

УДК 616.411-003.972

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-3-11-20

Роль факторов гипоксии в транскрипционных механизмах клонального гемопоэза при миелодиспластическом синдроме

В.А. Невзорова^{1,2}, А.С. Волосатов^{1,2}, А.В. Талько^{1,2}, Н.С. Музыченко², В.С. Дубов², В.М. Черток¹¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия² Краевая клиническая больница №2, Владивосток, Россия

Гипоксия-индуцируемый фактор (Hypoxia-induced factor, HIF), главный регулятор клеточного ответа на гипоксию, координирует адаптацию через активацию генов, контролирующих ангиогенез (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), метаболизм глюкозы (Glucose Transporter, GLUT1, GLUT3), пролиферацию (Insulin-like Growth Factor, IGF-2), pH-гомеостаз (Carbonic anhydrase, CA IX) и эритропоэз (ЭПО). Роль HIF как маркера гипоксии и драйвера агрессивности солидных опухолей не вызывает сомнений, однако его вклад в патогенез гематологических заболеваний, в частности в развитие клонального кроветворения и лейкемогенез, остается малоизученным и противоречивым. В данном обзоре литературы мы сосредоточились на анализе взаимосвязи экспрессии HIF-1α (наиболее изученной изоформы) с риском возникновения клонального гемопоэза при миелодиспластическом синдроме (МДС), возможностью последующей трансформации в острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) и неблагоприятным прогнозом течения МДС в целом. Особое внимание уделено потенциальным механизмам, посредством которых гипоксия и HIF-1α могут способствовать селективному преимуществу диспластического клона (например, через изменение метаболизма, апоптоза или взаимодействия со стромой костного мозга) и его злокачественной прогрессии. Полученные данные важны для оценки риска течения МДС и поиска новых терапевтических мишеней коррекции возникших нарушений.

Ключевые слова: гипоксия, HIF-1α/HIF-2α, миелодиспластический синдром, микроокружение костного мозга, пролилгидроксилаза, псевдогипоксия

Поступила в редакцию: 20.07.2025. Получена после доработки: 24.07.2025. Принята к публикации: 03.09.2025

Для цитирования: Невзорова В.А., Волосатов А.С., Талько А.В., Музыченко Н.С., Дубов В.С., Черток В.М. Роль факторов гипоксии в транскрипционных механизмах клонального гемопоэза при миелодиспластическом синдроме. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;3:11–20. doi: 10.34215/1609-1175-2025-3-11-20

Для корреспонденции: Волосатов Алексей Сергеевич – врач-стажер отделения гематологии Краевой клинической больницы № 2 (690105, Владивосток, ул. Русская, 55); ординатор института терапии и инструментальной диагностики Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0009-0002-3913-5589; e-mail: avolosatov369@gmail.com

Role of hypoxia factors in the transcriptional mechanisms of clonal hematopoiesis in myelodysplastic syndrome

V.A. Nevzorova¹, A.S. Volosatov^{1,2}, A.V. Talko^{1,2}, N.S. Muzychenko¹, V.S. Dubov², V.M. Chertok¹¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia² Regional Clinical Hospital No 2, Vladivostok, Russia

The hypoxia-inducible factor (HIF) is a key regulator of the cellular response to hypoxia. This factor coordinates adaptation through the activation of genes controlling angiogenesis (VEGF), glucose metabolism (GLUT1, GLUT3), proliferation (IGF-2), pH homeostasis (CA IX), and erythropoiesis (EPO). Although the role of HIF as a marker of hypoxia and a driver of aggressiveness in solid tumors is well-established, its contribution to the pathogenesis of hematological diseases, particularly in the development of clonal hematopoiesis and leukemogenesis, remains poorly understood and controversial. In this literature review, we focus on analyzing the relationship between HIF-1α expression (the most studied isoform) and the disease severity of myelodysplastic syndrome (MDS), the risk of clonal hematopoiesis, and subsequent transformation to acute myeloid leukemia (AML). Special attention is given to the potential mechanisms by which hypoxia and HIF-1α may promote the selective advantage of the dysplastic clone (e.g., through alterations in metabolism, apoptosis, or interaction with the bone marrow stroma) and its malignant progression. The findings highlight the significance for MDS risk stratification and the search for novel therapeutic targets.

Keywords: hypoxia, HIF-1α/HIF-2α, myelodysplastic syndrome, bone marrow microenvironment, prolyl hydroxylase, pseudohypoxia

Received 20 July 2025; Revised 24 July 2025; Accepted 3 September 2025

For citation: Nevzorova V.A., Volosatov A.S., Talko A.V., Muzychenko N.S., Dubov V.S., Chertok V.M. Role of hypoxia factors in the transcriptional mechanisms of clonal hematopoiesis in myelodysplastic syndrome. *Pacific Medical Journal*. 2025;3: 11–20. doi: 10.34215/1609-1175-2025-3-11-20

Corresponding author: Alexey S. Volosatov, trainee physician of Hematology Department of the Regional Clinical Hospital No. 2 (55 Russkaya st., Vladivostok, 690105, Russia); Resident at the Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics of the Pacific State Medical University (2 Ostryakova ave., Vladivostok, 690002, Russia); ORCID: 0009-0002-3913-5589; e-mail: avolosatov369@gmail.com

Индукцируемые гипоксией факторы (HIF) относятся к факторам транскрипции, которые реагируют на уменьшение количества доступного кислорода в клеточной среде (гипоксию). Они обладают способностью также включаться в реализацию реакций псевдогипоксии. Например, при дефиците тиамина HIF могут выступать в качестве объединяющего механизма при нарушении синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) митохондриями [1]. Адаптация к процессам гипоксии необходима для поддержания биоэнергетического гомеостаза и защиты от повреждающего действия недоокисленных метаболитов или митохондриальных реактивных форм кислорода (мРФК) [2]. Контроль над ней достигается сформированной в ходе эволюции системой регуляторов факторов транскрипции HIF, состоящей из лабильной альфа единицы HIF- α (HIF-1 α или HIF-2 α) и стабильной бета-единицы HIF- β . В условиях достаточного количества кислорода HIF-1 α непрерывно синтезируется в цитозоле [3]. При гипоксии HIF-1 α стабилизируется, перемещаясь в ядро клетки и связываясь с регуляторными последовательностями промоторных HIF-регулируемых генов. В свою очередь мишенями транскрипции HIF-генов являются гены, ответственные за выживание и метаболизм клеток в целом, что обеспечивает адаптацию к гипоксии [1]. Индуцируемые гипоксией факторы избыточно синтезируются при большом спектре онкологических заболеваний и в ряде ситуаций развития моноклонального гемопоэза, в том числе и при МДС. В стволовых и прогениторных клетках костного мозга пациентов с МДС обычно активируется сигнатура транскрипции HIF-1 α [4]. Однако данные о роли HIF в развитии более неблагоприятного течения МДС, в частности в риск трансформации в острый лейкоз, малочисленны и требуют отдельного изучения, в том числе с целью уточнения и дополнения прогностических шкал течения МДС и возможностью разработки методов прецизионной терапии заболевания.

