

## ОБЗОР



УДК 616-006.6+616-002.2+616.34-006.6

## Роль гипоксии и транскрипционных факторов HIF в развитии язвенного колита и ассоциированного с ним колоректального рака

М.В. Силина\* , Д.Ш. Джалилова , О.В. Макарова

Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Россия, 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3

\*e-mail:marusyasilina99@yandex.ru

Одним из факторов, способствующих развитию колоректального рака, является воспаление. Хронический язвенный колит может быть причиной развития ассоциированного с ним колоректального рака (Colitis-Associated Colorectal cancer, CAC) в 1,6–3,7% случаев. Основным регулятором клеточного ответа на воспаление является белок NF- $\kappa$ B, который за счет наличия сайта связывания в соответствующем гене, индуцирует экспрессию и синтез транскрипционного фактора HIF-1 $\alpha$  (Hypoxia-Inducible Factor 1 $\alpha$ ). Окислительный стресс, возникающий в ходе воспалительного процесса, зачастую приводит к возникновению мутаций в клетках. ДНК быстро пролиферирующих эпителиальных клеток толстой кишки становится мишенью для активных форм кислорода, что в итоге приводит к инициации и прогрессии опухолей. Темпы развития CAC во многом зависят от исходной устойчивости организма к гипоксии. У животных с низкой устойчивостью к гипоксии отмечаются более быстрые темпы инициации и прогрессии CAC по сравнению с высокоустойчивыми особями, что характеризуется более высокой частотой развития аденокарцином, высокими уровнями экспрессии генов *Hif3a*, *Vegf*, *Tnfa*, *Il10*, *Tgfb*, *Cmet*, *Egf*, *Egfr*, *Bax*, *Muc1* и *Cldn7* в опухолях, выраженными изменениями гематологических показателей и дисбалансом субпопуляций лимфоцитов в опухолях, брыжечных лимфоузлах и крови. Понимание механизмов взаимосвязи устойчивости к гипоксии, активности HIF, особенностей течения хронических воспалительных и опухолевых процессов необходимо для разработки новых подходов к персонализированной терапии заболеваний, сопровождающихся недостатком кислорода.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, язвенный колит, устойчивость к гипоксии, HIF, воспаление, воспалительные заболевания кишечника

DOI: 10.55959/MSU0137-0952-16-80-2-5

### Введение

Хроническое воспаление является одной из причин развития примерно 20% всех злокачественных опухолей [1]. В 1863 г. Рудольф Вирхов впервые обнаружил «лимфоретикулярный инфильтрат» вокруг опухоли и высказал мысль о связи хронического воспаления с ее возникновением (цитируется по Корнилюк и соавт. [2]). В настоящее время данные многочисленных исследований о роли воспалительного микроокружения в развитии злокачественных опухолей подтверждают гипотезу Вирхова и являются основой для разработки новых подходов к профилактике, прогнозированию течения и лечению опухолевых заболеваний [2, 3]. Показано, что инициировать опухолевый рост может и сам хронический воспалительный процесс. Так, например, в печени при вирусных гепатитах В и С он является основным фактором риска развития гепатоцеллюлярной кар-

циномы, а инфекция *Helicobacter pylori* и связанное с ней хроническое воспаление – рака желудка [4]. Известно, что колит-ассоциированный колоректальный рак (Colitis-Associated Colorectal cancer, CAC) развивается в результате дисплазии эпителия на фоне хронического воспаления у пациентов с хроническим язвенным колитом (ХЯК), при этом частота его возникновения у таких больных составляет 1,6–3,7% [5]. Риск развития CAC зависит от длительности течения ХЯК [6] и увеличивается примерно на 1% в год [7, 8]. Среднее время от постановки диагноза ХЯК до CAC составляет 17 лет, при этом у 21% пациентов опухоли развиваются в течение 10 лет после начала заболевания [9].

Основным регулятором, реализующим воспалительные процессы, является ядерный фактор каппа В (NF- $\kappa$ B). Активация этого транскрипционного фактора происходит в результате последовательного фосфорилирования ряда молекул,

которое инициируется взаимодействием паттерн-распознающих рецепторов со специфическим лигандом [10]. Далее NF- $\kappa$ B транслоцируется из цитоплазмы в ядро и активирует экспрессию зависимых генов, кодирующих провоспалительные цитокины (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$  и др.), хемокины, белки острой фазы воспаления и ряд других молекул [11]. В последние годы появляется все больше данных о взаимосвязи NF- $\kappa$ B и транскрипционных факторов семейства HIF (Hypoxia-Inducible Factor), которые регулируют клеточный ответ на гипоксию. Известно, что NF- $\kappa$ B непосредственно влияет на экспрессию и содержание белка HIF-1 $\alpha$  как в условиях нормоксии, так и при гипоксии, что объясняется наличием сайта связывания NF- $\kappa$ B в проксимальной части промотора гена *HIF1A* [12–14]. Кроме того, в экспериментальных исследованиях на различных клеточных линиях человека и животных показано, что ингибиторы NF- $\kappa$ B и HIF-1 $\alpha$  оказывают противовоспалительное и антиоксидантное действие на опухолевые клетки, в связи с чем эти молекулы могут быть потенциальными мишенями для терапии колоректального рака [15–17].

Показано, что существуют индивидуальные различия реакции организма на гипоксическое воздействие, во многом обусловленные разным уровнем экспрессии гена и содержания белка HIF [18–20]. В экспериментах лабораторные животные с разной устойчивостью к гипоксии отличаются по тяжести течения ряда воспалительных заболеваний – в частности, системного воспалительного ответа, острого и хронического язвенного колита (ЯК) [21–26], а также опухолевых процессов [27–30]. В этом обзоре систематизированы данные о роли HIF и клеточного ответа на гипоксию в развитии хронического колита и САС во взаимосвязи с исходной устойчивостью организма к недостатку кислорода.

#### **Роль воспаления в развитии колит-ассоциированного колоректального рака**

Хроническое воспаление характеризуется сочетанием повреждения тканей, лимфоцитарно-макрофагальной воспалительной инфильтрации и активацией пролиферативных процессов. В очаг воспаления мигрируют макрофаги, лимфоциты и нейтрофилы, которые продуцируют провоспалительные цитокины и активные формы кислорода (АФК). Под действием синтезируемых опухолеассоциированными макрофагами (Tumor-Associated Macrophages, TAM) провоспалительных цитокинов, в пролиферирующих клетках возникают повреждения ДНК [31]. Это приводит к возникновению точечных мутаций, делеций или перестроек в различных генах, изменению активности кодируемых ими белков, постоянной активации сигнальных каскадов и, как следствие, к высокой пролиферативной активности клеток и быстрой прогрессии

опухоли [32]. Известно, что NF- $\kappa$ B является одним из индукторов экспрессии антиапоптогических генов, кодирующих белки семейства Bcl-2 (Bcl-2 и Bcl-xL), а также ингибиторы апоптоза IAPs (Inhibitor of Apoptosis Proteins; cIAP1, cIAP2, XIAP и c-FLIP) [33]. Это обеспечивает выживание активно пролиферирующих опухолевых клеток и является одним из лимитирующих событий в процессе прогрессии большинства типов опухолей. В то же время эпителиальные клетки толстой кишки обновляются каждые 4–7 сут, что свидетельствует об их высокой пролиферативной активности в физиологических условиях [34]. Поэтому при САС пролиферация опухолевых клеток не является лимитирующим событием прогрессии, а ключевую роль играют иммунные клетки и продуцируемые ими цитокины [35–38].

Микроокружение опухоли состоит из клеток стромы, кровеносных сосудов и различных иммунных клеток, таких как Т-лимфоциты, дендритные клетки, макрофаги, нейтрофилы, NK-клетки и В-лимфоциты [37–39]. Основным компонентом инфильтрата, ассоциированного с опухолью, являются TAM [40]. Один из источников TAM – моноциты периферической крови, положительный хемотаксис которых в опухоль обеспечивает их поверхностный рецептор CCR2 (C-C motif Chemokine Receptor 2), взаимодействующий с белком CCL2 (C-C motif Chemokine Ligand 2) в опухолевых клетках [41]. TAM могут оказывать цитотоксическое влияние на опухолевые клетки и вызывать альтеративные изменения в тканях. В то же время эти клетки продуцируют факторы роста (PDGF, CSF-1 и др.) и ангиогенеза (VEGF), что может стимулировать пролиферацию опухолевых клеток, способствовать образованию кровеносных сосудов, инвазии и метастазированию [42].

