

РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ВЫСОКОГОРЬЕ: РИСК И ОСОБЕННОСТИ

Ж.Ф. де Карвалью¹, Л.П. Чурилов², З.К. Кадыралиева³, М.Г. Норматов², Б.Т. Орозбекова³, Б.Д. Рязанцев³
¹Núcleo de Pesquisa em Doenças Crônicas não Transmissíveis (NUPEC), School of Nutrition from the Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil (Бразилия); ²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;
³Кыргызско-российский славянский университет имени первого Президента России Бориса Ельцина, Бишкек, Кыргызстан

*Эл. почта: muslimbek_normatov@mail.ru; l.churilov@spbu.ru

Статья поступила в редакцию 28.02.2026; принята к публикации 09.04.2026

Предпосылки: Природные факторы, зависящие от географической широты и долготы и высоты над уровнем моря, могут влиять на эпидемиологию и клиническое проявление ревматических заболеваний. Высокогорные условия характеризуются хронической гипоксией, низким атмосферным давлением и климатическими особенностями, которые могут воздействовать на иммунные реакции и проявления заболеваний. Однако отношения между условиями высокогорья (ВГ) и ревматическими заболеваниями (РЗ) остаются слабо изученными.

Цель: Провести обзор существующей литературы и данных, опубликованных авторами, о влиянии условий ВГ на распространенность, клинические характеристики и исходы РЗ. *Методы:* Поиск литературы проведен по базам данных PubMed/MEDLINE и elibrary.ru до февраля 2026 года с использованием запросов "high altitude" OR "altitude" в сочетании с "rheumatic diseases," "arthritis," OR "rheumatology" без языковых ограничений. *Результаты:* Найдены 11 исследований, выполненных в Китае, Кыргызстане, Индии, Японии, Непале, Перу, Саудовской Аравии и США при суммарной численности субъектов 278232. В двух популяционных исследованиях распространенность ревматоидного артрита в высокогорных популяций оказалась выше, чем в равнинных. В проведенном в Китае исследовании когорты, проживающей выше 4300 м, распространенность ревматоидного артрита (РА) составляла 4,86 % против 0,28 % на равнине. Относительный риск заболевания РА в Кыргызстане увеличен в 2,95 раза в высокогорной когорте (выше 2000 м). В исследованиях по ревматической лихорадке получены неоднородные результаты, в том числе относительно связи высокогорья со сроками профессиональной пригодности у горняков на больших высотах и различий по заболеваемости кардитом на разных высотах, при этом у детей отмечена тенденция к доброкачественному течению, но в сочетании с повышенным риском осложнений на клапанах сердца. В высокогорных регионах также выявлены особенности факторов риска пурпуры Шёнляйна-Геноха и повышенная встречаемость нарушений опорно-двигательного аппарата. Однако отдельные аутоиммунные заболевания, например витилиго, встречаются в горах реже, чем на равнинах, а на больших высотах была задокументирована даже их ремиссия (например, при аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуре). Обсуждены возможные механизмы связи ВГ с аутоиммунными расстройствами. Приведены основания считать, что условия ВГ, особенно хроническая гипоксия, могут вызывать чрезмерное системное действие провоспалительных медиаторов и изменения баланса между субпопуляциями лимфоидных клеток, усугубляющие аутоиммунные реакции. Также на аутоиммунитет в горных районах могут влиять некоторые другие геохимические и климатические факторы. *Заключение:* Условия ВГ могут влиять на эпидемиологию и клиническое проявление РЗ посредством экологических и иммунологических механизмов. Хотя имеющиеся данные ограничены и неоднородны, они дают основания считать, что факторы ВГ могут влиять на распространенность и фенотипы РЗ. В статье подчеркивается необходимость дальнейших исследований патогенеза и разработки целевых стратегий профилактики аутоиммунных заболеваний для высокогорных популяций.

Ключевые слова: аутоиммунитет, высокогорные условия, гипоксия, ревматоидный артрит, ревматическая лихорадка

RHEUMATIC DISEASES AT HIGH ALTITUDE AREAS: RISK AND FEATURES

**J.F. de Carvalho¹, L.P. Churilov², Z.K. Kadyralieva³, M.G. Normatov², B.T. Orozbekova³,
B.D. Ryazantsev³**

¹Núcleo de Pesquisa em Doenças Crônicas não Transmissíveis (NUPEC), School of Nutrition from the Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil; ²Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; ³Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyzstan.

*Email: muslimbek_normatov@mail.ru; l.churilov@spbu.ru

Background: Environmental factors related to geographic latitude, longitude and altitude may influence the epidemiology and clinical expression of rheumatic diseases. High-altitude environments are characterized by chronic hypoxia, lowered atmospheric pressure, and distinct climatic conditions that may modify immune responses and disease patterns. However, the relationships between high altitude (HA) and rheumatic diseases (RD) remain poorly explored.

Aim: To review the available literature and authors' published data related to the impact of high altitude on the prevalence, clinical characteristics, and outcomes of rheumatic diseases. **Methods:** A literature review was conducted using PubMed/MEDLINE and eLibrary.ru databases up to February 2026. The search strategy included the terms "high altitude" OR "altitude" combined with "rheumatic diseases," "arthritis," or "rheumatology," without language restrictions. Three independent reviewers screened the studies and extracted data on study design, population characteristics, altitude exposure, and clinical outcomes. **Results:** Eleven studies conducted in China, Kyrgyzstan, India, Japan, Nepal, Peru, Saudi Arabia, and the United States and including 278232 subjects were found. Rheumatoid arthritis prevalence was reported to be higher in high-altitude populations compared to lowland areas in two population-based studies. In a Chinese study of a cohort resided above 4300 m, rheumatoid arthritis prevalence was 4.86% vs. 0.28% in lowland. The relative risk of rheumatoid arthritis was increased 2.951 times in the high altitude (above 2000 m) cohort in Kyrgyzstan. Studies on rheumatic fever showed heterogeneous findings, including associations with occupational outcomes in high-altitude miners and differences in carditis incidences at different altitudes, but tendencies to indolent course and heart valve complications were noticed in high-altitude pediatric cohorts. High-altitude populations also demonstrated distinct patterns of Henoch-Schönlein purpura risk factors and increased musculoskeletal complaints in some regions. However, some autoimmune diseases (e.g. vitiligo) are observed among mountaineers rarer than in the inhabitants of lowlands, and even their remission at high altitude was documented (e.g. in autoimmune thrombocytic pupura). The mechanisms associating high altitude conditions and autoimmune disorders are discussed to suggest that high-altitude conditions, particularly chronic hypoxia, may induce excessive systemic action of proinflammatory mediators and change the balance between lymphoid sub-populations thus exacerbating autoimmune responses. Some other factors, such as geochemical and climatic of may also influence autoimmunity in mountainous areas. **Conclusion:** High altitude may influence the epidemiology and clinical expression of rheumatic diseases through environmental and immunological mechanisms. Although current evidence is limited and heterogeneous, the available data suggest that high altitude-related factors may contribute to variations in disease prevalence and phenotype. The article highlights the need for further research into the pathogenesis and development of targeted preventive strategies for high-altitude populations.