Целью нашей работы было проанализировать данные литературы по вопросу роли факторов гипоксии в транскрипционных механизмах развития миелодисплазии и клонального гемопоэза при МДС и оценить содержание HIF-1 α , HIF-2 α в сыворотке крови и возможную связь их экспрессии с риском неблагоприятного течения гематологических заболеваний.

Для подготовки обзорной статьи проводили анализ литературы в электронной базе данных PubMed и медицинских журналах: «Тихоокеанский медицинский журнал», Blood, Cancers, International Journal of Molecular Sciences, Cells, Nature.

Период охвата литературы: 2000–2025 гг.

HIF и его роль в метаболизме кислорода

Кислород (O_2), который является конечным акцептором электронов при окислительном фосфорилировании, играет ключевую роль в поддержании жизни у беспозвоночных и позвоночных. В условиях гипоксии запускается защитная реакция, которая

направлена на снижение потребления АТФ [1]. Это достигается путем подавления трансляции белков и активности ионных каналов, которые являются основными потребителями АТФ в условиях нормального уровня кислорода. Несмотря на общее снижение синтеза рибонуклеиновой кислоты (РНК) во время фазы восстановления, происходит активация транскрипции некоторых генов, индуцируемых условиями гипоксии за счет включения семейства HIF [5]. Семейство HIF состоит из трех белков, которые представляют собой гетеродимеры. В их состав входят чувствительные к кислороду α -субъединицы (HIF-1 α , HIF-2 α) и нечувствительные к кислороду β -субъединицы или HIF-1 β [6].

В работе А.Е. Коцуба и соавт. [7] была рассмотрена и доказана согласованность роли HIF-1 α и HIF-2 α в процессах адаптации к гипоксии. Определена их роль в различных этапах адаптации. Так, HIF-1 α , по данным исследователей, отвечает за быстрый ответ, в то время как HIF-2 α – за долговременные процессы. HIF-1 α в отличие от HIF-2 α является наиболее изученной изоформой HIF у млекопитающих. HIF-1 α представляет собой полипептидную субъединицу массой 120 кДа. Она образует гетеродимер с HIF-1 β , полипептидной субъединицей массой от 91 до 94 кДа. Вместе они формируют фактор транскрипции HIF-1 [3]. Оба фактора транскрипции относятся к семейству основных факторов транскрипции (Basic Helix-loop-helix/Per-Arnt-Sim, bHLH/PAS). В своем составе они содержат один домен bHLH и два домена PAS (PAS-A и PAS-B). Домен спираль-петля-спираль (helix-loop-helix, HLH) необходим для димеризации и связывания гипоксии индуцированного фактора с HRE (hormone response element) на молекулах ДНК. PAS отвечает за стабилизацию гетеродимера HIF-1 α /HIF-1 β . С-терминальная область содержит кислородзависимый деградационный домен (Oxygen-Dependent Degradation Domain, ODD), отвечающий за активацию и ингибирование трансляционной активности HIF. Непосредственно сам ODD состоит из двух трансактивационных доменов (Transactivation Domain, TAD), N-TAD и C-TAD.

N-TAD содержит два ключевых пролиновых остатка, которые гидроксилируются в нормоксических условиях. Гидроксилирование пролинов опосредуется ферментами PHD (Prolyl Hydroxylase Domain), что позволяет белку фон Хиппеля-Линдау (von Hippel-Lindau protein, pVHL) распознать ODD и направить HIF-1 α на убиквитинирование и деградацию через протеасому. При гипоксии гидроксилирование блокируется, HIF-1 α стабилизируется и накапливается в ядре. C-TAD содержит кислые и гидрофобные остатки. Активность C-TAD зависит от кислородзависимого гидроксилирования аспарагинового остатка. В условиях гипоксии гидроксилирование прекращается, что позволяет C-TAD связываться с комплексом p300/CBP (E1A-binding protein p300/ CREB-binding protein). В составе последнего также присутствует механизм кислород независимого гидроксилирования аспарагинового остатка за счет HIF-1. Комплекс p300/

СВР играет ключевую роль в функционировании HIF-1 α , выступая коактиватором его транскрипции, p300 и СВР — это гомологичные белки с гистонацетиленотрансферазной активностью. Они ацетилируют гистоны, ослабляя взаимодействие ДНК с гистонами, что делает хроматин более доступным для транскрипционных факторов и РНК-полимеразы II. Также они служат «каркасом» для сборки крупных транскрипционных комплексов [8]. В нормальных условиях, когда уровень кислорода не является ограничивающим фактором, PHD катализируют С4-гидроксилирование остатков пролина в α -субъединицах HIF. Эта посттрансляционная модификация усиливает связывание HIF- α с pVHL, который является компонентом комплекса убиквитинлигазы. В результате происходит убиквитинирование HIF- α и его последующая деградация [9]. При гипоксии активность PHD снижается, что приводит к стабилизации изоформ HIF- α и их перемещению в ядро. Там они связываются с HIF- β , вызывая транскрипцию генов-мишеней HIF для смягчения последствий гипоксии [3]. В частности, HIF активирует гены, ответственные за увеличенную выработку эритропоэтина (ЭПО), который стимулирует образование эритроцитов и усиливает транспортную способность крови для обеспечения тканей и клеток кислородом. Доказана способность белков семейства HIF индуцировать синтез VEGF и процессы неопластического роста, что имеет ключевое значение для обеспечения выживания клеток и тканей в условиях гипоксии [10]. HIF способствует переключению клеточного метаболизма на анаэробное дыхание, что позволяет клеткам для получения энергии использовать глюкозу даже при низком уровне кислорода. При нормоксии синтез АТФ в митохондриях клетки происходит в условиях высокоэффективного аэробного дыхания. При недостатке кислорода HIF активирует путь анаэробного гликолиза, который, хотя и менее эффективен, но позволяет обеспечить клетки критически необходимым количеством молекул АТФ. HIF-1 α и HIF-2 α регулируют экспрессию нескольких ведущих генов, задействованных в процессе анаэробного гликолиза, зависящего от состояния ряда ферментов [11]. Так гексокиназа является первым ферментом пути гликолиза, который обеспечивает фосфорилирование глюкозы и способствует ее усвоению клетками. Важным ферментом гликолиза считается пируваткиназа, которая катализирует один из его финальных шагов, способствуя образованию пирувата, используемого для продукции АТФ. Лактатдегидрогеназа, в свою очередь, превращает пируват в лактат, с одной стороны, вызывая его избыточное накопление, а с другой — тормозит излишний синтез восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида, поддерживая баланс в состоянии внутриклеточных окислительно-восстановительных реакций и обеспечивая продолжение процессов гликолиза для поддержания необходимого энергетического обмена. Помимо активации процессов анаэробного гликолиза в условиях недостатка кислорода

HIF способен активировать иные пути поступления энергии и влиять на метаболизм жирных кислот, способствуя их β -окислению [12].