На экспериментальных моделях САС и гепатоцеллюлярной карциномы было показано, что развитие и прогрессия этих опухолей во многом зависят от уровня продукции ряда провоспалительных цитокинов, в том числе TNF- $\alpha$  и IL-6, которые способствуют пролиферации клеток при этих процессах [35, 36, 43].

Цитокин TNF- $\alpha$  играет важную роль в пролиферации, дифференцировке клеток и регуляции клеточного цикла. С одной стороны, TNF- $\alpha$  может быть эндогенным промотором опухоли, поскольку он стимулирует рост, пролиферацию, инвазию и метастазирование опухолевых клеток, а также ангиогенез. Показано, что TNF- $\alpha$  активирует зависимые от протеинкиназы C  $\alpha$  (Protein kinase C  $\alpha$ , PKC $\alpha$ ) и белка AP-1 (Activating Protein-1) сигнальные пути, что приводит к индукции экспрессии генов, кодирующих гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor, GM-CSF) и матриксные металлопротеиназы MMP-9 и MMP-3 [44]. В свою

очередь, эти молекулы стимулируют транскрипцию гена *CTGF* (*Connective Tissue Growth Factor*), регулирующего миграцию опухолевых клеток и рост опухоли [45]. В эксперименте на клетках глиомы U251 продемонстрировано, что TNF- $\alpha$  индуцирует экспрессию различных ангиогенных факторов, включая *VEGF*, *IL-8* и *HGF* (*Hepatocyte Growth Factor*) [46, 47]. С другой стороны, TNF- $\alpha$  активирует инфильтрирующие опухоль цитотоксические Т-лимфоциты (Cytotoxic T-lymphocytes, CTL), которые оказывают цитолитическое действие на опухолевые клетки, что позволяет рассматривать этот цитокин в качестве возможного терапевтического агента [48]. Точные механизмы регуляции про- и противоопухолевой активности TNF- $\alpha$  в настоящее время остаются недостаточно изученными, во многом в связи с использованием в исследованиях опухолей различных гистогенетических типов. Увеличение содержания этого цитокина, часто в сочетании с IL-1 $\beta$  и IL-6 и GM-CSF, наблюдается в опухолевых и стромальных клетках у человека при колоректальном раке (КРР), а также при раке яичников, молочной железы, простаты, мочевого пузыря, лимфомах и лейкозах [49].

IL-6 играет важную роль в регуляции иммунного ответа и воспаления. Он продуцируется как неопухолевыми клетками, так и клетками разных типов опухолей — КРР, рака молочной железы, простаты и яичников. Этот провоспалительный цитокин также регулирует в опухолевых клетках апоптоз, пролиферацию, миграцию и инвазию, ангиогенез и метастазирование [50]. По данным литературы, IL-6 взаимодействует с собственным рецептором на поверхности клеток, что приводит к фосфорилированию фактора транскрипции STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3), который индуцирует экспрессию ключевых генов клеточного цикла, таких как *CCND1* (*Cyclin D1*) [51, 52], для перехода фаз от G1 к S. Важно отметить, что IL-6 активирует фактор STAT3 не только в опухолевых клетках, но и в макрофагах, стимулируя продукцию IL-10, а также в CTL, способствуя апоптозу клеток опухоли [53].

Помимо провоспалительных цитокинов и иммунных клеток важную роль в развитии САС играют генетические и эпигенетические изменения, такие как мутации, гиперметилирование и изменения экспрессии некоторых микроРНК, причем эти изменения возникают еще до появления каких-либо гистологических признаков дисплазии или опухолевого роста [54]. Известно, что в ходе прогрессии КРР возникают последовательные мутации в генах-супрессорах *TP53*, *APC*, *IDH1*, *Rb* и *ARID1A* и протоонкогенах *K-ras*, *C-src*, *C-myc* и *PIK3CA*, однако порядок этих мутаций различается при спорадическом КРР и САС. Так, спорадический подтип характеризуется последовательностью «Vogelgram» *APC-KRAS-P53*,

а САС — «обратная Vogelgram» [55], что свидетельствует о различиях в патогенезе разных форм КРР на молекулярном уровне.

По мере прогрессии опухоли плотность метилирования CpG-островков увеличивается в опухолевых клетках по сравнению с нормальными [56]. Показано, что гены *APBA1* (*Amyloid beta Precursor protein Binding family A member 1*) и *MYOD* (*Myoblast Determination Protein*), а также и промоторные области генов *EYA4* (*Eyes Absent transcriptional coactivator and phosphatase 4*) и *ESR1* (*Estrogen Receptor 1*) гиперметилированы у пациентов с САС [57].

МикроРНК, которые являются некодирующими РНК длиной от 19 до 25 нуклеотидов, регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Показано, что у пациентов с САС в опухолях возрастают уровни экспрессии miR-18a, miR-19a, miR-21, miR-26b, miR-31, miR-155 и miR-214 и снижаются — miR-124, miR-193a-3p и miR-139-5p по сравнению с неопухолевыми тканями [58].

Таким образом, на развитие САС влияют хроническое воспаление и реакции иммунного ответа, мутации, возникающие в генах, регулирующих клеточный цикл, и эпигенетические изменения.

#### HIFs и хронический язвенный колит

В развитии воспаления ключевую роль играет локальная гипоксия, возникающая из-за микроциркуляторных нарушений и индуцирующая продукцию многих цитокинов и хемокинов. В то же время, нарушение их продукции является одним из основных физиологических различий между опухолевыми и неопухолевыми, воспалительными, иммунными и стромальными клетками. В последние десятилетия интенсивно изучается роль транскрипционных факторов семейства HIF в развитии воспаления, инициации и прогрессии опухоли.

Транскрипционные факторы семейства HIF, представленные тремя изоформами  $\alpha$ -субъединицы — HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$  и HIF-3 $\alpha$  — и белком HIF-1 $\beta$ , являются ключевыми молекулами, регулирующими клеточный ответ на гипоксию. В условиях нормоксии субъединицы HIF-1 $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$  гидроксилируются пролилгидроксилазами PHDs (PHD1, PHD2, PHD3) и аспарагинилгидроксилазой FIH (Factor Inhibiting HIF) и подвергаются 26S-протеасомной деградации при участии белка-онкосупрессора фон Гиппеля–Линдау (von Hippel–Lindau protein, pVHL) [59, 60]. При недостатке кислорода гидроксилирования не происходит, поэтому  $\alpha$ -субъединицы транслируются в ядро клетки, где, образуя комплекс с HIF-1 $\beta$ , активируют экспрессию генов-мишеней [59, 61, 62]. HIF-3 $\alpha$  является недостаточно изученной изоформой и имеет несколько разных сплайс-вариантов [63]. На культуре эндотелиальных клеток пупочной вены человека показано, что

в условиях острой гипоксии HIF-3 $\alpha$  медленно накапливается в клетке, а при длительном недостатке кислорода его содержание увеличивается и остается на высоком уровне не менее 48 ч [64]. Кроме того, субъединицы HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$  и HIF-3 $\alpha$  отличаются по своей структуре, локализации в тканях, зависимым генам и времени экспрессии в зависимости от длительности гипоксического воздействия [65].

Главными сенсорами кислорода в клетках являются PHDs и FIH. Известно, что PHDs обладают низким сродством к O<sub>2</sub>, а FIH — высоким [66]. Так, в ответ на любое снижение уровня кислорода, в первую очередь, изменяется ферментативная активность PHDs, что приводит к стабилизации  $\alpha$ -субъединицы белка HIF. В свою очередь, активность FIH снижается только при выраженном дефиците кислорода, что в совокупности с эффектом PHDs позволяет контролировать адаптацию организма к недостатку кислорода при гипоксии разной тяжести на уровне, необходимом для конкретных условий окружающей среды [67].

В условиях недостатка кислорода происходит инактивация PHD1, что приводит к увеличению активности  $\beta$ -киназы I $\kappa$ B (IKK $\beta$ ), деградации ингибитора  $\alpha$ -субъединицы NF- $\kappa$ B (I $\kappa$ B $\alpha$ ) и повышению экспрессии *NFKB* [68]. Далее белок NF- $\kappa$ B транслоцируется в ядро, где, взаимодействуя с сайтом связывания в гене *HIF1A*, кодирующем транскрипционный фактор HIF-1 $\alpha$ , увеличивает его экспрессию [12]. В последующем происходит транскрипция генов, индуцируемых гипоксией, а также некоторых генов, кодирующих провоспалительные белки, в том числе различные цитокины.