Keywords: Autoimmunity; high altitude; hypoxia; rheumatoid arthritis; rheumatic fever.

Введение

Ревматические заболевания (РЗ) встречаются часто и распространены глобально, затрагивая миллионы людей во всем мире. Заболеваемость остеоартритом после 40 лет, например, достигает 25% в глобальном масштабе, а ревматоидный артрит (РА) затрагивает почти 18 миллионов человек во всем мире при глобальной заболеваемости около 0,46%, самой высокой среди американских индейцев [9, 16, 27, 36]. В то же время, например, в селении Царанг в Непале на высоте сверх 3500 м над уровнем моря распространенность РА во много раз выше (4,3% у мужчин и 7,1% у женщин) [10]. Распространенность РЗ зависит от целого ряда факторов, включая наследственность, воздействие ультрафиолета и уровень витамина D в организме, некоторые инфекции, географическую широту и долготу, высоту над уровнем моря, курение, профессиональные риски [10, 18, 31].

В этом исследовании мы проанализировали существующую литературу по РЗ в условиях высокогорья (ВГ), рассмотрели влияние ВГ на клинические проявления РЗ и обсудили его механизмы.



Introduction

Rheumatic diseases (RD) are relatively common and have a global distribution, affecting millions of individuals worldwide. Osteoarthritis, for example, has a prevalence of almost 25% in the global population aged over 40 years, while rheumatoid arthritis (RA) affects almost 18 million people worldwide with global prevalence about 0.46%, highest among American Indians [9, 16, 27, 36]. At the same time, for example, in Tsarang village (Mustang district of Nepal, above 3500 m of altitude) RA prevalence

is many times greater (4.3% in males and 7.1% in females) [10]. RD prevalence is influenced by a variety of factors, including genetics, ultraviolet exposure and vitamin D supply, some infections, geographic latitude, smoking habits, occupational hazards, and altitude [10, 18, 31].

In this study, we review the existing literature on RD at high altitudes (HA), explore the role of HA in the clinical presentation and progression of RD, and discuss the pathogenesis of these associations.

Методы

Проведен глубокий поиск литературы по библиографическим базам данных PubMed/MEDLINE и eLibrary.ru до февраля 2026 года, охватывающий в общей сложности 76 лет. Стратегия поиска включала следующие медицинские термины по номенклатуре MeSH: "high altitude" OR "altitude" AND "rheumatic diseases" OR "arthritis" OR "rheumatology" без ограничений по языку. Списки ссылок в выбранных публикациях были просмотрены для выявления дополнительных исследований.

Три независимых рецензента (ЖФК, ЛПЧ и БТО) провели первоначальный поиск и отбор рефератов статей. Далее были проверены полные тексты выбранных исследований. Чтобы извлечь из статей нужные данные, включая информацию об авторах, год публикации, страну происхождения, демографические данные о субъектах исследования, продолжительность болезни, высоту над уровнем моря и результаты исследования (если имеются) использована стандартизированная форма [29].



Methods

A comprehensive literature review was carried out using the PubMed/MEDLINE and elibrary.ru bibliographic databases up to February 2026, totally covering 76 years. The search strategy included the following specific MeSH terms: "high altitude" OR "altitude" AND "rheumatic diseases" OR "arthritis" OR "rheumatology". No language restrictions were applied. The reference lists of selected publications were reviewed to identify additional relevant studies.

Three independent reviewers (JFC, LPC and BTO) conducted the initial search and selection of study abstracts. Next, the full texts of the selected studies were assessed. A standardized form [29] was used to extract relevant data from the studies, including information on the authors, publication year, country of origin, patient demographics, disease duration, altitude, and study outcomes (if available).

Результаты и обсуждение

В этот обзор были включены одиннадцать исследований (описаны в 12 статьях [3, 6, 8, 10, 13, 23, 34, 37, 38, 39, 43, 45], проведенных в различных горных районах трех континентов, (таблица 1).

Эти регионы включали два в Тибетском автономном районе Китая, три в Кыргызстане и по одному в Индии, Японии, Непале, Перу, Саудовской Аравии и США. Всего было охвачено 278232 субъекта. Изученные РЗ включали расстройства опорно-двигательного аппарата (два исследования), ревматоидный артрит (РА, пять исследований), ревматизм (два исследования), пурпуру Шёнляйна-Геноха (одно исследование) и ревматический порок сердца (одно исследование).

Четыре исследования были проведены по схеме случай-контроль, три были сравнительными популяционными, в трех сравнивались результаты опросов, и одно было проспективным когортным. Возраст субъектов варьировался от пяти до девяноста лет, доля женщин составляла от 0 (в одном исследовании) до 97%. Одно исследование проводилось исключительно с участием мужчин. Высота тех ВР, где проводились эти исследования, варьировала от 1800 до 5538 метров над уровнем моря.



Results and discussion

Eleven studies (described in 12 articles [3, 6, 8, 10, 13, 23, 34, 37, 38, 39, 43, 45]) conducted in different mountainous areas of three continents were included in this review (Table 1).

The areas included two in the Tibetan Autonomous District of China, three in Kyrgyzstan, and one in each India, Japan, Nepal, Peru, Saudi Arabia, and the United States. A total 278232 subjects were involved. The rheumatic conditions investigated included musculoskeletal disorders

(two studies), rheumatoid arthritis (RA, five studies), rheumatic fever (two studies), Henoch-Schonlein purpura (one study), and rheumatic heart disease (one study).

Study designs included four case-control studies, three population-based cross-sectional cases, three cross-sectional questionnaire surveys, and one prospective cohort study. The participants' ages ranged from five to ninety years. The proportion of female subjects varied between 0% and 97%, with one study exclusively involving male participants. The heights of HA areas where these studies were conducted ranged from 1800 to 5538 meters above sea level.

Исследования показали, что заболеваемость по РА была выше среди тибетских групп населения, живущих в условиях ВГ, при сравнении с теми, кто проживает в равнинных районах: 4,86% против 0,28% [45]. В Кыргызстане сравнительный ретроспективный эпидемиологический анализ медицинских записей в высокогорных (выше 2000 м) и в равнинных районах показал, что у живущих на высоте выше 2000 метров относительный риск развития РА составил 2,951 при сравнении с жителями равнинных территорий. Относительное снижение риска составило 1,951, а разница по рискам (risk difference, RD) – 0,191. У живущих на ВГ определены более высокие провоспалительные и проаутоиммунные индексы, а также более низкий уровень регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) в крови, чем в у живущих на равнинах [3, 34].