Роль HIF в канцерогенезе солидных опухолей

Гипоксия активирует HIF, которые играют центральную роль в регуляции клеточного метаболизма, влияют на гены, участвующие в регуляции клеточного цикла и апоптоза, приводя к ряду адаптивных изменений, позволяющих опухолевым клеткам выживать и расти даже в неблагоприятных условиях [13]. Например, гипоксия способна отбирать клетки, экспрессирующие мутации в генах p53, супрессоре опухолей, и Bcl-2, белке, ингибирующем апоптоз в онкогенно-трансформированных клетках [14]. Одной из основных адаптаций, инициируемых HIF, является переключение метаболизма опухолевых клеток с аэробного на анаэробное дыхание [15]. Анаэробное дыхание улучшает выживаемость опухолевых клеток в условиях гипоксии, приводя к накоплению лактата. В условиях высокой концентрации лактата повреждаются ключевые метаболические пути, что может привести к изменениям в синтезе и гомеостазе аминокислот, жирных кислот и нуклеотидов. При недостатке глюкозы опухолевые клетки могут использовать глутамин как альтернативный источник энергии. HIF активирует пути, способствующие утилизации глутамина, что усиливает клеточный метаболизм и поддерживает выживание клеток [16]. Кроме того, HIF позволяет опухолевым клеткам использовать иные альтернативные источники энергии в условиях недостатка глюкозы в виде β -окисления жирных кислот [17]. HIF активирует экспрессию антиоксидантных белков, которые защищают опухолевые клетки от повреждений, связанных с окислительным стрессом [18]. Высокие уровни экспрессии HIF-1 α напрямую связаны с прогрессированием опухоли и неблагоприятным исходом у пациентов при немелкоклеточном раке легкого [15], раках головы и шеи, толстой кишки, желудка, молочной железы, предстательной железы, поджелудочной железы, пищевода, остеосаркоме, карциноме эндометрия, карциноме яичников, карциноме мочевого пузыря и карциноме носоглотки [19]. Исследования показали, HIF-1 α и HIF-2 α играют ключевую роль в патоморфозе опухолевых стволовых клеток (ОСК). Установлено, что для сохранения пула ОСК и поддержания их уникальных свойств (формирование механизмов избегания устойчивости к химиотерапевтическим воздействиям, обеспечение метастатического потенциала и пр.) необходимы как HIF-1 α , так и HIF-2 α [15]. Одним из механизмов пролиферации ОСК в условиях тканевой гипоксии, в частности, является повышение экспрессии HIF-1 α [20]. HIF может угнетать активацию и пролиферацию CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов, которые важны для распознавания и уничтожения опухолевых клеток [21]. Повышенные уровни HIF в опухолевых клетках могут снижать экспрессию молекул,

например интерлейкин-2 (ИЛ-2), способствующих активации Т-клеток. HIF может изменять функции дендритных клеток, снижая их способность к регулированию Т-клеточного ответа в условиях гипоксии [22]. Несмотря на свойства HIF стимулировать синтез провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО- α (фактор некроза опухоли- α), их гиперэкспрессия вызывает иммунную толерантность и подавление активации Т-лимфоцитов, направленную на угнетение опухолевого роста [19, 23]. Микроокружение опухоли часто содержит M2-тип макрофагов, которые участвуют в развитии процессов иммуносупрессии и опухолевой прогрессии. HIF способствует их активации, усиливая выработку факторов роста и сопутствующих молекул, таких как ИЛ-10 и трансформирующий фактор роста — β (Transforming growth factor β , TGF- β), которые подавляют эффекторный Т-клеточный ответ [19]. HIF влияет на экспрессию генов, связанных с адгезией клеток и их миграцией. Повышенная экспрессия молекул клеточной адгезии, таких как N-кадгерин, и, напротив, уменьшенная экспрессия E-кадгерина помогает опухолевым клеткам отрываться от основной массы опухоли и метастазировать в другие ткани [24]. HIF также активирует сигнальные пути, способствующие производству ряда матриксных металлопротеиназ, разрушающих внеклеточный матрикс и участвующий в развитии метастазирования опухоли.

Роль клеточного микроокружения костного мозга и факторов гипоксии в развитии клонального гемопоэза при МДС

МДС – это группа аномальных клональных заболеваний с неэффективным кроветворением, которые не поддаются лечению традиционными методами. Недавние генетические исследования больших групп населения показали, что соматические мутации в гемопоэтических клетках, приводящие к клональной экспансии, обычно возникают в процессе старения человека [25]. Клонально-ограниченный гемопоэз связан с повышенным риском последующего диагностирования миелоидной или лимфоидной неоплазии и повышенной смертностью от всех причин. Формирование МДС представляет собой многоступенчатый процесс. На первом этапе в гемопоэтических стволовых клетках (ГСК) появляется «инициирующая мутация» или иная генетическая аномалия, которая подготавливает клетку, но сама по себе недостаточна для возникновения клинически выраженного гематологического заболевания. На следующем этапе в ГСК или миелоидных клетках-предшественниках происходят дополнительные мутации, которые способствуют усиленной пролиферации и нарушению процессов дифференцировки клеток [26]. По данным литературы, существует множество генетических мутаций и хромосомных аномалий, которые лежат в основе развития МДС [26]. Мутации, затрагивающие эпигенетическую регуляцию и сплайсинг РНК, относящиеся к «драйверным мутациям», определяют, какой клон клеток будет доминировать и вытеснять другие, обеспечивая так

называемое «клональное доминирование» [27]. В сочетании с другими мутациями «клональное доминирование» делает возможным существование различных сценариев развития процессов клонального гемопоэза, включая возникновение и прогрессию определенных фенотипов МДС и/или трансформацию в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) [28]. Современные исследования показывают, что микроокружение костного мозга играет важную роль в инициации и развитии клонального кроветворения, поддержке выживания лейкоэмических клеток и их устойчивости к химиотерапии [29]. Клеточные и тканевые диффероны микроокружения ГСК разнообразны и включают остеобласты, клетки сосудистого эндотелия, симпатические нервные волокна и мезенхимальные стромальные клетки (МСК). Благодаря уникальным свойствам мезенхимальные стромальные клетки занимают лидирующие позиции в поддержании необходимого регенетарного потенциала ГСК. МСК являются плюрипотентными клетками, обладают способностью к самообновлению, активно участвуют в гемопоэзе, регулируют состояние гемопоэтических стволовых клеток и обеспечивают сохранение их гемопоэтических способностей на протяжении всей жизни [30]. Сложные взаимосвязи в состоянии микроокружения ГСК влияют на их поведение, поддерживая и контролируя пролиферацию, миграцию, дифференцировку ГСК, возможности самообновления и нахождения в состоянии покоя или дремлющем состоянии, в том числе за счет выделения разнообразного спектра цитокинов и хемокинов, например ряда интерлейкинов – ИЛ 6, ИЛ 7, ИЛ 8, ИЛ 11, LIF (Leukemia Inhibitory Factor), ФНО- β , простагландин E2 (ПГЕ2).

