolar epithelial type II cells through down-regulating hypoxia-inducible factor-1 α / *Injury*. 2012. Vol. 43, N 3. P. 279-283. doi: 10.1016/j.injury.2011.05.037.
13. *Huang M., Wang L., Chen J., Bai M., Zhou C., Liu S., Lin Q.* Regulation of COX-2 expression and epithelial-to-mesenchymal transition by hypoxia-inducible factor-1 α is associated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma patients post TACE surgery / *Int. J. Oncol.* 2016. Vol. 48, N 5. P. 2144-2154. doi: 10.3892/ijo.2016.3421.

14. Jiang H., Zhu Y.S., Xu H., Sun Y. Li Q.F. Inflammatory stimulation and hypoxia cooperatively activate HIF-1{alpha} in bronchial epithelial cells: involvement of PI3K and NF-{kappa}B / Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2010. Vol. 298, N 5. P. L660-L669. doi: 10.1152/ajplung.00394.2009.
15. Levänen B., Glader P., Dahlén B., Billing B., Qvarfordt I., Palmberg L., Larsson K., Lindén A. Impact of tobacco smoking on cytokine signaling via interleukin-17A in the peripheral airways / Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2016. N 11. P. 2109-2116. doi: 10.2147/COPD.S99900.
16. Lu D., Li N., Yao X., Zhou L. Potential inflammatory markers in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrom / Bosn. J. Basic. Med. Sci. 2017. Vol. 17, N 1. P. 47-53. doi: 10.17305/bjbms.2016.1579.
17. Rey S., Semenza G.L. Hypoxia-inducible factor-1-dependent mechanisms of vascularization and vascular remodeling / Cardiovasc. Res. 2010. Vol. 86, N 2. P. 236-242. doi: 10.1093/cyr/cvq045.
18. Sin D.D., Pahlavan P.S., Man S.F. Surfactant protein D: A lung specific biomarker in COPD? / Ther. Adv. Respir. Dis. 2008. Vol. 2, N 2. P. 65-74. doi: 10.1177/1753465808088903.
19. Zago M., Rico de Souza A., Hecht E., Rousseau S., Hamid Q., Eidelman D.H., Naglolle C.J. The NF-κB family member RelB regulates microRNA miR-146a to suppress cigarette smoke-induced COX-2 protein expression in lung fibroblasts / Toxicol. Lett. 2014. Vol. 226, N 2. P. 107-116. doi: 10.1016/j.toxlet.2014.01.020.
20. Zhang M., Fei X., Zhang G.Q., Zhang P.Y., Li F., Bao W.P., Zhang Y.Y., Zhou X. Role of neutralizing anti-murine interleukin-17A monoclonal antibody on chronic ozone-induced airway inflammation in mice / Biomed Pharmacother. 2016. N 83. P. 247-256. doi: 10.1016/j.biopha.2016.06.041.