В одном из двух исследований по ревматизму его хронический вариант был значимо связан со снижением числа сохранявших трудоспособность среди шахтеров в условиях ВГ (относительный риск 10,95; 95%-й ДИ 2,9–33,9) [39]. Во втором исследовании выявлена сниженная заболеваемость кардитом в условиях ВГ при сравнении с равнинными районами: 67% против 73%, соответственно, хотя заболеваемость тяжелой формой кардита была в обеих группах одинаковой: 28% и 25% [8]. В исследовании пурпуры Шёнляйна-Геноха возраст, аллергия в анамнезе и медицинская предыстория были определены как независимые факторы риска для этого заболевания на больших высотах [43].

Рассмотренные результаты свидетельствуют о значимом влиянии условий ВГ на заболеваемость и клиническую картину РЗ. Следует особо отметить рост заболеваемости по РА в условиях ВГ при сравнении с равнинными условиями. Заболеваемость может достигать 4,86% на ВГ против 0,28% на малой высоте, при относительном риске, повышенном почти в три раза. Это может означать, что в патогенез и обострения РА могут вносить вклад факторы среды ВГ, такие как гипоксия [45].



Табл. 1.

Общие характеристики исследований, учтенных в обзоре

Исследование	Схема исследования	Страна	Число субъектов	Возраст (годы); Женщины (%)	Особые условия	Учтенный диагноз	Высота (м)	Сроки наблюдения
Wedum et al., 1950 [42]	Наблюдение	США	1017	Диапазон: 5–23; 50,6%		Ревматическая болезнь сердца	≥ 3048	–
Singh et al., 1977 [37]	Случай-контроль	Индия	Случай: 20000 Контроль: 130700	Диапазон: 18–54; 0		Ревматоидный артрит	3692– 5538	1965–1972
Abbag, 1996 [8]	Случай-контроль	Саудовская Аравия	27 high- vs. 11 lowland	Среднее: 9.7; 97%		Ревматизм	3000	10. 1987 и 07. 1995
Brimkulov et al, 2017 [13]	Популяционное поперечное	Кыргызстан	ВГ: 11136 Равнина: 782	Среднее: 32 (медиана 46) на равнине и 22 (38) на ВГ; 64%		Скелетно-мышечные нарушения	2200, 3200 and 1800	Одна неделя в марте 2016
Vega-Hinojosa et al., 2018 [38]	Поперечный опрос	Перу	1095	Среднее: 39; 56.1%		Скелетно-мышечные нарушения	3824	01–06. 2010
Zhang et al., 2020 [45]	Популяционное поперечное	Тибет (Китай)	1458	Среднее: 52.30 ± 8.43; 50%		Rheumatoid arthritis	4500	–
Wei et al., 2021 [43]	Случай-контроль	Тибет (Китай)	ВГ: 140 Равнина: 140			Пурпура Шенляйна-Геноха	ND	10. 2015– 10. 2018
Vinnikov and Krasotski, 2022 [39]	Проспективное когортное наблюдение	Кыргызстан	569	Среднее: 34 (медиана 40); 4.9%	Шахтеры на ВГ	Ревматизм	3600–4500	2009–2021
Arima et al., 2022 [10]	Популяционный поперечный опрос	Непал	77	Среднее: 52.4; 74%		Ревматоидный артрит	3560	06. 2019
Kondo et al., 2023 [23]	Случай-контроль	Япония	80	Среднее: 61,3; 86.3%	Здоровые лица в сравнении с пациентами	Ревматоидный артрит	30 vs. 1000	2022
Kadyralieva, Ryazantsev; Ryazantsev et al., 2025 [3, 34]	Популяционное поперечное эпидемиологическое	Кыргызстан	111000	Население полностью	Все медицинские записи	Ревматоидный артрит	>2000	2023

Table 1

General characteristics of the studies reviewed

Study	Study design	Country	Subjects number	Subjects age (years); females, %	Specific condition	Diagnosis accounted for	Altitude (m)	Follow-up
Wedum et al., 1950 [42]	Observational	United States	1017	Range: 5–23; 50.6%		Rheumatic heart disease	≥ 3048	–
Singh et al., 1977 [37]	Case-control	India	20000 vs. 130700 controls	Range: 18–54; 0		Rheumatoid arthritis	3692–5538	1965 to 1972
Abbag, 1996 [8]	Case-control	Saudi Arabia	27 high- vs. 11 lowland	Mean: 9.7; 97%		Rheumatic fever	3000	Nov. 1987 and Jul. 1995
Brimkulov et al., 2017 [13]	Population-based cross-sectional	Kyrgyzstan	11136 highland vs. 782 lowland	Mean: 32 (median 46) at low vs. 22 (38) at high altitude; 64%		Musculo-skeletal disorders	2200, 3200 and 1800	One week in March 2016
Vega-Hinojosa et al., 2018 [38]	Cross-sectional questionnaire	Peru	1095	Mean: 39; 56.1%		Musculo-skeletal disorders	3824	Jan. to June 2010
Zhang et al., 2020 [45]	Population-based cross-sectional	Tibet (China)	1458	Mean: 52.30 ± 8.43; 50%		Rheumatoid arthritis	4500	–
Wei et al., 2021 [43]	Case-control	Tibet (China)	140 highland vs. 140 lowland			Henoch-Schönlein purpura	ND	Oct. 2015 to Oct. 2018
Vinnikov and Krasotski, 2022 [39]	Prospective cohort observational	Kyrgyzstan	569	Mean: 34 (40); 4.9%	Miners at high altitude	Rheumatic fever	3600–4500	2009 to 2021
Arima et al., 2022 [10]	Population-based cross-sectional questionnaire	Nepal	77	Mean: 52.4; 74%		Rheumatoid arthritis	3560	June 2019
Kondo et al., 2023 [23]	Case-control	Japan	80	Mean: 61.3; 86.3%	Healthy donors vs. RA patients	Rheumatoid arthritis	30 vs. 1000	2022
Kadyralieva, Ryazantsev; Ryazantsev et al., 2025 [3, 34]	Population-based cross-sectional epidemio-logical	Kyrgyzstan	111000	The total population of the regions	All medical records available	Rheumatoid arthritis	>2000	2023



The studies demonstrated that the prevalence of RA was higher among Tibetan populations living at HA compared to those in lowland areas: 4.86% vs. 0.28% [45]. In Kyrgyzstan, a comparative retrospective epidemiological analysis of medical records in HA areas (above 2000 m) and lowland areas showed that individuals living at altitudes above 2000 meters had a relative risk of rheumatoid arthritis development of 2.951 compared to those living in low-altitude areas. The relative risk reduction was 1.951, and the risk difference (RD) was 0.191. At HA, patients have higher pro-inflammatory and pro-autoimmune indices and lower T-regulator lymphocyte blood counts than in lowlands. [3, 34].