МСК костного мозга имеют возможность защищать внутрикостные ГСК от повреждений, вызванных дисбалансом в состоянии клеточного иммунного ответа и избытком натуральных киллеров (natural killer, NK-клеток) за счет физического укрытия в специфических гемопоэтических нишах, окружаемых стромальными клетками и внеклеточным матриксом [31], секреции ряда иммуносупрессивных факторов, таких как индоламин2,3-диоксигеназа, ПГЕ2, TGF- β [32,33]. В эксперименте МСК костного мозга с измененным генным потенциалом могут являться непосредственным инициатором развития МДС, даже при отсутствии мутаций в самих ГСК [34]. При изучении МСК, полученных от пациентов с МДС, установлена их морфологическая деформация со сниженной способностью к дифференцировке и возможностью формирования клеточных колоний неправильной формы. Обозначенные свойства указывают на изменение биологии МСК с формированием фенотипа со сниженной способностью поддерживать пул здоровых ГСК [34]. В роли объединяющего звена изменения клеточного потенциала как самих ГСК, так и их микроокружения может выступать дискоординация регуляторного ответа на ситуационную клеточную и тканевую гипоксию. Установлена активация сигнатуры транскрипции

HIF-1 α в стволовых/прогениторных клетках костного мозга пациентов с МДС. Накопление HIF-1 α наблюдается в моделях мышей с мутациями, ассоциированными с МДС. Его роль в прогрессии МДС связана с обеспечением сложных кислородзависимых процессов в состоянии клеточного и тканевого дифферона костного мозга. С другой стороны, экспериментально показано, что стабильность состояния HIF-1 α при МДС зависит как от кислородзависимых, так и от кислороднезависимых механизмов. Стабилизация HIF-1 α при МДС происходит даже при нормальном уровне кислорода, что указывает на существование нестандартных возможностей обеспечения его устойчивости, не зависящих от колебаний содержания кислорода и/или наличия истинной гипоксии [4, 28]. Стабилизация HIF-1 α возникает из-за комбинации генетических, метаболических и сигнальных нарушений, например mammalian target of rapamycin (mTOR), который является субъединицей внутриклеточных мультимолекулярных сигнальных комплексов TORC1 и TORC2, регулирующих клеточный рост и выживание, может усиливать трансляцию HIF-1 α даже при нормальном уровне кислорода [35, 36]. Гиперактивация ядерного фактора каппа В на фоне провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ1 β) повышает экспрессию HIF1 α , дефекты в митохондриальном звене могут приводить к накоплению РФК, которые, в свою очередь, ингибируют PHD, что приводит к стабилизации HIF1 α . Установлены и иные пути стабилизации HIF-1 α , не связанные с активацией транскрипционных факторов.

Существует мнение о принятии парадигмы развития МДС как модели клеточного старения. Темпы и интенсивность процессов старения во многом определяются геномной нестабильностью, процессами укорочения теломер и целым комплексом эпигенетических изменений с утратой межклеточной коммуникации и нарушениями процессов энергетического обмена, центральную позицию в регуляции которого занимает состояние митохондрий. Особенностью «состаренного» фенотипа клеток является уменьшение числа митохондрий, снижение числа копий митохондриальной ДНК и потеря митохондриального белка в тканях [2]. Одним из общих факторов, лежащих в основе процесса старения, является накопление молекулярных повреждений и нарушение механизмов воспроизводства клеточного пула. Размер популяций стволовых клеток (СК), необходимый для возобновления погибших клеток, зависит от баланса между самообновлением их дифференцировкой. Выход из митохондрий танатогенных белков реализуется за счет формирования митохондриальных апоптотических пор и повышения их проницаемости. Предполагается, что выбор клеткой вариантов программированной гибели определяется количеством открытых пор в митохондриях. МСК костного мозга у пожилых пациентов демонстрируют повышенные уровни мРФК, изменение метилирования ДНК, укорочение теломер и повышенную экспрессию

белка, связанного со старением, фермента бета-галактозы глюкозида, которые способствуют ингибированию дифференцировки МСК. Высказываются гипотезы о вкладе нарушений переноса митохондрий через туннельные нанотрубки или внеклеточные везикулы МСК в механизмах клеточного повреждения [2]. Система HIF и активность митохондрий находятся в тесном реципрокном взаимодействии, которое может утрачиваться под влиянием нарушенного баланса. Являясь основными кислородопотребляющими органеллами клетки, митохондрии нуждаются в постоянной доступности кислорода для функционирования электронной транспортной цепи (ЭТЦ) и обеспечения эффективного аэробного гликолиза. По мере прогрессирования митохондриальной дисфункции увеличивается утечка электронов в ЭТЦ, что вносит вклад в накопление нестабильных РФК, которые, взаимодействуя с липидами, белками и нуклеиновыми кислотами, вызывают дальнейшее повреждение митохондрий. У пациентов с МДС наблюдается нарушение работы митохондриальной ЭТЦ, что приводит к накоплению РФК и снижению уровня никотинамидмононуклеотида. Нарушение внутриклеточного окислительно-восстановительного баланса при МДС, включая снижение уровня восстановленного глутатиона (glutathione, GSH), способствует стабилизации HIF-1 α , его перемещению в ядро клетки, возникновению связей с регуляторными последовательностями промотерных HIF регулируемых генов. В исследовании С.М. Peddie и соавт. [37] мононуклеарные клетки костного мозга пациентов с МДС, маркируемые CD34⁺, демонстрировали признаки состаренного фенотипа с присутствием окисленных пиримидиновых нуклеотидов, накопленных в результате избыточного содержания ФНО- α и низкой концентрации GSH. Окислительное повреждение ДНК, повышенные уровни РФК и маркеры окислительного стресса часто наблюдаются у пациентов с МДС. Кроме того, у таких пациентов отмечается повышенная активность антиоксидантных ферментов и снижение уровня GSH, что указывает на наличие окислительного стресса. Это создает состояние псевдогипоксии, которое имитирует эффекты гипоксии даже при нормальном уровне кислорода и способствует стабилизации HIF-1 α . Нарушение работы митохондриальной ЭТЦ также сопровождается накоплением производных нитроимидазола (НИМ) (индикатора псевдогипоксии) в клетках, что коррелирует с тяжестью МДС. Снижение уровня GSH связано с накоплением НИМ и апоптозом клеток, подчеркивая важность поддержания редокс-баланса, а именно соотношения GSH/глутатиондисульфида (glutathione disulfide, GSSG) необходимого для выживания миелоидных клеток, особенно при высокорисковых формах МДС. Глутатион является ключевым внутриклеточным антиоксидантом, играющим центральную роль в защите клеток от окислительного стресса. Его окисленная форма GSSG и их соотношение GSH/GSSG служат индикатором состояния редокс-баланса клетки.

В работах I.E. Stergiou и соавт. [4] указано, что НИМ накапливается в миелоидных клетках костного мозга пациентов с МДС, но не в клетках здоровых доноров, доказывая связь псевдогипоксии с патоморфозом МДС. Более того, уровень НИМ имеет прямую корреляционную зависимость с количеством бластных клеток в костном мозге при МДС, свидетельствуя о наличии патогенетических взаимоотношений псевдогипоксии с риском трансформации МДС в ОМЛ [4]. Окислительный стресс, вызванный митохондриальной дисфункцией, может ингибировать активность PND, что также способствует стабилизации HIF-1 α [38].