Помимо NF- $\kappa$ B-зависимой индукции HIF-1 $\alpha$ , при воспалении его функциональная активация также осуществляется АФК и провоспалительными цитокинами [69]. Согласно представленному в литературе регуляторному механизму, АФК окисляют Fe<sup>2+</sup>, необходимое для функционирования PHDs, что приводит к нарушению гидроксилирования HIF-1 $\alpha$  и его стабилизации [70]. Шарма и соавт. на клеточных линиях глиобластом A172, U87MG и T98G показали, что IL-1 $\beta$  индуцирует экспрессию гена и синтез белка HIF-1 $\alpha$  [71]. Этот цитокин взаимодействует с собственным рецептором, активирует сигнальный каскад Myd88-Ras-Akt/ERK, что приводит к активации экспрессии *HIF1A* [71]. Также экспрессию гена и синтез белка HIF-1 $\alpha$  через путь PI3K/Akt может индуцировать и TNF- $\alpha$  [72].

Следует отметить, что условия активации HIF-1 $\alpha$  (гипоксия или воспаление) напрямую влияют на эффект, который эта субъединица вызывает [73]. В условиях недостатка кислорода наблюдается усиление транскрипции генов, отвечающих за адаптацию организма к гипоксии, а при воспалении — генов, регулирующих воспалитель-

ный ответ [74]. Установлено, что при воспалении с выраженными системными проявлениями, в том числе при сепсисе, активация HIF-1 $\alpha$  может играть негативную роль. При моделировании липополисахарид-индуцированного системного воспалительного ответа на мышах, дефицитных по HIF-1 $\alpha$ , была показана более высокая выживаемость и меньшее повреждение тканей, сопровождающееся снижением содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов и повышением противовоспалительных [75]. При тяжелом течении системного воспалительного ответа усиление продукции провоспалительных молекул приводит к повышению проницаемости сосудов и свертываемости крови с последующим развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, полиорганной недостаточности и летальным исходом. Провоспалительная роль HIF-1 $\alpha$  была продемонстрирована в исследовании пациентов, имеющих высокий риск развития послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений. Показано, что эта группа пациентов характеризуется высоким содержанием белка HIF-1 $\alpha$  в сыворотке крови до операции, а также через 24 и 72 ч после нее и высоким уровнем экспрессии *HIF1A* в лейкоцитах через 72 ч после оперативного вмешательства [76]. В то же время в экспериментальных исследованиях в разных типах клеток в очагах инфекционного воспаления выявлена противовоспалительная роль активации HIF-1 $\alpha$ . Так, на моделях колита, индуцированного 2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислотой и оксазолоном, было продемонстрировано более тяжелое течение заболевания у мышей с нокаутом *Hif1a* в эпителиальных клетках толстой кишки [77]. При изучении терапевтической активности ингибиторов гидроксилаз PHDs на модели ЯК, индуцированного декстрансульфатом натрия (ДСН), было показано, что два из них — диметил-оксалилглицин (Dimethyloxallyl Glycine, DMOG) и FG-4497, снижают активность воспаления, что подтверждает противовоспалительную функцию HIF-1 $\alpha$  [78]. Также показано, что HIF-1 $\alpha$  стимулирует продукцию фактора трилистника TFF3 (Trefol Factor 3), муцинов и  $\beta$ -дефензинов эпителиальными клетками, что повышает защитные свойства эпителиального барьера толстой кишки при ХЯК [79].

Известно, что при ХЯК в слизистой оболочке кишки возникают метаболические и микроциркуляторные нарушения, что приводит к гипоксии и стабилизации белков HIF [80, 81]. Показано, что HIF-1 $\alpha$  активирует клетки иммунной системы — Th17 и CTL (клетки CD8+), а также клетки миелоидного ряда — нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, моноциты и макрофаги. Активированные путем HIF-зависимого увеличения экспрессии ROR $\gamma$ t (RAR(Retinoic Acid Receptor)-Related Orphan Receptor gamma T) и ингибирования

Foxp3 [82], Th17-лимфоциты продуцируют IL-17, который активирует Th1-тип иммунного ответа и продукцию IFN $\gamma$ . Далее IFN $\gamma$  оказывает стимулирующее действие на макрофаги, которые начинают синтезировать провоспалительные цитокины и способствуют развитию воспаления [83]. В то же время, HIF-зависимая активация CTL приводит к усилению противовирусной и противоопухолевой функции этих клеток [84], а индукция экспрессии и синтеза провоспалительного цитокина IL-33, регулирующего функцию Th2, в эпителиальных клетках толстой кишки влияет на незрелые лимфоидные клетки, которые снижают выраженность воспаления амфирегулин-зависимым путем [85]. Амфирегулин является лигандом рецептора эпидермального фактора роста EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), активация сигнального каскада которого приводит к усилению продукции муцинов, необходимых для поддержания функции кишечного барьера [86].

При ДСН-индуцированном колите у мышей с нокаутом *Hif1a* в миелоидных клетках воспалительный процесс был менее выраженным по сравнению с таковым у животных дикого типа [87]. Полученные результаты авторы объясняют снижением хемотаксической активности миелоидных клеток при нокауте *Hif1a*, что было также продемонстрировано ранее [88, 89]. В другом исследовании показано, что нокаут *Hif1a* в дендритных клетках у мышей приводит к тяжелому течению острого ЯК, коррелирующему с высоким уровнем провоспалительных цитокинов и повышением продукции муцина [90]. В свою очередь, роль HIF-2 $\alpha$  и HIF-3 $\alpha$  в развитии ХЯК недостаточно изучена. Согласно литературным данным, HIF-2 $\alpha$  путем связывания с элементами, отвечающими на гипоксию (Hypoxia-Response Elements, HREs), в промоторе соответствующего гена активирует синтез хемокина CXCL1 (Chemokine (C-X-C motif) Ligand 1) и таким образом способствует рекрутированию нейтрофилов в очаг воспаления [91]. Также белок HIF-2 $\alpha$  индуцирует синтез IL-6 макрофагами [92], способствуя более тяжелому течению воспаления в толстой кишке и индукции опухолевого роста.

Таким образом, данные о роли HIF-1 $\alpha$  в развитии воспаления толстой кишки противоречивы. Известно, что организмы имеют разную устойчивость к гипоксии [18, 21, 93–99]. Возможно, противоречивость данных можно связать с тем, что в перечисленных выше работах не была проведена оценка исходной устойчивости к недостатку кислорода, хотя известно, что активность белков, участвующих в адаптации к гипоксии (HIF-1 $\alpha$ , VEGF и др.), различается у высоко- и низкоустойчивых организмов. Наличие взаимосвязи между клеточными ответами на гипоксию и воспаление [68, 81, 100], которые играют ключевые роли в онкогенезе, также позволяет вы-

двинуть гипотезу о влиянии исходной устойчивости организма к недостатку кислорода на развитие и прогрессию опухолей, развивающихся при хроническом воспалении.

### HIFs и колит-ассоциированный колоректальный рак

При прогрессии опухоли и достижении размера более 400 мкм [101, 102] быстро пролиферирующие клетки на ее периферии потребляют доступный кислород, что ограничивает его диффузию в глубокие слои и приводит к возникновению гипоксической среды. Опухолевые клетки, характеризующиеся высокой скоростью метаболизма и потребления кислорода, также влияют и на клетки перитуморальной зоны. В прилегающих к опухоли тканях наблюдается изменение функционального состояния клеток, характеризующееся увеличением интенсивности одних клеточных процессов (организация везикул и их переход из эндоплазматического ретикулума в аппарат Гольджи, слияние и деление митохондрий, клеточное дыхание и катаболизм органических молекул) и подавлением других (передача сигналов апоптоза, рост и клеточный цикл) [103]. Изменение биоэнергетики клеток опухоли и ее микроокружения, связанное с формированием гипоксических условий, приводит к активации сигнальных путей транскрипционных факторов HIF, что способствует прогрессии опухоли, а также может быть одной из причин резистентности к терапии [66, 104–107] (рисунок).