In one of two studies on rheumatic fever, its chronic variant was significantly associated with non-survival among miners working at HA (HR 10.95; 95% CI: 2.92–33.92) [39]. The second study reported a lower incidence of carditis at HA compared to lowland regions: 66.7% vs. 72.7%, respectively, although the frequency of severe carditis was similar in the two groups: 27.8% vs. 25% [8]. A study on Henoch-Schönlein purpura identified age, allergic anamnesis, and past medical history as independent risk factors for the condition at high altitudes [43].

The findings reviewed highlight a significant impact of HA environment on the prevalence and clinical presentation of RD. The increased prevalence of RA at HA compared to lowland populations is particularly notable. The finding that its prevalence is 4.86% at HA versus 0.28% at low altitudes, the relative risk being almost three times higher for highlanders, suggests that environmental factors associated with altitude, such as hypoxia, could contribute to the pathogenesis or exacerbation of RA [45].

Аналогичные данные были представлены для жителей ВГ Кыргызстана [3, 13, 34], относящихся к совершенно другому этносу. В Перу среди различных этнических групп распространенность РА и связанных с ним заболеваний на ВГ также была выше, чем в среднем по стране [38]. Следовательно, этническая специфика тибетского населения, вероятно, не является единственной причиной высокой распространенности РА, хотя должна учитываться и она [44]. Возможно, что определённую роль играют этнические различия по иммунной реактивности. Например, исследование в Непале, проведенное в селении этнических тибетцев, также выявило очень высокую частоту РА [10]. Тем не менее, в исследовании Юаня и др. [44] показано, что уровни аутоантител к цитруллинированным пептидам (ранние маркеры РА), а также сывороточного амилоида А (белок острой фазы, связанный с РА) среди тибетцев ниже, чем среди принадлежащих к этносам Хань и Хуэй в том же районе Цинхай в Китае. Это также не соответствует объяснениям, основанным на этнической принадлежности. Срав-

нительные исследования высокогорных и равнинных условий в Японии выявили значительные проаутоиммунные изменения в субпопуляциях лимфоидных клеток у пациентов с РА, живущих в условиях ВГ, а также аналогичные, но менее заметные изменения у здоровых лиц в таких условиях [23].

Одно из возможных объяснений такой связи – влияние гипоксии на иммунную систему. Хроническое воздействие низкого уровня кислорода в условиях ВГ может вызывать через транскрипционные факторы HIF (Hypoxia-inducible factor: индуцируемый гипоксией фактор) состояние избыточного системного действия воспалительных медиаторов, что может усугубить аутоиммунные реакции у чувствительных к ним людей [30]. Это согласуется с ранее проведенными исследованиями, указывающими на то, что гипоксия может стимулировать провоспалительные цитокины, которые играют ключевую роль в патогенезе ревматоидного артрита [17].

Мутация в участке генома, содержащем ген EPAS1, унаследованная жителями Тибета от денисовского человека, как полагают, способствует адаптации к гипоксии [22]. Продукт гена – индуцируемый гипоксией фактор 2 α (HIF2 α) известен как важный участник патогенеза РА и терапевтический объект, поскольку оказывает катаболическое воздействие на хрящевую ткань [35]. Возможно, некоторые связи между ВГ и РА зависят от изменения экспрессии HIF2 α при гипоксии.



Similar data were reported for the HA population of Kyrgyzstan [3, 13, 34], which belongs to a different ethnic group. In Peru, the prevalence of RA and related diseases among different ethnic groups in HA areas was also higher in comparison to the average [38]. Hence, the ethnic specificity of the Tibetan population is probably not the single cause of the high RA prevalence, although it is taken into account in [44]. Nevertheless, it is likely that the ethnic differences in immune reactivity play some role. For example, a study in Nepal conducted in a village populated by ethnic Tibetans also found a very high incidence of RA [10]. With that, a special study conducted by Yuan et al. [44] has revealed that the level of autoantibodies against citrullinated peptides (early markers of RA) as well as of serum amyloid A (acute phase protein associated with RA) in Tibetans was lower than in Han and Hui people living at the same HA district of Qinghai, China. This may also witness against the ethnicity-related explanations. Comparative studies of HA and lowland Japanese populations revealed significant pro-autoimmune changes in lymphoid cell subpopulations among RA patients living at HA area and similar but less prominent changes among healthy controls in HA areas [23].

One possible explanation for this association is the impact of hypoxia on the immune system. Chronic expo-

sure to low oxygen levels at HA may induce, through HIF transcription factors, a state of excessive systemic action of inflammatory mediators, which could exacerbate autoimmune responses in susceptible individuals [30]. This aligns with previous research indicating that hypoxia can stimulate pro-inflammatory cytokines, which play a key role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis [17].

The mutant endothelial per-ARNT-sim domain protein 1 (EPAS1) gene inherited from Denisovans is thought to adapt to hypoxic environments [22]. Its product is the hypoxia-inducible factor 2 α (HIF2 α). Interestingly, HIF2 α is an important player and therapeutic target in RA pathogenesis because of rendering a catabolic effect on cartilage [35]. Perhaps, some relationships of HA and RA depend on alterations in HIF2 α expression under hypoxic conditions.

Механизмы связи условий ВГ с аутоиммунными заболеваниями многообразны и могут включать иммунонейроэндокринные взаимодействия. Быстрое авиаперемещение здоровых добровольцев с равнины (200 м) в на ВГ (3600 м) приводит у них к значительным иммунологическим изменениям. В периферической крови были отмечены снижение числа базофилов, плазмацитоидных дендритных клеток, Т-клеток CD4+ и особенно эозинофилов. Эти изменения были более очевидны в случаях тяжелой горной болезни [20] и могут отражать стрессовое влияние гипоксии как типичного стрессора. При этом известно, что длительный и хронический стресс может при дифференцировке CD4+ Т-клеток вызвать сдвиг к фенотипу Th17, что способствует некоторым аутоиммунным заболеваниям [21].

В условиях ВГ гипоксия стимулирует дифференцировку Т-клеток в сторону Th17 посредством сигнального каскада через активин, пируваткиназу M2 и регулируемую внеклеточными сигналами киназу (ERK), что усугубляет такие аутоиммунопатии, как экспериментальный энцефаломиелит и псориаз. При этом, независимо от формы заболевания, повышается активность сенситизации лимфоцитов-киллеров, что приводит к усилению продукции провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина 6 и фактора альфа некроза опухолей [14].