Экспериментальные данные, доказывающие участие HIF-1 α в дисбалансе гемопоэза при МДС, отличаются определенной противоречивостью. Так, в исследовании на моделях мышей с МДС генетическое удаление HIF-1 α не оказывало существенного влияния на стабильность состояния гемопоэза [39]. С другой стороны, генетическое удаление HIF-1 α как устраняло клональное преимущество мутантных клеток, связанных с МДС, так и способствовало стабилизации гемопоэза, исключая формирование фенотипов МДС, связанных с анемией и тромбоцитопенией [40]. Механизмы участия HIF-1 α в развитии цитопенического синдрома при МДС активно обсуждаются. Чрезмерная активация HIF-1 α может приводить к усилению апоптоза через механизмы, связанные с окислительным стрессом и нарушением редокс-баланса, что способствует развитию цитопений. Запуск апоптоза клеток путем связанного с индукцией белка p53 описан на примере кардиомиоцитов при постинфарктном ремоделировании миокарда [40, 41]. С другой стороны, псевдогипоксия, вызванная стабилизацией HIF-1 α , может способствовать выживанию патологических клеточных клонов, усугубляя неконтролируемое течение МДС [42]. Нарушение митохондриальной морфологии и функции при МДС приводит к деградации митохондрий путем мито- и аутофагии. Интенсификация гибели митохондрий при реализации процессов аутофагии может вызывать гибель клеток через механизмы «аутоза» или неапоптотической гибели клеток. HIF-1 α играет ключевую роль в регуляции аутофагии и митофагии, что влияет на судьбу гемопоэтических стволовых/прогениторных клеток [43]. В исследовании H.W. Liang и соавт. показано, что экспрессия HIF-1 α была повышена в миелоидных тканях пациентов с МДС [44]. Избыточная экспрессия HIF-1 α продемонстрировала наличие взаимосвязи с факторами, входящими в прогнозную шкалу IPSS-R (revised international prognostic scoring system). Авторами обращено внимание на повышенный уровень HIF у пациентов с МДС с избытком бластов и высоким/очень высоким риском согласно шкале IPSS-R. С другой стороны, в работе B. Qu и соавт. [30] описана связь интенсивной экспрессии HIF-1 α с низким и промежуточным риском течения МДС. Авторы доказали связь экспрессии микро-РНК, участвующей в транскрипции HIF-1 α , с развитием распространенных солидных опухолей [4].

Полученные данные подчеркивают связь патоморфоза МДС с вовлечением HIF-1 α и развитие опухолевых процессов иной локализации. HIF-1 α также участвует в регуляции иммунного ответа, включая активацию макрофагального ингибирующего фактора миграции, который ассоциирован с плохим прогнозом при МДС [45]. МСК костного мозга, описанные выше, играют ключевую роль в патогенезе МДС, их дисфункция, включая изменения в экспрессии цитокинов, молекул адгезии и ускоренное старение, способствует прогрессированию заболевания [46]. Напротив, в работе B. Qu и соавт. [30] преобладал пул состаренных клеток при низкорисковом течении МДС. В процессах старения МСК активное участие принимает высокий уровень экспрессии HIF-1 α , приводя к выработке провоспалительных цитокинов, синтезу РФК, дисфункции митохондрий и вторичной активации апоптотической гибели МСК. Иными словами, именно состояние микроокружения костного мозга при МДС может являться ключевым фактором в развитии стойкой цитопении в периферической крови. При длительном течении МДС наблюдается снижение уровня апоптоза, появление клеток с онкогенным потенциалом и возможностью трансформации в ОМЛ. В то же время в исследовании H. Lawson и соавт. [47] при воспроизведении мышинной модели ОМЛ показано, что повышенный уровень HIF, достигнутый инактивацией PND1 и PND2, вызывает более быстрое вхождение в апоптоз клеток лейкозного пула. Соответственно, PND-киназа может быть рассмотрена как мишень фармакологического воздействия. Поскольку ее инактивация также оказывает негативное влияние на состояние лейкозного пула клеток при ОМЛ [48]. Важно отметить, что ингибирование PND-киназ не оказывает отрицательного воздействия на нормальный процесс кроветворения [47], что открывает широкие перспективы для использования ингибиторов PND-киназ в лечении ОМЛ. Ингибирование PND-киназ способствует переходу гемопоэтических стволовых клеток в состояние покоя, что облегчает восстановление кроветворения после повреждений, усиливает эритропоэз и защищает клетки и ткани от повреждений, вызванных химиотерапией, HIF-зависимым образом.

Большинство проанализированной литературы указывает на интерес исследователей к состоянию HIF в костном мозге. Учитывая поиск мишеней для фармакологического воздействия, представляет интерес оценка содержания HIF в периферической крови у пациентов с МДС для мониторинга его содержания. Идентификация ключевых сигнальных путей, таких как HIF-1 α , открывает новые возможности для разработки таргетных терапевтических стратегий. HIF-1 α является перспективной мишенью для терапии МДС, а его взаимодействие с иммунной системой помогает понять сложные механизмы заболевания. При анализе литературы нам не удалось найти данные, свидетельствующие об состоянии уровня HIF-1 α /HIF-2 α в периферической крови у пациентов с МДС.

Мы провели одномоментное исследование содержания HIF-1 α /HIF-2 α в сыворотке крови у пациентов гематологического профиля в Приморском крае, перенесших COVID-19, в декабре 2022 г. В исследовании приняли участие 64 пациента гематологического стационара ГБУЗ ККБ № 2 (рис.) и 24 условно здоровых человека (контрольная группа: 14 женщин, 10 мужчин, средний возраст 36 лет). У всех участников проводился забор периферической крови с последующим анализом уровня HIF-1 α /HIF-2 α методом иммуноферментного анализа (ИФА) на базе научно-исследовательской лаборатории Тихоокеанского государственного медицинского университета (г. Владивосток). Для исследования содержания HIF-1 α /HIF-2 α использовали микропланшет, предварительно покрытый антителами к HIF-1 α /HIF-2 α , который инкубировали с образцами сыворотки крови. После инкубации вносили субстрат тетраметилбензидина (ТМВ), вызывающий окрашивание пропорционально концентрации HIF-1 α /HIF-2 α . Реакцию останавливали серной кислотой и измеряли оптическую плотность (ОП) при 450 нм. Исходный раствор (20 нг/мл) разводили до серии концентраций (10, 5, 2,5, 1,25, 0,625, 0,312, 0,156 нг/мл). В лунки вносили по 100 мкл образцов, инкубировали 1 ч при 37 °С. Добавляли 100 мкл детектирующего реагента А, инкубировали 1 ч при 37 °С, промывали 3 раза буфером. Вносили 100 мкл реагента В, инкубировали 30 мин при 37 °С, промывали 5 раз. Добавляли 90 мкл ТМВ, инкубировали 10–20 мин, защищая от света. Останавливали реакцию 50 мкл стоп-раствора, считывали ОП при 450 нм на иммунохимическом анализаторе. Строили калибровочную кривую по стандартам, используя логарифмическую регрессию. Концентрацию HIF-1 α в образцах определяли с учетом разведений с чувствительностью

0,057 нг/мл. Исследование одобрено на заседании этического комитета ФГБОУ ВО ТГМУ МЗ РФ № 4 от 19.12.2022 г.