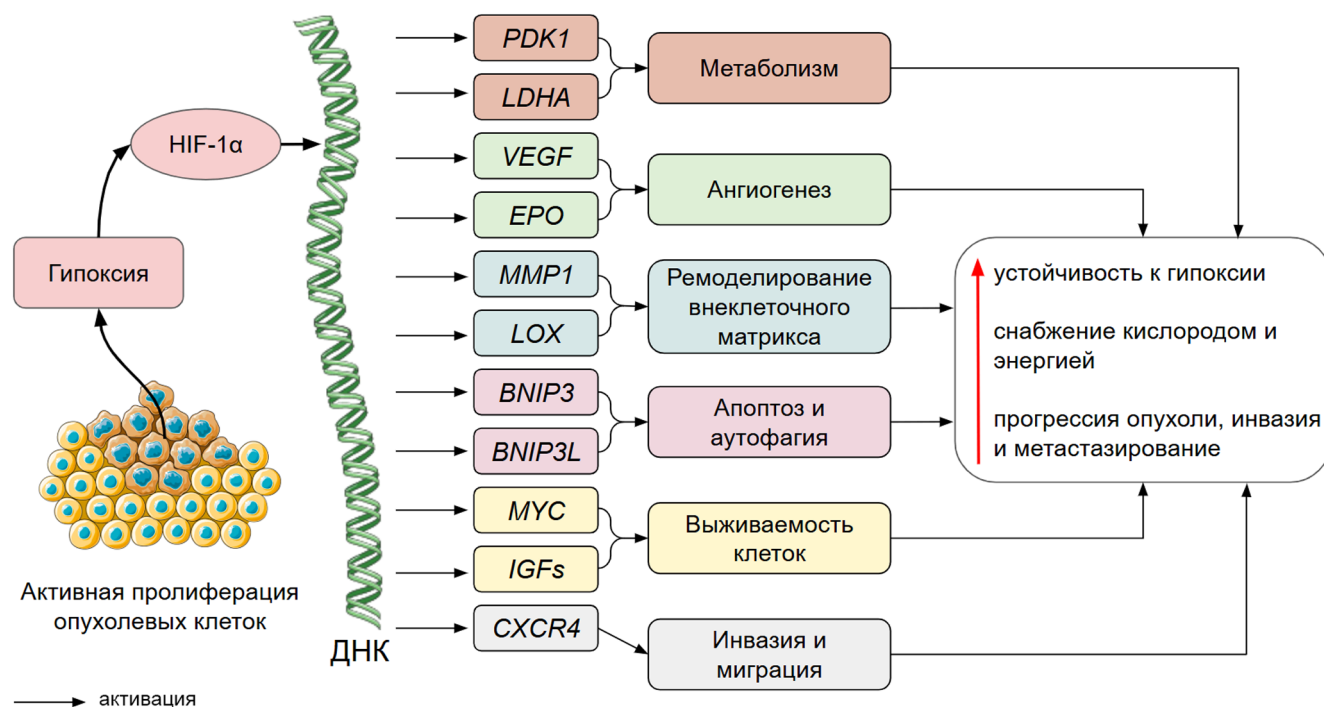
Изменения экспрессии и содержания изоформ HIF- $\alpha$ , а также их генов-мишеней были выявлены при различных опухолевых заболеваниях. Так, высокую экспрессию гена *HIF1A* и содержание белка HIF-1 $\alpha$  обнаружили в опухолях при раке эндометрия и яичников, мочевого пузыря, головного мозга, молочной железы, шейки матки, толстой кишки, легких, ротоглотки, поджелудочной железы, кожи, желудка и щитовидной железы [104, 108–111], а его мишеней – переносчика глюкозы GLUT1 и фактора роста эндотелия сосудов VEGF – при плоскоклеточном раке легких [112] и светлоклеточном раке почек [113]. В свою очередь, увеличение экспрессии *EPAS1* и содержания HIF-2 $\alpha$  было отмечено в опухоли и ее строме при плоскоклеточном раке полости рта, карциноме почки, немелкоклеточном раке легкого, гемангиобластоме мозжечка и аденокарциноме желудка [114–116]. Следует отметить, что при нокауте гена, кодирующего белок HIF-1 $\alpha$ , как было показано в экспериментах на клеточных линиях и лабораторных животных, HIF-2 $\alpha$  становится основным регулятором клеточного ответа на гипоксию, способствует прогрессии опухолей и повышает иммуносупрессивный ответ клеток [117, 118]. В условиях гипоксии в опухолевой ткани HIF-1 $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$  связываются с HREs в генах *CD274*

и *PDCD1LG2* (Programmed cell death 1 ligand 2) и индуцируют синтез кодируемых ими белков PD-L1 и PD-L2 (Programmed cell Death Ligand 1 и 2) соответственно [119]. Эти белки локализуются на мембране не только опухолевых клеток, но и TAM, и взаимодействуют с PD-1 (Programmed cell Death 1) на поверхности CTL, тем самым ингибируя активность этих клеток и вызывая иммуносупрессию опухолевого микроокружения [117]. Однако при исследовании образцов папиллярной карциномы щитовидной железы было показано, что более высокая экспрессия мРНК *EPAS1* в тканях опухоли положительно коррелирует с инфильтрацией CTL и отрицательно — с уровнем экспрессии гена *CD274*, в связи с чем в данном эксперименте активность HIF-2 $\alpha$  была охарактеризована как противоопухолевая [120]. Вероятно, эти противоречивые результаты обусловлены молекулярно-биологическими различиями гистогенетических типов опухолей, исследованных в этих работах, а также с их гетерогенным клеточным составом. Более того, органы, как и организмы, различаются по устойчивости к гипоксии [121], что также влияет на результаты исследований роли HIF в онкогенезе.

Роль изоформы HIF-3 $\alpha$  в развитии опухолевых заболеваний наименее изучена, однако существующие немногочисленные данные свидетельствуют о супрессорном эффекте этой изоформы

в отличие от HIF-1 $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$ . Так, на клеточных линиях опухолей человека (клетки светлоклеточного рака почки человека 786-О, клетки остеосаркомы U2OS и эмбриональные клетки почечного эпителия HEK293A) показано, что сплайс-вариант HIF3 $\alpha$ 4 образует комплекс с HIF-2 $\alpha$  и препятствует активации зависимых от него генов, что отражает его супрессорную активность в отношении опухолевых клеток [122]. В более поздней работе продемонстрирована взаимосвязь HIF-1 $\alpha$  и HIF-3 $\alpha$  посредством действия ключевой микроРНК клеточного ответа на гипоксию miR-210 [123]. В ходе эксперимента на клеточных линиях холангиокарциномы человека KKKU-213, KKKU-055 и KKKU-100 было показано, что miR-210, активируемая HIF-1 $\alpha$ , подавляет трансляцию белка HIF-3 $\alpha$  путем взаимодействия с соответствующим сайтом связывания в 3'-нетранслируемой области *HIF3A* [123]. Однако исследования роли HIF-3 $\alpha$  в процессе онкогенеза в биопсийных образцах человека или *in vivo* в опухолях экспериментальных животных в процессе онкогенеза в настоящее время в литературе немногочисленны.

Таким образом, в процессе развития злокачественных опухолей может наблюдаться увеличение как экспрессии мРНК, так и содержания белков HIF-1 $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$ , а также их генов-мишеней, в то время как о динамике таковых изменений HIF-3 $\alpha$  литературных данных недостаточно.



**Рисунок.** Роль HIF-1 $\alpha$  в регуляции ключевых процессов онкогенеза. HIF-1 $\alpha$  —  $\alpha$  субъединица фактора, индуцируемого гипоксией, 1 $\alpha$  (Hypoxia-inducible factor 1-alpha); *PDK1* — 3-фосфоинозитол-зависимая протеинкиназа-1 (3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1); *LDHA* — лактатдегидрогеназа А (lactate dehydrogenase); *VEGF* — фактор роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor); *EPO* — эритропоэтин; *MMP1* — металлопротеиназа 1; *LOX* — липооксигеназа; *BNIP3* — BCL2/аденовирус E1B 19 кДа-белок-взаимодействующий белок 3 (BCL2/adenovirus E1B 19 kDa protein-interacting protein 3); *BNIP3L* — BNIP3-подобный белок (BCL2 interacting protein 3 like); *IGFs* — семейство инсулиноподобных факторов роста (Insulin-like growth factors); *CXCR4* — C-X-C-хемокиновый рецептор 4-го типа (C-X-C chemokine receptor type 4)

Согласно литературным данным, наличие полиморфизма A588T (rs11549467) в гене *HIF1A* у пациентов с КРР коррелирует с локализацией опухоли в прямой кишке, а также с ее большим размером [124]. Кроме того, наличие полиморфизмов с.1084C>T (p.L362L) и с.1121T>G (p.F374C) в гене *EPAS1* при КРР коррелирует с клинико-морфологическими параметрами. При наличии этих вариантов гена отмечаются больший размер опухоли, быстрые темпы прогрессии и более высокая частота осложнений в виде перфорации толстой кишки [125]. Ряд исследований демонстрирует взаимосвязь тяжести течения КРР с высокой экспрессией мРНК *HIF1A* и содержанием белка HIF-1 $\alpha$  в опухолевых тканях. При этом у таких пациентов также отмечается формирование резистентности опухоли к лечению [126], более частые рецидивы [127], неблагоприятный прогноз и низкая выживаемость [100, 128–130]. В то же время в некоторых работах [131–133] высокий уровень экспрессии мРНК *HIF1A* в опухолях не был связан с неблагоприятным прогнозом у пациентов с КРР.