Хронический стресс в условиях ВГ может также способствовать относительному снижению функции щитовидной железы [33]. Этот эффект был замечен И.Т. Калюжным у горцев в Кыргызстане и интерпретирован как адаптивное изменение, уменьшающее окислительный метаболизм при гипоксии в условиях ВГ [4]. Тем не менее, открытым остается вопрос, может ли в данном случае играть свою роль эндемический дефицит йода, отмеченный в некоторых горных районах Кыргызстана. Ведь даже субклинический гипотиреоз сопровождается склонностью к гиперпро-

лактинемии из-за компенсирующего действия тирוליбина/пролактолиберина [15]. Пролактин известен как эндокринный и паракринный стимулятор аутоиммунитета [12].



The mechanistic links of HA to autoimmune diseases are multiple and involve immunoneuroendocrine interactions. Rapid air travel of healthy volunteers from lowlands (200 m) to HA (3600 m) produce significant immunologic changes in them. Reduced peripheral blood basophil, plasmacytoid dendritic cell, CD4+ T cell and, especially, eosinophil counts were noticed. These changes were more evident in severe mountain sickness cases [20] and may reflect the stress-provoking influence of hypoxia as a typical stressor. With that, it is known that prolonged and chronic stress may cause the Th17 bias in CD4+ T cell differentiation, which facilitates some autoimmune diseases [21].

Hypoxia at HA stimulates Th₁₇ cell differentiation via the Activin A-PKM2 axis and the ERK pathway, which exacerbates such autoimmunopathies as experimental encephalomyelitis and psoriasis. Killer lymphocyte activity and sensitization are increased, regardless of the disease form, which elevates the production of the pro-inflammatory cytokines (IL-6, TNF- α) [14].

Chronic stress produced by HA may also contribute to a relative decrease in thyroid function [33]. This effect was noticed by I.T. Kalyuzhnyi in highlanders of Kyrgyzstan and interpreted as an adaptive change, which decreases oxidative metabolism under HA hypoxia [4]. However, it is an open question whether the endemic iodine deficiency registered in some HA areas of Kyrgyzstan could play a role in this case. Nevertheless, even subclinical hypothyroidism is accompanied by a tendency to hyperprolactinemia due to the compensatory action of thyroliberin/prolactoliberin [15]. Prolactin is known as an endocrine and paracrine stimulant of autoimmunity [12].

В условиях ВГ гипоксия посредством нескольких механизмов, включая связанные со стрессом, активирует гликолиз. Было доказано, что гликолитическая активация сигнализации от белкового комплекса mTOR может увеличить соотношение Th17/Treg, таким образом способствуя нескольким аутоиммунным заболеваниям, включая РА. Гипоксия в синовиальной среде, связанная с локальным образованием молочной кислоты, является одной из движущих сил РА, и ему могут способствовать условия ВГ, включая изменения в микробиоте, вызванные гипоксией кишечника, [25, 40, 41].

Иммунологические исследования течения РА у жителей высокогорных регионов Кыргызстана показали, что уровень антител против цитруллинированных белков в сыворотке у них при сравнении с жителями равнинных районов в среднем на 23% выше, что может указывать на более агрессивный курс РА в усло-

виях ВГ. Количество Th17-клеток у них повышено на 19%, а количество клеток Treg снижено на 11%, что указывает на дисбаланс между воспалительными и регуляторными механизмами иммунного ответа. Концентрации провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF- α в сыворотке были значительно выше у пациентов живущих в высокогорье, в результате чего и уровень ревматоидных факторов был у них в среднем на 15% выше [3].



HA hypoxia through several mechanisms, including stress-related ones, activates glycolysis. It has been demonstrated that glycolytic activation of mTOR signaling may increase the Th17/Treg ratio, thus promoting several autoimmune diseases, including rheumatoid arthritis. Synovium hypoxia associated with local lactic acid production is one of the driving forces of this disease, and HA, as well as changes in microbiota caused by intestinal hypoxia, may facilitate it [25, 40, 41].

Immunological studies of RA course in the residents of HA regions of Kyrgyzstan showed that serum anti-citrullinated protein antibody levels in these patients, compared to patients from lowlands, were on average 23% higher, which may indicate a more aggressive course of RA at HA. Th₁₇ cell counts in these subjects were elevated by 19%, while Treg cell counts were reduced by 11%, suggesting an imbalance between the inflammatory and regulatory mechanisms of the immune response. Serum concentrations of the proinflammatory cytokines IL-6 and TNF- α were significantly higher in patients living at HA. As a result, rheumatoid factor level was on average 15% higher in HA residing patients [3].

Разумеется, значимыми для связи условий ВГ с ревматическими заболеваниями могут быть и другие факторы помимо гипоксии. В том же исследовании [3, 34] было установлено, что физический труд и воздействие холода повышали риск РА в 1,8 раза, а влажность воздуха выше 70% была связана с увеличением частоты его обострений на 27%. Не следует недооценивать и то, что жизнь в условиях ВГ всегда связана с повышенными нагрузками на двигательный аппарат и, следовательно, с повышенным риском микротравм, которые в свою очередь могут способствовать развитию хронических РЗ [28]. Также большое ретроспективное исследование в Китае (с участием 512715 человек, включая 2889 пациентов с РА) недавно выявило положительные корреляции между риском РА с несколькими природными условиями там, где родились пациенты, включая факт рождения в теплое время года, низкоширотные условия и сильную инсоляцию в ранней жизни [26].

Некоторые важные выводы следуют также из изучения ревматизма [8, 39]. Отмечено, что хрониче-

ская ревматическая лихорадка связана с укороченным сроком профессиональной пригодности у шахтеров, работающих в условиях ВГ, и это вызывает обеспокоенность в связи с тем, что такие условия могут усугублять хронизацию и тяжесть ревматизма [39]. Однако вывод о том, что общая частота кардита ниже в условиях ВГ при сравнении с равнинными районами, предполагает сложные взаимодействия между высотой и РЗ. Возможно, что некоторые факторы ВГ, такие как снижение уровня кислорода и повышение воздействия ультрафиолетового излучения, связанные с улучшением обеспечения витамином D, могут влиять на микробиоту и тем самым на иммунопатологические заболевания [11, 40]. Интересно, что среди педиатрических пациентов с ревматической лихорадкой, живущих в высокогорье Кыргызстана, была зарегистрирована на фоне более мягкого развития болезни и менее активного гуморального ответа против стрептококков повышенная частота ревматических пороков сердечных клапанов, особенно справа. Авторы связывают это с тенденцией к развитию легочной гипертензии, характерной для жителей высокогорья [6].



Of course, exposure of mountaineers to some other factors besides hypoxia may be also significant for HA association with rheumatic diseases. Moreover, it was found in the same study [3, 34] that physical labor and exposure to cold increased the risk of rheumatoid arthritis 1.8 times, while air humidity above 70% was associated with a 27% increase in the frequency of its exacerbations. In this regard, one should not underestimate the fact that life in HA areas is always associated with increased challenges to the locomotion apparatus and, hence, a higher risk of microtraumas, which in its turn can contribute to the development of chronic RD [28]. A large Chinese retrospective study (512715 participants with 2889 RA patients among them) recently revealed positive correlations of RA risk with several natural environmental conditions at patient's birthplace, including being born in a warm season and exposed in the early life to low-latitude conditions and extreme sunlight [26].