Как следует из диаграммы, основную группу составляли пациенты с множественной миеломой (37,5%), когорта с ОМЛ (21,8%), с МДС (6,25%). Согласно полученным результатам, при изучении уровня экспрессии HIF-1 α /HIF-2 α в периферической крови выявлена в 8 образцах. Экспрессия обоих маркеров выявлена у женщины из группы контроля и у 4 пациентов гематологического профиля (1 женщина с пароксизмальной ночной гемоглобинурией, 1 мужчина с МДС и 2 мужчин с ОМЛ). При этом HIF-1 α в основной группе выявлен у 2 женщин с ОМЛ из МДС, а в контрольной группе определен у 2 здоровых людей. Изолированная экспрессия HIF2 у гематологических пациентов не определена, а в группе контроля – у 2 мужчин. В группе обследуемых, экспрессирующих HIF, не установлены различия в зависимости от пола. Объединяющим фактором группы пациентов с экспрессией HIF было наличие анемии с показателями гемоглобина от 64 до 110 г/л (среднее значение 85 г/л). По этому поводу проводились корректирующие мероприятия в виде заместительной терапии гемокомпонентами, при наличии показаний – стимуляция эритропоэтином.

Всего из 64 исследуемых пациентов с гематологическими заболеваниями с МДС было 4 человека, у 2 – экспрессия HIF-1 α (50%). Применен описательный метод полученных результатов.

Таким образом, исследование по изучению содержания HIF в сыворотке крови у пациентов с заболеваниями крови продемонстрировало его низкую экспрессию, сравнимую с контрольной группой ($p > 0,05$). Очевидно, для поиска воспроизводимого и чувствительного метода определения HIF в периферической крови



Рис. Характеристика пациентов по гематологическим нозологиям

(для использования в клинической практике) необходимо продолжение проведения исследований и, вероятнее, изучение содержания HIF в костном мозге.

Заключение

Кислород (O₂) – ключевой акцептор электронов в окислительном фосфорилировании. При гипоксии активируется защитный механизм, снижающий потребление АТФ, включая подавление трансляции белков и активности ионных каналов. HIF представляет собой ключевой регулятор, который играет критическую роль в адаптации клеток и тканей к состояниям недостатка кислорода. Гипоксия индуцирует транскрипцию генов через семейство HIF (HIF-1α, HIF-2α, HIF-3α), которые формируют гетеродимеры с HIF-1β. HIF регулирует эритропоэз (ЭПО), ангиогенез (через VEGF), метаболизм (переключение на анаэробный гликолиз, β-окисление жирных кислот) и т. д. HIF способствует выживанию опухолевых клеток в условиях гипоксии, активируя анаэробный гликолиз (гексокиназа, ЛДГ), альтернативные источники энергии (глутаминолиз, β-окисление), антиоксидантные системы (защита от окислительного стресса). HIF-1α ассоциирован с агрессивностью опухолей, подавляет противоопухолевый иммунитет. Стабилизация HIF-1α при МДС происходит независимо от уровня кислорода, что связано с митохондриальной дисфункцией, окислительным стрессом (накопление РФК, снижение GSH) и активацией сигнальных путей (mTOR, NF-κB). HIF-1α оказывает двойное действие, усиливает апоптоз клеток (через окислительный стресс), тем самым способствует «старению» КМ-МСК и поддерживает выживание патологических клонов, способствуя прогрессии МДС. Исходя из проведенного анализа литературы, путь, связанный с регуляцией синтеза HIF, играет большую роль в развитии и прогрессии МДС за счет влияния на синтез генов, про- и противовоспалительных молекул, процессы апоптоза и аутофагии. В настоящее время актуальна проблема диагностики, стратификации риска и терапии МДС. HIF-1α интегрирует метаболические, генетические и иммунные нарушения при МДС, играя двойную роль: поддержание стресса на ранних стадиях и стимуляция клональной прогрессии при трансформации. Таргетная терапия, направленная на редокс-баланс и гипоксические сигналы, может стать основой персонализированного подхода к лечению МДС. Одной из возможных точек воздействия на столь гетерогенные заболевания может являться HIF.

В нашем исследовании не было получено достаточно данных в закономерности увеличения экспрессии HIF в периферической крови у пациентов с МДС по причине малой выборки исследуемых, возможно, при расширении группы и анализе не только периферической крови, но и аспирата костного мозга результаты будут отличаться.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования: авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Участие авторов:

Концепция и дизайн — НВА, ВАС, ТАВ, МНС, ДВС, ЧВМ

Сбор и обработка материала — МНС, ДВС, ЧВМ

Написание текста — НВА, ВАС

Редактирование — НВА, ВАС

Литература / References

1. Hu CJ, Wang LY, Chodosh LA, Keith B, Simon MC. Differential roles of hypoxia-inducible factor 1α (HIF-1α) and HIF-2α in hypoxic gene regulation. *Mol Cell Biol*. 2003;23(24):9361–74. doi: 10.1128/MCB.23.24.9361-9374.2003
2. Невзорова В.А., Черток В.М., Бродская Т.А., Селюкова П.А., Захарчук Н.В. Дисфункция митохондрий и сосудистое старение при коморбидной патологии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;(1):10–16. [Nevzorova VA, Chertok VM, Brodskaya TA, Selyukova PA, Zakharchuk NV. Mitochondrial dysfunction and vascular aging in comorbid pathology. *Pacific Medical Journal*. 2022;(1):10–16 (In Russ.)]. doi: 10.34215/1609-1175-2022-1-10-16
3. Zhang J, Yao M, Xia S, Zeng F, Liu Q. Systematic and comprehensive insights into HIF-1 stabilization under normoxic conditions: implications for cellular adaptation and therapeutic strategies in cancer. *Cell Mol Biol Lett*. 2025;30:2. doi:10.1186/s11658-024-00682-7
4. Stergiou IE, Kambas K, Poulaki A, Giannouli S, Katsila T, Dimitrakopoulou A, Vidali V, Mouchtouris V, Kloukina I, Xingi E, Pagakis SN, Probert L, Patrinos GP, Ritis K, Tzioufas AG, Voulgarelis M. Exploiting the Role of Hypoxia-Inducible Factor 1 and Pseudohypoxia in the Myelodysplastic Syndrome Pathophysiology. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):4099. doi: 10.3390/ijms22084099
5. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С. Роль гипоксического сигнального пути в адаптации клеток к гипоксии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(4):207–213. [Titova ON, Kuzubova NA, Lebedeva ES. The role of hypoxia signaling pathway in cellular adaptation to hypoxia. *RMZH. Meditsinskoe Obozrenie*. 2020;4(4):207–213 (In Russ.)]. doi: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-207-213
6. Li RL, He LY, Zhang Q, Liu J, Lu F, Duan HXY, Fan LH, Peng W, Huang YL, Wu CJ. HIF-1α is a Potential Molecular Target for Herbal Medicine to Treat Diseases. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:4915–4949. doi: 10.2147/DDDT.S274980
7. Коцюба А.Е., Черток В.М., Романова Т.Е. Особенности распределения HIF-1α- и HIF-2α-иммунопозитивных нейронов в коре головного мозга у старых крыс после экспериментального инфаркта миокарда. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;(1):34–39. [Kotsyuba AE, Chertok VM, Romanova TE. Distribution features of HIF-1α- and HIF-2α-immunopositive neurons in the cerebral cortex in old rats after experimental myocardial infarction. *Pacific Medical Journal*. 2025;(1):34–39 (In Russ.)]. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-34-39
8. Carrero P, Okamoto K, Coumailleau P, O'Brien S, Tanaka H, Poellinger L. Redox-regulated recruitment of the transcriptional coactivators CREB-binding protein and SRC-1 to hypoxia-inducible factor 1α. *Mol Cell Biol*. 2000;20:402–415.
9. He W, Batty-Stuart S, Lee JE, Ohh M. Structural insights into hypoxia-inducible factor regulation. *J Mol Biol*. 2021;433(15):167244. doi: 10.1016/j.jmb.2021.167244
10. Zimna A, Kurpisz M. Hypoxia-Inducible Factor-1 in Physiological and Pathophysiological Angiogenesis: Applications and Therapies. *BioMed Res Int*. 2015;2015:549412.