Роль HIF-2 $\alpha$  в развитии КРР в литературе мало охарактеризована. На модели опухоли кишки у *Apc*<sup>min/+</sup>-мышей, характеризующихся высокой частотой развития множественной кишечной неоплазии из-за нонсенс-мутации в 850 кодоне гена *Apc* (*Adenomatous polyposis coli*) [134], было показано увеличение содержания белка-переносчика железа DMT-1 (Divalent Metal Transporter 1) в аденомах и карциномах по сравнению с животными контрольной группы [135]. Экспрессия гена, кодирующего белок DMT-1, регулируется HIF-2 $\alpha$  [136]. Увеличение содержания этого белка приводит к накоплению железа в клетках кишки и коррелирует с увеличением заболеваемости КРР у человека [137, 138]. Эти данные свидетельствуют о том, что нарушение регуляции транспорта железа в кишке, опосредованное HIF-2 $\alpha$ , имеет решающее значение для прогрессии опухолей толстой кишки. Однако при анализе биопсийных образцов пациентов с КРР получен противоречивый результат по прогностической значимости экспрессии *EPAS1* и содержания белка HIF-2 $\alpha$ . Показано, что их увеличение коррелирует с неблагоприятным прогнозом [131, 139]. Однако Рашид и соавт. отметили отсутствие взаимосвязи повышенного уровня экспрессии *EPAS1* и содержания белка HIF-2 $\alpha$  [128], а также Баба и соавт. выявлена обратная зависимость уровня экспрессии *EPAS1* от степени злокачественности опухоли и экспрессии *HIF1A* [140]. На мышцах *Vhl*<sup>F/F</sup>, *Vhl* <sup>$\Delta$ IE</sup>, *Vhl*<sup>F/F</sup>/*Apc*<sup>min/+</sup> и *Vhl* <sup>$\Delta$ IE</sup>/*Apc*<sup>min</sup> с опухолями в толстой кишке, а также биопсийных образцах опухолей пациентов с КРР было показано, что содержание белка HIF-3 $\alpha$  в опухолевых тканях выше, чем в прилегающих к ним неопухолевых, и коррелирует с более низкой выживаемостью животных и неблагоприятным прогнозом у пациентов [141]. Кроме того, на клеточных линиях

HT29 и SW480 продемонстрировано, что HIF-3 $\alpha$ 1 усиливает пролиферацию опухолевых клеток путем активации сигнального пути JAK-STAT [141], а посредством регуляции белка ZEB2 (Zinc finger E-box Binding homeobox 2), который ингибирует синтез E-кадгерина, способствует эпителиально-мезенхимальному переходу и метастазированию [142].

Возможно, противоречивые данные о роли экспрессии разных изоформ *HIF* и содержании кодируемых ими белков в развитии КРР могут быть обусловлены гетерогенностью опухолей, а также вариабельностью размеров выборок для анализа в разных исследованиях. Кроме того, в исследованиях не учитывалась исходная устойчивость пациентов и лабораторных животных к недостатку кислорода, которая могла повлиять на полученные результаты.

Таким образом, роль транскрипционных факторов HIF в течении ХЯК и КРР различна и зависит от условий возникновения заболевания, но имеющихся в настоящее время исследований недостаточно для комплексного понимания этих процессов, так как данных о влиянии HIF-2 $\alpha$  и HIF-3 $\alpha$  на процессы воспаления и опухолевого роста в литературе крайне мало.

#### Роль устойчивости к гипоксии в развитии ЯК и САС

Разные уровни экспрессии генов и содержания белков семейства HIF, в частности HIF-1 $\alpha$ , регулируют индивидуальную реакцию организма на гипоксическое воздействие [18–20]. Индивидуальная устойчивость к недостатку кислорода зависит от пола, возраста, наличия сопутствующих заболеваний и биоритмов [18, 19, 99, 143–145]. Известно, что высокоустойчивые и низкоустойчивые к недостатку кислорода экспериментальные животные отличаются по уровню окислительного стресса, активности ферментов антиоксидантной защиты и другим параметрам, в том числе по содержанию HIF-1 $\alpha$  [143]. Ранее было показано, что у половозрелых самцов низкоустойчивых крыс в нормоксических условиях уровень HIF-1 $\alpha$  в неокортексе в 1,7 раза выше, чем у высокоустойчивых особей [18, 21]. При этом тяжесть течения системного воспалительного ответа у половозрелых и старых животных зависит от устойчивости к гипоксии и коррелирует с более высоким уровнем экспрессии *Hif1a* в печени у низкоустойчивых к недостатку кислорода крыс [21, 24].

Ранее нами были проведены исследования роли устойчивости к гипоксии в развитии острого и хронического колита, индуцированного ДСН, а также САС.

В экспериментах на самцах мышей C57Bl/6 с разной устойчивостью к гипоксии показано, что индуцированный ДСН (1,5% в течение 5 сут) острый колит у низкоустойчивых к недостатку кислорода животных характеризуется более тяже-

лым течением по сравнению с высокоустойчивых [23, 26]. У низкоустойчивых к гипоксии мышей отмечалась большая распространенность язвенно-воспалительного процесса в медиальном и проксимальном отделах толстой кишки, а также более выраженные клинические проявления (кровь в кале, диарея). Также у низкоустойчивых животных выявлена акцидентальная инволюция тимуса с гиперплазией тимических телец, выраженное снижение содержания лимфоцитов, абсолютного числа клеток CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD4+CD25+FOXP3+, абсолютного и относительного числа CD19+-клеток в периферической крови, что свидетельствует о развитии транзиторного вторичного иммунодефицита.

Экспериментальный ДСН-индуцированный хронический колит у низкоустойчивых к недостатку кислорода животных характеризуется высокой гибелью животных, более выраженными клиническими проявлениями колита, большей распространенностью воспалительного инфильтрата в слизистой оболочке толстой кишки [22]. Также у низкоустойчивых к гипоксии мышей при хроническом колите, как и при остром, отмечается развитие вторичного иммунодефицита — наблюдаются снижение числа всех исследованных субпопуляций Т-лимфоцитов в периферической крови, гиперплазия коркового вещества тимуса и высокая объемная доля светлых центров лимфоидных узелков селезенки [26]. В то же время у высокоустойчивых к недостатку кислорода животных отмечается только нарушение соотношения субпопуляций лимфоцитов в периферической крови — снижение количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-регуляторных клеток [22].

Показано, что инициация и прогрессия САС, индуцированного азоксиметаном и ДСН, у животных с разной устойчивостью к гипоксии варьирует [146]. Частота развития опухолей в дистальном отделе ободочной кишки у низкоустойчивых к гипоксии мышей была в 2 раза выше по сравнению с высокоустойчивыми. Кроме того, у низкоустойчивых к гипоксии животных все опухоли (100%) были представлены аденокарциномами, в то время как у высокоустойчивых — только 14%, а остальные — железистой интраэпителиальной неоплазией. Средняя площадь опухолей была статистически значимо выше у низкоустойчивых к гипоксии животных. Содержание F4/80+-макрофагов, лимфоцитов CD3-CD19+ и CD3+CD4+, а также NK-клеток в опухолях между животными с разной устойчивостью к гипоксии не различалось, однако число CD3+CD8+-лимфоцитов и клеток, экспрессирующих виментин, было выше у низкоустойчивых к гипоксии мышей. Вероятно, это свидетельствует, с одной стороны, о более выраженной активации противоопухолевого иммунитета у низкоустойчивых к гипоксии мышей в ответ на более быстрый процесс инициации

и прогрессии опухолей. С другой стороны, показано, что массивная инфильтрация Т-клеток CD8+ при почечно-клеточном раке является неблагоприятным прогностическим фактором [147].