Studies on rheumatic fever [8, 39] also provide some important insights. The observation that chronic rheumatic fever was associated with poorer survival rates among miners working at HA raises concerns about the potential for HA to exacerbate the chronicity and severity of rheumatism [39]. However, the finding that the overall incidence of carditis was lower at HA compared to lowland areas suggests a complex interaction between altitude and rheumatic pathology. It is possible that certain factors of HA, such as reduced oxygen levels and higher ultraviolet exposure associated with better vitamin D supply, may alter microbiota thus influencing immunopathological diseases [11, 40]. Interestingly, among pediatric patients with

rheumatic fever who live in the HA regions of Kyrgyzstan, there were recorded, against the background of a more indolent course of the disease and less active anti-streptococcal humoral immunity, a higher frequency of carditis and a greater incidence of rheumatic heart valve defects, especially on the right. The authors associate this with a tendency towards pulmonary hypertension characteristic for HA inhabitants [6].

Также в условиях ВГ заслуживает внимания пурпура Шёнлейна-Геноха, особенно в связи с тем, что в качестве независимых факторов ее риска в этих регионах определены возраст и медицинские факторы, в частности аллергия, в анамнезе [43]. Это позволяет считать, что экологические триггеры, возможно связанные с высотой, могут взаимодействовать с уже существующими уязвимостями, ускоряя начало аутоиммунных заболеваний. Точные механизмы тут остаются неясными, но могут включать в себя связанные с высотой изменения сосудистых функций или иммунных реакций [19].

Повышенная распространённость аутоиммунных процессов в условиях ВГ не ограничивается ревматическими заболеваниями. Например, сравнивая распространённость тиреоидита Хасимото среди горцев Алтая (тилингитов) и представителей того же этноса в низкогорных районах (Алтай-кижи), Т.П. Маклакова обнаружила, что и частота аутоиммунного тиреоидита и частота носительства аутоантител к антигенам щитовидной железы выше у горцев [5].

Однако воздействия условий ВГ на различные аспекты иммунной системы вариабельны. Например, из некоторых экспериментальных данных, полученных на животных, следует снижение аллергической сенсибилизации, уровня IgE и количества лимфоцитов в крови с одновременным увеличением активности фагоцитоза после 45 дней пребывания в условиях ВГ (горный перевал Анзоб в Таджикистане, 3375 м) [1]. Таким образом, ВГ способствует не любым видам иммунопатологических и аутоиммунных заболеваний и даже может быть связано негативно с некоторыми из них. Например, исследование, проведенное в Таджикистане, показало, что частота витилиго среди местных детей отрицательно коррелирует с высотой их места жительства [2]. При иммунной тромбоцитопенической пурпуре, у проживающих на равнине (760 м) и пролеченных в течение одной-шести недель на высокогорном кыргызстанском курорте (3200 м), уровень тромбоцитов повысился, а сывороточные провоспалительные цитокины (IL-2, IL-6 и TNF α) снизились [7]. Старые эпидемиологические данные из Индии (1965-72) указывают на то, что заболеваемость РА была значительно ниже в высокогорных округах, чем на уровне моря, что, однако, может быть связано

с намного более выраженными 50 лет назад, чем сегодня, различиями в качестве медицинской помощи в более или менее урбанизированных группах населения, [37].



Henoch-Schönlein purpura at HA also deserves attention, particularly because age, allergic history, and past medical anamnesis were identified as independent risk factors of the disease in these regions [43]. This suggests that environmental triggers possibly related to altitude may interact with pre-existing vulnerabilities to precipitate the onset of autoimmune disease. The exact mechanisms remain unclear, but may involve altitude-related changes in vascular function or immune responses [19].

The increased prevalence of autoimmune processes at HA is not limited to RD. For example, by comparing the incidence of Hashimoto's thyroiditis in high-mountain Altai people (Tilingites) and the members of the same ethnic group living in low-altitude areas (Altai-Kizhi), T.P. Maklakova found that both, the incidence of autoimmune thyroiditis and the frequency of carriers of autoantibodies to thyroid antigens, are higher among the HA sub-ethnic group [5].

However, the influences of HA on different facets of immune system are variable. For example, some experimental animal data suggest a decrease in allergic sensitization, IgE levels and blood lymphocyte count with concomitant increase in phagocytosis activity after 45 days of exposure to HA environment (Anzob mountain pass in Tajikistan, 3375 m) [1]. Thus, HA does not promote all kinds of immunopathological and autoimmune diseases and even may be negatively associated with some of them. For example, a study performed in Tajikistan has demonstrated that the incidence of vitiligo among local children correlated negatively with the altitude of their residence [2]. In immune thrombocytopenic purpura patients residing at lowlands (760 m) and treated for one to six weeks at Kyrgyz HA spa (3200 m), platelet count improved and serum pro-inflammatory cytokines (IL-2, IL-6 and TNF α) decreased [7]. An old epidemiological data from India (1965-72) mentioned that RA incidence was significantly lower at HA districts than at the sea level, which however could be related to differences in quality of medical aid and follow-up in more and less urbanized populations, much more pronounced 50 years ago than nowadays [37].

В целом, рассмотренные выше результаты подчеркивают необходимость в дальнейших исследованиях механизмов связи условий ВГ с повышенной распространённостью и изменениями клинической картины РЗ. Ценные сведения о патогенезе РЗ в условиях ВГ могут дать проспективные исследования и экспериментальные модели сфокусированные на путях стиму-

ляции воспаления при гипоксии. Гипоксия (например, в синовиальной среде при артрите) может посредством HIF α способствовать ангиогенезу, воспалению, апоптозу, эрозии хряща, гликолитическому сдвигу энергетического метаболизма, привлечению фибробластов и активации иммунных клеток, связанной с продукцией провоспалительных цитокинов и окислительными повреждениями ткани, тем самым способствуя патогенезу РЗ [32, 46]. Патогенетическое значение могут иметь и другие природных факторы ВГ.

Глобальную актуальность поднятых здесь вопросов подчеркивает разнообразие географических мест проведения исследований – от Тибета и Гималаев до Тянь-Шаня, Памира и Алтая и от Анд до гор Асир и Нагано, а также этническое и культурное разнообразие населения этих регионов. Для интерпретации рассмотренных здесь данных важны различия в планировании исследований, демографии пациентов и в высоте места их проживания над уровнем моря.