11. Bakleh MZ, Al Haj Zen A. The Distinct Role of HIF-1 α and HIF-2 α in Hypoxia and Angiogenesis. *Cells*. 2025;14(9):673. doi: 10.3390/cells14090673
12. Seo J, Jeong DW, Park JW, Lee KW, Fukuda J, Chun YS. Fatty acid-induced FABP5/HIF-1 reprograms lipid metabolism and enhances the proliferation of liver cancer cells. *Commun Biol*. 2020;3:638. doi: 10.1038/s42003-020-01367-5
13. Shanmugasundaram K, Nayak B, Shim EH, Livi CB, Block K, Sudarshan S. The oncometabolite fumarate promotes pseudohypoxia through noncanonical activation of NF- κ B signaling. *J Biol Chem*. 2014;289(35):24691–9. doi: 10.1074/jbc.M114.568162
14. 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. doi: 10.1080/17460441.2019.1613370
15. Lv X, Li J, Zhang C, Hu T, Li S, He S, Yan H, Tan Y, Lei M, Wen M, Zuo J. The role of hypoxia-inducible factors in tumor angiogenesis and cell metabolism. *Genes Dis*. 2017;4(1):19–24. doi: 10.1016/j.gendis.2016.11.003
16. Li T, Copeland C, Le A. Glutamine Metabolism in Cancer. In: Le A, editor. *The Heterogeneity of Cancer Metabolism*. 2nd edition. *Cham (CH): Springer*. 2021. doi: 10.1007/978-3-030-65768-0_2
17. Mylonis I, Simos G, Paraskeva E. Hypoxia-Inducible Factors and the Regulation of Lipid Metabolism. *Cells*. 2019;8(3):214. doi: 10.3390/cells8030214
18. Song CW, Kim H, Kim MS, Park HJ, Paek SH, Terezakis S, Cho LC. Role of HIF-1 α in the Responses of Tumors to Radiotherapy and Chemotherapy. *Cancer Res Treat*. 2025;57(1):1–10. doi: 10.4143/crt.2024.255. Epub 2024 Jun 5.
19. Cortellino S, Longo VD. Metabolites and Immune Response in Tumor Microenvironments. *Cancers (Basel)*. 2023;15(15):3898. doi: 10.3390/cancers15153898
20. Lau EY, Ho NP, Lee TK. Cancer Stem Cells and Their Microenvironment: Biology and Therapeutic Implications. *Stem Cells Int*. 2017;2017:3714190. doi: 10.1155/2017/3714190
21. Gojkovic M, Cunha PP, Darmasaputra GS, Barbieri L, Rundqvist H, Velić P, Johnson RS. Oxygen-Mediated Suppression of CD8⁺ T Cell Proliferation by Macrophages: Role of Pharmacological Inhibitors of HIF Degradation. *Front Immunol*. 2021;12:633586. doi: 10.3389/fimmu.2021.633586
22. Chen HW, Chen HY, Wang LT, Wang FH, Fang LW, Lai HY, Chen HH, Lu J, Hung MS, Cheng Y, Chen MY, Liu SJ, Chong P, Lee OK, Hsu SC. Mesenchymal stem cells tune the development of monocyte-derived dendritic cells toward a myeloid-derived suppressive phenotype through growth-regulated oncogene chemokines. *J Immunol*. 2013;190(10):5065–77. doi: 10.4049/jimmunol.1202775
23. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *Int Immunol*. 2021;33(3):127–148. doi: 10.1093/intimm/dxaa078
24. Shen Z, Yu N, Zhang Y, Jia M, Sun Y, Li Y, Zhao L. The potential roles of HIF-1 α in epithelial-mesenchymal transition and ferroptosis in tumor cells. *Cell Signal*. 2024;122:111345. doi: 10.1016/j.cellsig.2024.111345
25. Bernstein N, Spencer Chapman M, Nyamondo K, Chen Z, Williams N, Mitchell E, Campbell PJ, Cohen RL, Nangalia J. Analysis of somatic mutations in whole blood from 200,618 individuals identifies pervasive positive selection and novel drivers of clonal hematopoiesis. *Nat Genet*. 2024;56(6):1147–1155. doi: 10.1038/s41588-024-01755-1
26. Awada H, Thapa B, Visconte V. The Genomics of Myelodysplastic Syndromes: Origins of Disease Evolution, Biological Pathways, and Prognostic Implications. *Cells*. 2020;9(11):2512. doi: 10.3390/cells9112512
27. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, Gundem G, Van Loo P, Yoon CJ, Ellis P, Wedge DC, Pellagatti A, Shlien A, Groves MJ, Forbes SA, Raine K, Hinton J, Mudie LJ, McLaren S, Hardy C, Latimer C, Della Porta MG, O'Meara S, Ambaglio I, Galli A, Butler AP, Walldin G, Teague JW, Quek L, Sternberg A, Gambacorti-Passerini C, Cross NC, Green AR, Boultonwood J, Vyas P, Hellstrom-Lindberg E, Bowen D, Cazzola M, Stratton MR, Campbell PJ; Chronic Myeloid Disorders Working Group of the International Cancer Genome Consortium. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2013;122(22):3616–27; quiz 3699. doi: 10.1182/blood-2013-08-518886
28. Jing Q, Zhou C, Zhang J, Zhang P, Wu Y, Zhou J, Tong X, Li Y, Du J, Wang Y. Role of reactive oxygen species in myelodysplastic syndromes. *Cell Mol Biol Lett*. 2024;29(1):53. doi: 10.1186/s11658-024-00570-0
29. Miller LH, Qu CK, Pauly M. Germline mutations in the bone marrow microenvironment and dysregulated hematopoiesis. *Exp Hematol*. 2018;66:17–26. doi: 10.1016/j.exphem.2018.07.001
30. Qu B, Han X, Zhao L, Zhang F, Gao Q. Relationship of HIF-1 α expression with apoptosis and cell cycle in bone marrow mesenchymal stem cells from patients with myelodysplastic syndrome. *Mol Med Rep*. 2022;26(1):239. doi: 10.3892/mmr.2022.12755
31. Morrison SJ, Scadden DT. The bone marrow niche for haematopoietic stem cells. *Nature*. 2014;505:327334. doi: 10.1038/nature12984
32. Spaggiari GM, Capobianco A, Abdelrazik H, Becchetti F, Mingari MC, Moretta L. Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine production: role of indoleamine 2,3-dioxygenase and prostaglandin E2. *Blood*. 2008;111(3):1327–33. doi: 10.1182/blood-2007-02-074997
33. Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, Tadokoro CE, Lepelley A, Lafaille JJ, Cua DJ, Littman DR. The orphan nuclear receptor ROR γ directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. *Cell*. 2006;126(6):1121–33. doi: 10.1016/j.cell.2006.07.035
34. Poon Z, Dighe N, Venkatesan SS, Cheung AMS, Fan X, Bari S, Hota M, Ghosh S, Hwang WYK. Bone marrow MSCs in MDS: contribution towards dysfunctional hematopoiesis and potential targets for disease response to hypomethylating therapy. *Leukemia*. 2019;33(6):1487–1500. doi: 10.1038/s41375-018-0310-y
35. Rashid M, Zadeh LR, Baradaran B, Molavi O, Ghesmati Z, Sabzichi M, Ramezani F. Up-down regulation of HIF-1 α in cancer progression. *Gene*. 2021;798:145796. doi: 10.1016/j.gene.2021.145796
36. Zhang Y, Liu D, Hu H, Zhang P, Xie R, Cui W. HIF-1 α /BNIP3 signaling pathway-induced autophagy plays protective role during myocardial ischemia-reperfusion injury. *Biomed Pharmacother*. 2019;120:109464. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109464
37. Peddie CM, Wolf CR, McLellan LI, Collins AR, Bowen DT. Oxidative DNA damage in CD34+ myelodysplastic cells is associated with intracellular redox changes and elevated plasma tumour necrosis factor- α concentration. *Br J Haematol*. 1997;99(3):625–31. doi: 10.1046/j.1365-2141.1997.4373247.x
38. Bae T, Hallis S.P, Kwak M.K. Hypoxia, oxidative stress, and the interplay of HIFs and NRF2 signaling in cancer. *Exp Mol Med*. 2024;56:501–514. doi: 10.1038/s12276-024-01180-8
39. Takubo K, Goda N, Yamada W. Regulation of the HIF-1 α level is essential for hematopoietic stem cells. *Cell Stem Cell*. 2010;7(3):391–402. doi: 10.1016/j.stem.2010.06.020
40. Hayashi Y, Zhang Y, Yokota A, Yan X, Liu J, Choi K, Li B, Sashida G, Peng Y, Xu Z, Huang R, Zhang L, Freudiger GM, Wang J, Dong Y, Zhou Y, Wang J, Wu L, Bu J, Chen A, Zhao X, Sun X, Chetal K, Olsson A, Watanabe M, Romick-Rosendale LE, Harada H, Shih LY, Tse W, Bridges JP, Caligiuri MA, Huang T, Zheng Y, Witte DP, Wang QF, Qu CK, Salomonis N, Grimes HL, Nimer SD, Xiao Z, Huang G. Pathobiological Pseudohypoxia as a Putative Mechanism Underlying Myelodysplastic Syndromes. *Cancer Discov*. 2018;8(11):1438–1457. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-1203
41. Kaisrlikova M, Vesela J, Kundrat D, Votavova H, Dostalova Merkerova M, Krejčík Z, Divoky V, Jedlicka M, Fric J, Klema J, Mikulenkova D, Stastna Markova M, Lauermannova M, Mertova J, Soukupova Maaloufova J, Jonasova A, Cermak J, Belickova M. RUNX1 mutations contribute to the progression of MDS due to disruption of antitumor cellular defense: a study on patients with lower-risk MDS. *Leukemia*. 2022;36(7):1898–1906. doi: 10.1038/s41375-022-01584-3