Изменения экспрессии генов, регулирующих ответ на гипоксию (*Hif1a*, *Epas1*, *Hif3a*, *Vegf*) и воспаление (*Nfkb*, *Il1b*, *Il6*, *Tnfa*, *Il10*, *Tgfb*), клеточный цикл и апоптоз (*Trp53*, *Pten*, *Cmet*, *Egf*, *Egfr*, *Pcna*, *Mki67*, *Bax*, *Bcl2*), а также генов, кодирующих белки-компоненты эпителиального барьера (*Muc1*, *Muc13*, *Cldn2*, *Cldn7*) в опухолях и перитуморальной зоне, зависели от исходной устойчивости мышей к недостатку кислорода [146]. В опухолях у низкоустойчивых к гипоксии животных по сравнению с высокоустойчивыми, наблюдалась более высокая экспрессия *Hif3a*, *Vegf*, *Tnfa*, *Il10*, *Tgfb*, *Cmet*, *Egf*, *Egfr*, *Bax*, *Muc1* и *Cldn7*, а в перитуморальной зоне — только *Egf*. Более высокая экспрессия *Hif3a* и *Vegf* в опухоли у низкоустойчивых к гипоксии особей по сравнению с высокоустойчивыми может свидетельствовать о более поздней стадии прогрессии опухоли у этих животных [64], *Tnfa* — об активной миграции иммунных клеток в зону опухолевого роста, а *Il10* и *Tgfb* — об активации механизма отрицательной обратной связи для снижения высокого уровня провоспалительных молекул [148, 149]. Рост опухоли сопровождается нарушением процессов дифференцировки, что связано с изменениями в процессах роста и развития клеток. Более высокая экспрессия *Egf*, *Egfr* и *Cmet* в опухолях низкоустойчивых к гипоксии мышей может быть обусловлена более активной пролиферацией опухолевых клеток и, соответственно, более поздней стадией развития опухоли [150, 151]. Также показано, что снижение соотношения *Bax/Bcl2* является негативным прогностическим маркером и может свидетельствовать о быстро прогрессирующем характере роста опухоли [152]. В нашем исследовании наблюдалось статистически значимое снижение соотношения *Bax/Bcl2* как в перитуморальной зоне, так и в фрагментах опухоли у низкоустойчивых к гипоксии мышей.

Выявлены различия реакции иммунной системы и воспалительного ответа у высоко- и низкоустойчивых к гипоксии животных при САС [30]. У низкоустойчивых к недостатку кислорода мышей отмечаются более выраженные изменения субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови (повышение числа CTL и В-лимфоцитов), повышение нейтрофильно-лимфоцитарного отношения, расширение светлых центров лимфоидных узелков селезенки, повышение абсолютного и относительного числа В-лимфоцитов и NK-клеток, абсолютного количества CTL, а также снижение относительного числа макрофагов в брыжеечных лимфатических узлах. Это отражает более выраженную антигенную стимуляцию, а также активацию иммунной системы в ответ на прогрессию опухоли. В то же время у высокоустойчи-

вых к гипоксии мышей при САС наблюдается гиперплазия коркового вещества тимуса, что отражает активное течение хронического колита.

Таким образом, исходная индивидуальная устойчивость организмов к гипоксии влияет на течение не только воспалительных заболеваний кишечника, но и на темпы опухолевого роста на фоне хронического воспаления. При проведении исследований, направленных на изучение роли HIF в развитии и прогрессии КРР, следует учитывать индивидуальную устойчивость организмов к гипоксии.

### Заключение

Язвенный колит — хроническое воспалительное заболевание толстой кишки, которое в 1,6–3,7% случаев приводит к развитию ассоциированного с ним КРР. В механизмах развития САС ключевую роль играют хроническое воспаление и гипоксия. Активация белка NF- $\kappa$ B, регулирующего клеточный ответ на воспаление, приводит к индукции экспрессии и синтезу HIF-1 $\alpha$  за счет наличия сайта связывания в соответствующем гене. Хронический воспалительный процесс сопровождается окислительным стрессом, что может приводить к возникновению мутаций в клетках, в том числе в эпителиальных, так как они

являются активно пролиферирующими в физиологических условиях. Все это приводит к инициации и прогрессии опухолей. Темпы развития САС во многом зависят от исходной устойчивости организма к гипоксии. У животных с низкой устойчивостью к гипоксии отмечаются более быстрые темпы инициации и прогрессии САС по сравнению с высокоустойчивыми особями, что характеризуется более высокой частотой развития аденокарцином, высокими уровнями экспрессии генов *Hif3a*, *Vegf*, *Tnfa*, *Il10*, *Tgfb*, *Cmet*, *Egf*, *Egfr*, *Bax*, *Muc1* и *Cldn7* в опухолях, выраженных изменениях гематологических показателей и субпопуляций лимфоцитов в опухолях, брыжеечных лимфоузлах и крови. Понимание механизмов взаимосвязи устойчивости к гипоксии, HIF, особенностей течения хронических воспалительных и опухолевых процессов необходимо для разработки новых подходов к персонализированной терапии заболеваний, сопровождающихся недостатком кислорода.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект №23-25-00294). Настоящая статья не содержит данных каких-либо исследований авторов с участием людей или животных в качестве объектов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Turizo-Smith A.D., Córdoba-Hernandez S., Mejía-Guarnizo L.V., Monroy-Camacho P.S., Rodríguez-García J.A. Inflammation and cancer: friend or foe? *Front. Pharmacol.* 2024;15:1385479.
2. Korniluk A., Koper O., Kemoni H., Dymicka-Piekarska V. From inflammation to cancer. *Ir. J. Med. Sci.* 2017;186(1):57–62.
3. Siegfried G., Descarpentrie J., Evrard S., Khatib A.-M. Proprotein convertases: Key players in inflammation-related malignancies and metastasis. *Cancer Lett.* 2020;473:50–61.
4. Miftahussurur M., Yamaoka Y., Graham D.Y. *Helicobacter pylori* as an oncogenic pathogen, revisited. *Expert Rev. Mol. Med.* 2017;19:e4.
5. Kobayashi K., Tomita H., Shimizu M., Tanaka T., Suzui N., Miyazaki T., Hara A. p53 expression as a diagnostic biomarker in ulcerative colitis-associated cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(6):1284.
6. Shah S.C., Itzkowitz S.H. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: mechanisms and management. *Gastroenterology.* 2022;162(3):715–730.e3.
7. Keller D.S., Windsor A., Cohen R., Chand M. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: review of the evidence. *Tech. Coloproctol.* 2019;23(1):3–13.
8. Rogler G. Chronic ulcerative colitis and colorectal cancer. *Cancer Lett.* 2014;345(2):235–241.
9. Brackmann S., Andersen S.N., Aamodt G., Langmark F., Clausen O.P.F., Aadland E., Fausa O., Rydning A., Vatn M.H. Relationship between clinical parameters and the colitis-colorectal cancer interval in a cohort of patients with colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2009;44(1):46–55.
10. Behzadi P., García-Perdomo H.A., Karpiński T.M. Toll-like receptors: General molecular and structural biology. *J. Immunol. Res.* 2021;2021:9914854.
11. Liu T., Zhang L., Joo D., Sun S.-C. NF- $\kappa$ B signaling in inflammation. *Signal Transduct. Target Ther.* 2017;2:17023.
12. Rius J., Guma M., Schachtrup C., Akassoglou K., Zinkernagel A.S., Nizet V., Johnson R.S., Haddad G.G., Karin M. NF- $\kappa$ B links innate immunity to the hypoxic response through transcriptional regulation of HIF-1 $\alpha$ . *Nature.* 2008;453(7196):807–811.
13. van Uden P., Kenneth N.S., Rocha S. Regulation of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  by NF- $\kappa$ B. *Biochem J.* 2008;412(3):477–484.
14. van Uden P., Kenneth N.S., Webster R., Müller H.A., Mudie S., Rocha S. Evolutionary conserved regulation of HIF-1 $\beta$  by NF- $\kappa$ B. *PLoS Genet.* 2011;7(1):e1001285.
15. Dong S., Liang S., Cheng Z., Zhang X., Luo L., Li L., Zhang W., Li S., Xu Q., Zhong M., Zhu J., Zhang G., Hu S. ROS/PI3K/Akt and Wnt/ $\beta$ -catenin signalings activate HIF-1 $\alpha$ -induced metabolic reprogramming to impart 5-fluorouracil resistance in colorectal cancer. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2022;41(1):15.
16. Feng Z., Zhang S., Han Q., Chu T., Wang H., Yu L., Zhang W., Liu J., Liang W., Xue J., Wu X., Zhang C., Wang Y. Liensinine sensitizes colorectal cancer cells to oxaliplatin by targeting HIF-1 $\alpha$  to inhibit autophagy. *Phyto-medicine.* 2024;129:155647.
17. Guo J., Meng F., Hu R., Chen L., Chang J., Zhao K., Ren H., Liu Z., Hu P., Wang G., Tai J. Inhibition of the NF- $\kappa$ B/HIF-1 $\alpha$  signaling pathway in colorectal can-