В заключение, хотя имеющиеся данные позволяют предположить наличие связи между условиями ВГ и повышенной распространенностью некоторых аутоиммунных заболеваний, точные механизмы этой связи еще предстоит выяснить. Будущие исследования должны быть нацелены на прояснение этих взаимосвязей и изучение потенциальных профилактических и терапевтических стратегий против РЗ в популяциях, насчитывающих десятки миллионов постоянных жителей и миллионы туристов.



Overall, these findings underscore the need for further studies of the mechanisms associating HA with the increased prevalence and altered clinical presentation of RD. Longitudinal studies and experimental models focusing on hypoxia-induced inflammatory pathways could provide valuable insights into the pathogenesis of RD at HA. Anyway, hypoxia (for example, synovial one in arthritis) can, through HIF α , promote angiogenesis, inflammation, apoptosis, cartilage erosion, glycolytic shift of energy metabolism, fibroblast attraction, and immune cells activation associated with pro-inflammatory cytokines production and oxidative damage, thus promoting the pathogenesis of RD [32, 46]. Several other natural environmental factors related to HA may also be of some mechanistic significance.

Additionally, the diverse geographic locations of the studies included in this review, from Tibet and Hymalayas to Tien Shan, Pamir and Altai and from Andes to Asir and Nagano mountains, and ethnically and culturally diverse populations there, highlight the global relevance of the issues addressed in the present review. Variation in study design, patient demographics, and altitude levels emphasizes the importance of considering local environmental and social factors when interpreting these findings.

In conclusion, while the current evidence suggests a link between HA and increased prevalence of certain autoimmune diseases, the exact mechanisms of this association remain to be elucidated. Future research should aim to clarify these relationships and explore potential preventive and therapeutic strategies against RD in HA populations numbering tens of millions of people and millions of tourists worldwide.

Декларации:

Конфликт интересов: Отсутствует

Финансирование: Исследование и публикация не получали особое финансирование

Совместное использование данных: Не применимо к данной статье, так как в ходе исследования не были созданы или проанализированы базы данных, помимо библиографических.

Соблюдение этических принципов: авторы заявляют, что соблюдали Хельсинкскую декларацию Всемирной медицинской ассоциации.

Вклад авторов:

ЖК: планирование, сбор данных, написание статьи, анализ данных, статистический анализ.

ЛПЧ: сбор данных, анализ данных, написание статьи, окончательный пересмотр и подача статьи.

ЗКК: сбор данных, написание статьи, статистический анализ.

МГН: сбор данных, подача статьи.

БДР: сбор данных, написание статьи, анализ данных, статистический анализ.

БТО: сбор данных, написание статьи, анализ данных, пересмотр.

Авторство: Все названные авторы соответствуют критериям Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) для авторства, отвечают за качество работы в целом и дают согласие на публикацию этой версии.



Declarations:

Conflict of interest: Nothing to declare.

Data sharing: Data sharing does not apply to this article, as no datasets were generated or analyzed during the current study.

Funding source: No funding or sponsorship was received for this study or publication of this article.

Compliance with Ethics Guidelines: The authors declare that the World Medical Association Declaration of Helsinki was followed.

Author Contributions:

JFC: design, data collection, writing, data analysis, statistical analysis.

LPC: data collection, data analysis, writing, final revision, submission.

ZKK: data collection, writing, statistical analysis.
MGN: data collection, submission.
BDR: data collection, writing, data analysis, statistical analysis.
BTO: data collection, writing, data analysis, revision.

Authorship: All named authors meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship for this article, take responsibility for the integrity of the work as a whole, and give their approval for this version to be published.

Литература

Список русскоязычной литературы

1. Галиев РС, Дробленков АВ. Гипосенсибилизирующий эффект высокогорья и иммуногенетический закон. Медицинская иммунология. 2023;25(2):409-14. doi.org/10.15789/10.15789/1563-0625-HEO-2335.
2. Исмагуллоева СС, Мухамадиева КМ. Витилиго у детей, проживающих в разных климатогеографических регионах Таджикистана. Светоч науки. 2024;3:100-9. EDN NUYDVO.
3. Кадыралиева ЗК, Рязанцев БД. Заболеваемость ревматоидным артритом и его особенности течения в Кыргызстане. Innova. 2025; 11(2):106-7. EDN TXTTST.
4. Калюжный ИТ. Функция щитовидной железы при сердечно-сосудистых заболеваниях в условиях горного климата. Фрунзе: Илим; 1977.
5. Маклакова ТП. Заболевания щитовидной железы у коренного населения Республики Алтай: эпидемиологические, клинические, гормонально-метаболические и профилактические аспекты. Международный эндокринологический журнал. 2011;(4):94-103. EDN RVNJFJ.
6. Саатова ГМ, Накажима Т, Омурзакова Н. Ревматическая лихорадка в Кыргызстане: распространенность, последствия, стратегия контроля. Здоровье матери и ребенка. 2009;3:11-7. EDN HBSJLL.
7. Эралиева М.О. Клиническая картина и изменения цитокинов у больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой в процессе высокогорного лечения. Медицина Кыргызстана. 2014;2(1): 31-3. EDN XQDCPJ.

Общий список литературы / Reference List

1. Galiev RS, Droblenkov AV. [Hyposensitizing effect of high altitude and immunogenetic law]. Meditsynskaya Immunologiya. 2023;25(2):409-14. doi.org/10.15789/10.15789/1563-0625-HEO-2335. (In Russ.)
2. Ismatulloeva SS, Mukhamadiev KM. [Vitiligo in children living in different climatic and geo-

graphic regions of Tajikistan]. Svetoch Nauki. 2024;3:100-9. EDN NUYDVO. (In Russ.)

3. Kadyralieva ZK, Ryazantsev BD. [Incidence of rheumatoid arthritis and its course characteristics in Kyrgyzstan]. Innova. 2025;11(2):106-7. (In Russ.) EDN TXTTST.
4. Kalyuzhnyi I.T. Funktsiya Schitovidnoy Zhelezy pri Serdechno-Sosudistykh Zabolevaniyakh v Usloviyakh Gornogo Klimata [Function of Thyroid Gland in Cardiovascular Diseases under the Conditions of Mountainous Climate]. Frunze: Ilim; 1977. (In Russ.)
5. Maklakova TP. [Thyroid diseases in the indigenous population of the Altai Republic: epidemiological, clinical, hormonal-metabolic and preventive aspects. Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal. 2011;(4): 94-103. EDN RVNJFJ. (In Russ.)
6. Saatova G.M., Nakajima T., Omurzakova N. [Rheumatic fever in Kyrgyzstan: prevalence, consequences, control strategy]. Zdorovye Materi i Rebenka. 2009;3:11-7. EDN HBSJLL. (In Russ.)
7. Eralieva MO. [Clinical picture and cytokine changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura during high-altitude treatment]. Meditsyna Kyrgyzstana. 2014;2:31-3. EDN XQDCPJ. (In Russ.)
8. Abbag FI. Preliminary study on acute rheumatic fever at high and low altitudes of Asir region. J Family Community Med. 1996;3(1):35-8.
9. Almutairi K, Nossent J, Preen D, Keen H, Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. Rheumatol Int. 2021;41(5):863-77. doi: 10.1007/s00296-020-04731-0.
10. Arima H, Koirala S, Nema K, Nakano M, Ito H, Poudel KM, Pandey K, Pandey BD, Yamamoto T. High prevalence of rheumatoid arthritis and its risk factors among Tibetan highlanders living in Tsarang, Mustang district of Nepal. J Physiol Anthropol. 2022; 41(1):12. doi: 10.1186/s40101-022-00283-3.
11. Basnyat B, Murdoch DR. High-altitude illness. Lancet. 2003; 361(9373):1967-74. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13591-X.