42. Stergiou IE, Kambas K, Poulaki A, Giannouli S, Katsila T, Dimitrakopoulou A, Vidali V, Mouchtouris V, Kloukina I, Xingi E, Pagakis SN, Probert L, Patrinos GP, Ritis K, Tzioufas AG, Voulgarelis M. Exploiting the Role of Hypoxia-Inducible Factor 1 and Pseudohypoxia in the Myelodysplastic Syndrome Pathophysiology. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(8):4099. doi: 10.3390/ijms22084099
43. Zhang K, Jin D, Zhao X, Lu B, Guo W, Ren R, Wu S, Zhang J, Li Y. HIF-1 α -Induced Mitophagy Regulates the Regenerative Outcomes of Stem Cells in Fat Transplantation. *Cell Transplant*. 2023;32:9636897231210750. doi: 10.1177/09636897231210750
44. Liang HW, Luo B, Du LH, He RQ, Chen G, Peng ZG, Ma J. Expression significance and potential mechanism of hypoxia-inducible factor 1 alpha in patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer Med*. 2019;8(13):6021–6035. doi: 10.1002/cam4.2447
45. Luo Y, Wang X, Shen J, Yao J. Macrophage migration inhibitory factor in the pathogenesis of leukemia (Review). *Int J Oncol*. 2021;59(2):62. doi: 10.3892/ijo.2021.5242
46. Vukotić M, Kapor S, Simon F, Cokic V, Santibanez JF. Mesenchymal stromal cells in myeloid malignancies: Immunotherapeutic opportunities. *Heliyon*. 2024;10(3):e25081. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e25081
47. Lawson H, Holt-Martyn JP, Dembitz V, Kabayama Y, Wang LM, Bellani A, Atwal S, Saffoon N, Durko J, van de Lagemaat LN, De Pace AL, Tumber A, Corner T, Salah E, Arndt C, Brewitz L, Bowen M, Dubusse L, George D, Allen L, Guitart AV, Fung TK, So CWE, Schwaller J, Gallipoli P, O'Carroll D, Schofield CJ, Kranc KR. The selective prolyl hydroxylase inhibitor IOX5 stabilizes HIF-1 α and compromises development and progression of acute myeloid leukemia. *Nat Cancer*. 2024;5(6):916–937. doi: 10.1038/s43018-024-00761-w
48. Velasco-Hernandez T, Hyrenius-Wittsten A, Rehn M, Bryder D, Cammenga J. HIF-1 α can act as a tumor suppressor gene in murine acute myeloid leukemia. *Blood*. 2014;124(24):3597–607. doi: 10.1182/blood-2014-04-567065