- cer by tyrosol: a gut microbiota-derived metabolite. *J. Immunother. Cancer*. 2024;12(9):e008831.
18. Kirova Y.I., Germanova E.L., Lukyanova L.D. Phenotypic features of the dynamics of HIF-1 $\alpha$  levels in rat neocortex in different hypoxia regimens. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2013;154(6):718–722.
  19. Dzhaliilova D., Kosyreva A., Vishnyakova P., Zolotova N., Tsvetkov I., Mkhitarov V., Mikhailova L., Kakturskiy L., Makarova O. Age-related differences in hypoxia-associated genes and cytokine profile in male Wistar rats. *Heliyon*. 2021;7(9):e08085.
  20. Kosyreva A.M., Dzhaliilova D.S., Makarova O.V., Tsvetkov I.S., Zolotova N.A., Diatropova M.A., Ponomarenko E., Mkhitarov V., Khochanskiy D., Mikhailova L. Sex differences of inflammatory and immune response in pups of Wistar rats with SIRS. *Sci. Rep.* 2020;10(1):15884.
  21. Dzhaliilova D.S., Kosyreva A.M., Diatropov M.E., Ponomarenko E.A., Tsvetkov I.S., Zolotova N.A., Mkhitarov V., Khochanskiy D., Makarova O.V. Dependence of the severity of the systemic inflammatory response on resistance to hypoxia in male Wistar rats. *J. Inflamm. Res.* 2019;12:73–86.
  22. Dzhaliilova D.S., Zolotova N.A., Polyakova M.A., Diatropov M.E., Dobrynina M.T., Makarova O.V. Morphological features of the inflammatory process and subpopulation pattern of peripheral blood lymphocytes during chronic colitis in mice exhibiting different responses to hypoxia. *Clin. Exp. Morphology*. 2018;28(4):13–20.
  23. Dzhaliilova D.Sh., Polyakova M.A., Diatropov M.E., Zolotova N.A., Makarova O.V. Morphological changes in the colon and composition of peripheral blood lymphocytes in acute colitis in mice with different resistance to hypoxia. *Mol. Med.* 2018;16(6):46–50.
  24. Dzhaliilova D.S., Silina M.V., Kosyreva A.M., Tsvetkov I.S., Makarova O.V. Morphological and molecular biological features of the systemic inflammatory response in old wistar rats with high and low resistance to hypoxia. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2023;175(5):704–710.
  25. Dzhaliilova D.S., Silina M.V., Kosyreva A.M., Tsvetkov I.S., Makarova O.V. Comparative molecular and biological characteristic of the systemic inflammatory response in adult and old male Wistar rats with different resistance to hypoxia. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2024;176(5):680–686.
  26. Dzhaliilova D.Sh., Tsvetkov I.S., Makarova O.V. Thymus morphological characteristics in acute and chronic colitis in animals with different hypoxia tolerance. *Russ. J. Immunol.* 2024;27(3):413–420.
  27. Dzhaliilova D.S., Zolotova N.A., Mkhitarov V.A., Kosyreva A.M., Tsvetkov I.S., Khalansky A.S., Alekseeva A.I., Fatkhudinov T.H., Makarova O.V. Morphological and molecular-biological features of glioblastoma progression in tolerant and susceptible to hypoxia Wistar rats. *Sci. Rep.* 2023;13(1):12694.
  28. Fridman I.A., Ponomarenko E.A., Makarova O.V., Postovalova E.A., Zolotova N.A., Khochanskiy D.N., Mkhitarov V.A., Tsvetkov I.S., Kosyreva A.M. Morphological characteristic of melanoma B16 progression in C57BL/6 mice with high and low resistance to hypoxia. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2020;168(3):390–394.
  29. Dzhaliilova D.S., Silina M.V., Zolotova N.A., Portnova T.S., Vagabov M.D., Tsvetkov I.S., Makarova O.V. Morphological characteristics of colon tumors in mice with different tolerance to hypoxia. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2024;177(1):162–168.
  30. Dzhaliilova D., Silina M., Kosyreva A., Fokichev N., Makarova O. Morphofunctional changes in the immune system in colitis-associated colorectal cancer in tolerant and susceptible to hypoxia mice. *PeerJ*. 2025;13:e19024.
  31. Lan T., Chen L., Wei X. Inflammatory cytokines in cancer: comprehensive understanding and clinical progress in gene therapy. *Cells*. 2021;10(1):100.
  32. Murata M. Inflammation and cancer. *Environ. Health Prev. Med.* 2018;23(1):50.
  33. Fan Y., Mao R., Yang J. NF- $\kappa$ B and STAT3 signaling pathways collaboratively link inflammation to cancer. *Protein Cell*. 2013;4(3):176–185.
  34. Odenwald M.A., Turner J.R. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;14(1):9–21.
  35. Hardbower D.M., Coburn L.A., Asim M., Singh K., Sierra J.C., Barry D.P., Gobert A.P., Piazzuelo M.B., Washington M.K., Wilson K.T. EGFR-mediated macrophage activation promotes colitis-associated tumorigenesis. *Oncogene*. 2017;36(27):3807–3819.
  36. Wang Z., Chang Y., Sun H., Li Y., Tang T. Advances in molecular mechanisms of inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer (Review). *Oncol. Lett.* 2024;27(6):257.
  37. Whiteside T.L. The role of regulatory T cells in cancer immunology. *Immunotargets Ther.* 2015;4:159–171.
  38. Whiteside T.L. NK cells in the tumor microenvironment and thioredoxin activity. *J. Clin. Invest.* 2020;130(10):5115–5117.
  39. Whiteside T.L. The tumor microenvironment and its role in promoting tumor growth. *Oncogene*. 2008;27(45):5904–5912.
  40. Khan S.U., Khan M.U., Azhar Ud.Din.M., Khan I.M., Khan M.I., Bungau S., Hassan S.S.U. Reprogramming tumor-associated macrophages as a unique approach to target tumor immunotherapy. *Front. Immunol.* 2023;14:1166487.
  41. Yang H., Zhang Q., Xu M., Wang L., Chen X., Feng Y., Li Y., Zhang X., Cui W., Jia X. CCL2-CCR2 axis recruits tumor associated macrophages to induce immune evasion through PD-1 signaling in esophageal carcinogenesis. *Mol. Cancer*. 2020;19(1):41.
  42. Chen Y., Song Y., Du W., Gong L., Chang H., Zou Z. Tumor-associated macrophages: an accomplice in solid tumor progression. *J. Biomed. Sci.* 2019;26(1):78.
  43. Onizawa M., Nagaishi T., Kanai T., et al. Signaling pathway via TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B in intestinal epithelial cells may be directly involved in colitis-associated carcinogenesis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2009;296(4):G850–G859.
  44. Wang X., Lin Y. Tumor necrosis factor and cancer, buddies or foes? *Acta Pharmacol. Sin.* 2008;29(11):1275–1288.
  45. Bassiouni W., Ali M.A.M., Schulz R. Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: implications in disease. *FEBS J.* 2021;288(24):7162–7182.
  46. Nabors L.B., Suswam E., Huang Y., Yang X., Johnson M.J., King P.H. Tumor necrosis factor alpha induces angiogenic factor up-regulation in malignant glioma cells: a role for RNA stabilization and HuR. *Cancer Res.* 2003;63(14):4181–4187.
  47. Tomita Y., Yang X., Ishida Y., Nemoto-Sasaki Y., Kondo T., Oda M., Watanabe G., Chaldakov G.N., Fujii C., Mukaida N. Spontaneous regression of lung metastasis in the absence of tumor necrosis factor receptor p55. *Int. J. Cancer*. 2004;112(6):927–933.