12. Borba V, Carrera-Bastos P, Zandman-Goddard G, Lucia A, Shoenfeld Y. Prolactin's paradox: Friend, foe, or both in immune regulation? *Autoimmun Rev.* 2024;23(11):103643. doi: 10.1016/j.autrev.2024.103643.
13. Brimkulov N, Louton L, Sydykova S, Vinnikov D, Imanalieva F. Morbidity in the mountainous province of Kyrgyzstan: Results from a population-based cross-sectional study. *High Alt Med Biol.* 2017;18(4):338-42. doi: 10.1089/ham.2017.0046.
14. Cai C, Ni G, Chen L, Deng C, Chai S, Wang R, Zhang R, Luo F, Ge RL. Altitude hypoxia and hypoxemia: pathogenesis and management. *Signal Transduct Target Ther.* 2026;11(1):27. doi: 10.1038/s41392-025-02531-1.
15. Churilov LP, Stroeve YI, Serdyuk IY, Kamino-va-Mudzhikova OM, Belyaeva IV, Gvozdetsky AN, Nitsa NA, Mikhailova LR. Autoimmune thyroiditis: Centennial jubilee of a social disease and its comorbidity. *Pathophysiology.* 2014;21(2):135-45. doi: 10.1016/j.pathophys.2013.11.002.
16. Cui A, Li H, Wang D, Zhong J, Chen Y, Lu H. Global and regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *EClinicalMedicine.* 2020; 29-30:100587. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100587.
17. Fearon U, Canavan M, Biniacka M, Veale DJ. Hypoxia, mitochondrial dysfunction and synovial invasiveness in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2016; 12(7):385-97. doi: 10.1038/nrrheum.2016.69.
18. GEO-RA Group. Latitude gradient influences the age of onset of rheumatoid arthritis: a worldwide survey. *Clin Rheumatol.* 2017; 36(3):485-97. doi: 10.1007/s10067-016-3481-9.
19. Groves BM, Reeves JT, Sutton JR, Wagner PD, Cymerman A, Malconian MK, Rock PB, Young PM, Houston CS. Operation Everest II: elevated high-altitude pulmonary resistance unresponsive to oxygen. *J Appl Physiol* 1987; 63(2):521-30. doi: 10.1152/jappl.1987.63.2.521.
20. Han J, Gao J, Ma Y, Li Y, Wu C, Le S, Zhao Y, Li H, Luo Y, Han X, Guo Y, Li Y, Zhou G, Jin L, Wang J, Qian F. Distinct immune cell profiles associated with high-altitude hypoxia and severe acute mountain sickness. *J Physiol.* 2025. doi: 10.1113/JP288584.
21. Harpaz I, Abutbul S, Nemirovsky A, Gal R, Cohen H, Monsonego A. Chronic exposure to stress predisposes to higher autoimmune susceptibility in C57BL/6 mice: glucocorticoids as a double-edged sword. *Eur J Immunol.* 2013; 43:758-69. doi: 10.1002/eji.201242613.
22. Huerta-Sánchez E, Jin X, Asan BZ, Peter BM, Vinckenbosch N, et al. Altitude adaptation in Tibetans caused by introgression of Denisovan-like DNA. *Nature.* 2014;512(7513):194-7. doi: 10.1038/nature13408.
23. Kondo Y, Abe S, Toko H, Hirota T, Takahashi H, Shimizu M, Noma H, Tsuboi H, Matsumoto I, Inaba T, Sumida T. Effect of climatic environment on immunological features of rheumatoid arthritis. *Sci Rep.* 2023; 13(1):1304. doi: 10.1038/s41598-022-27153-3.
24. Konisti S, Kiriakidis S, Paleolog EM. Hypoxia – a key regulator of angiogenesis and inflammation in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012; 8(3):153-62. doi: 10.1038/nrrheum.2011.205.
25. Liu A, Li S, Huo C, Qian T, Zhu Y, Jiang T. The effect of hypoxia on rheumatoid arthritis. *Mol Rheumatol.* 2025;35:787-800. doi: 10.1093/mr/roaf046.
26. Luo L, Hee JY, Zang S, Liu Z, Tang K, Zhang X, Li C. Natural environmental factors at birth on risk for rheumatoid arthritis: the impact of season, temperature, latitude, and sunlight exposure. *BMC Public Health.* 2025; 25(1):1267. doi: 10.1186/s12889-025-22448-2.
27. Ma Y, Chen H, Lv W, Wei S, Zou Y, Li R, Wang J, She W, Yuan L, Tao J, Guo X, Bi S, Tian H, Ma Y, Sun H, Sun C, Xu J, Dong Y, Kang J, Lv H, Zhang M, Jiang Y. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis from 1990 to 2021, with projections of incidence to 2050: a systematic and comprehensive analysis of the Global Burden of Disease study 2021. *Biomark Res.* 2025; 13(1):47. doi: 10.1186/s40364-025-00760-8.
28. Martin JA, Buckwalter JA. Post-traumatic osteoarthritis: the role of stress induced chondrocyte damage. *Biorheology.* 2006; 43(3,4):517-21.
29. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.
30. Palazon A, Goldrath AW, Nizet V, Johnson RS. HIF transcription factors, inflammation, and immunity. *Immunity.* 2014; 41:518-28. doi: 10.1016/j.immuni.2014.09.008.
31. Parks CG, Miller FW, Pollard KM, Selmi C, Germolec D, Joyce K, Rose NR, Humble MC. Expert panel workshop consensus statement on the role of the environment in the development of autoimmune disease. *Int J Mol Sci.* 2014;15:14269-97. doi: 10.3390/ijms150814269.
32. Quiñonez-Flores CM, González-Chávez SA, Pacheco-Tena C. Hypoxia and its implications in rheumatoid arthritis. *J Biomed Sci.* 2016;23(1):62. doi: 10.1186/s12929-016-0281-0.