48. Zou H., Li R., Hu H., Hu Y., Chen X. Modulation of regulatory T cell activity by TNF receptor type II-targeting pharmacological agents. *Front. Immunol.* 2018;9:594.
49. Singh N., Baby D., Rajguru J.P., Patil P.B., Thakannavar S.S., Pujari V.B. Inflammation and cancer. *Ann. Afr. Med.* 2019;18(3):121–126.
50. Ahmad N., Ammar A., Storr S.J., Green A.R., Rakha E., Ellis I.O., Martin S.G. IL-6 and IL-10 are associated with good prognosis in early stage invasive breast cancer patients. *Cancer Immunol Immunother.* 2018;67(4):537–549.
51. Saxena N.K., Vertino P.M., Anania F.A., Sharma D. leptin-induced growth stimulation of breast cancer cells involves recruitment of histone acetyltransferases and mediator complex to CYCLIN D1 promoter via activation of Stat3. *J. Biol. Chem.* 2007;282(18):13316–13325.
52. Braun D.A., Fribourg M., Sealfon S.C. Cytokine response is determined by duration of receptor and signal transducers and activators of transcription 3 (STAT3) activation. *J. Biol. Chem.* 2013;288(5):2986–2993.
53. Qu Z., Sun F., Zhou J., Li L., Shapiro S.D., Xiao G. Interleukin-6 prevents the initiation but enhances the progression of lung cancer. *Cancer Res.* 2015;75(16):3209–3215.
54. Yin Y., Wan J., Yu J., Wu K. Molecular pathogenesis of colitis-associated colorectal cancer: immunity, genetics, and intestinal microecology. *Inflamm. Bowel Dis.* 2023;29(10):1648–1657.
55. Fearon E.R., Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell.* 1990;61(5):759–767.
56. Scarpa M., Scarpa M., Castagliuolo I., Erroi F., Kotsafti A., Basato S., Brun P., D'Inca R., Rugge M., Angriman I., Castoro C. Aberrant gene methylation in non-neoplastic mucosa as a predictive marker of ulcerative colitis-associated CRC. *Oncotarget.* 2016;7(9):10322–10331.
57. Emmett R.A., Davidson K.L., Gould N.J., Arasradnam R.P. DNA methylation patterns in ulcerative colitis-associated cancer: a systematic review. *Epigenomics.* 2017;9(7):1029–1042.
58. Bocchetti M., Ferraro M.G., Ricciardiello F., Ottaitano A., Luce A., Cossu A.M., Scrima M., Leung W.Y., Abate M., Stiuso P., Caraglia M., Zappavigna S., Yau T.O. The role of microRNAs in development of colitis-associated colorectal cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(8):3967.
59. Jaakkola P., Mole D.R., Tian Y.M., Wilson M.I., Gielbert J., Gaskell S.J., von Kriegsheim A., Hebestreit H.F., Mukherji M., Schofield C.J., Maxwell P.H., Pugh C.W., Ratcliffe P.J. Targeting of HIF- $\alpha$  to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by  $O_2$ -regulated prolyl hydroxylation. *Science.* 2001;292(5516):468–472.
60. Haase V.H. HIF-prolyl hydroxylases as therapeutic targets in erythropoiesis and iron metabolism. *Hemodial. Int.* 2017;21 Suppl. 1(Suppl. 1):S110–S124.
61. Maxwell P.H., Wiesener M.S., Chang G.W., Clifford S.C., Vaux E.C., Cockman M.E., Wykoff C.C., Pugh C.W., Maher E.R., Ratcliffe P.J. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature.* 1999;399(6733):271–275.
62. Ivan M., Kondo K., Yang H., Kim W., Valiano J., Ohh M., Salic A., Asara J.M., Lane W.S., Kaelin Jr W.G.. HIF $\alpha$  targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for  $O_2$  sensing. *Science.* 2001;292(5516):464–468.
63. Duan C. Hypoxia-inducible factor 3 biology: complexities and emerging themes. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2016;310(4):C260–C269.
64. Jaskiewicz M., Moszynska A., Serocki M., Króliczewski J., Bartoszewski S., Collawn J.F., Bartoszewski R. Hypoxia-inducible factor (HIF)-3 $\alpha$ 2 serves as an endothelial cell fate executor during chronic hypoxia. *EXCLI J.* 2022;21:454–469.
65. Silina M.V., Dzhalilova D.S., Makarova O.V. Role of MicroRNAs in regulation of cellular response to hypoxia. *Biochemistry (Mosc.).* 2023;88(6):741–757.
66. Lee P., Chandel N.S., Simon M.C. Cellular adaptation to hypoxia through hypoxia inducible factors and beyond. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2020;21(5):268–283.
67. Sebestyén A., Kopper L., Dankó T., Timár J. Hypoxia signaling in cancer: from basics to clinical practice. *Pathol Oncol Res.* 2021;27:1609802.
68. Korbecki J., Simińska D., Gąssowska-Dobrowolska M., Listos J., Gutowska I., Chlubek D., Baranowska-Bosiacka I. Chronic and cycling hypoxia: Drivers of cancer chronic inflammation through HIF-1 and NF- $\kappa$ B activation: A review of the molecular mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(19):10701.
69. Hellwig-Bürgel T., Rutkowski K., Metzen E., Fandrey J., Jelkmann W. Interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor- $\alpha$  stimulate DNA binding of hypoxia-inducible factor-1. *Blood.* 1999;94(5):1561–1567.
70. Tannahill G.M., Curtis A.M., Adamik J., et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 $\beta$  through HIF-1 $\alpha$ . *Nature.* 2013;496(7444):238–242.
71. Sharma V., Dixit D., Koul N., Mehta V.S., Sen E. Ras regulates interleukin-1 $\beta$ -induced HIF-1 $\alpha$  transcriptional activity in glioblastoma. *J. Mol. Med.* 2011;89(2):123–136.
72. Malkov M.I., Lee C.T., Taylor C.T. Regulation of the hypoxia-inducible factor (HIF) by pro-inflammatory cytokines. *Cells.* 2021;10(9):2340.
73. Koivunen P., Hirsilä M., Günzler V., Kivirikko K.I., Myllyharju J. Catalytic properties of the asparaginyl hydroxylase (FIH) in the oxygen sensing pathway are distinct from those of its prolyl 4-hydroxylases. *J. Biol. Chem.* 2004;279(11):9899–9904.
74. Jantsch J., Wiese M., Schödel J., Castiglione K., Gläser J., Kolbe S., Mole D., Schleicher U., Eckardt K.U., Hensel M., Lang R., Bogdan C., Schnare M., Willam C. Toll-like receptor activation and hypoxia use distinct signaling pathways to stabilize hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  (HIF1A) and result in differential HIF1A-dependent gene expression. *J. Leukoc. Biol.* 2011;90(3):551–562.
75. Peyssonnaud C., Cejudo-Martin P., Doedens A., Zinkernagel A.S., Johnson R.S., Nizet V. Cutting edge: Essential role of hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  in development of lipopolysaccharide-induced sepsis. *J. Immunol.* 2007;178(12):7516–7519.
76. Silina M.V., Dzhalilova D.S., Diatropova M.A., Grin O.O., Babaev M.A., Makarova O.V. Differences in the blood levels of HIF-1 $\alpha$  and VNN1 and expression of HIF1A and NFKB1 in leukocytes in cardiologists patients with risk of postoperative complications. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2025;178(6):691–696.
77. Karhausen J., Furuta G.T., Tomaszewski J.E., Johnson R.S., Colgan S.P., Haase V.H. Epithelial hypoxia-inducible factor-1 is protective in murine experimental colitis. *J. Clin. Invest.* 2004;114(8):1098–1106.
78. Cummins E.P., Seeballuck F., Keely S.J., Mangani N.E., Callanan J.J., Fallon P.G., Taylor C.T. The hydroxylase inhibitor dimethyloxalylglycine is protective in a murine model of colitis. *Gastroenterology.* 2008;134(1):156–165.

79. Manresa M.C., Taylor C.T. Hypoxia inducible factor (HIF) hydroxylases as regulators of intestinal epithelial barrier function. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;3(3):303–315.
80. Brown E., Taylor C.T. Hypoxia-sensitive pathways in intestinal inflammation. *J. Physiol. (Lond.)*. 2018;596(15):2985–2989.
81. Dvornikova K.A., Platonova O.N., Bystrova E.Y. Hypoxia and intestinal inflammation: common molecular mechanisms and signaling pathways. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(3):2425.
82. Barbi J., Pardoll D., Pan F. Metabolic control of the Treg/Th17 axis. *Immunol. Rev.* 2013;252(1):52–77.
83. Pazmandi J., Kalinichenko A., Ardy R.C., Boztug K. Early-onset inflammatory bowel disease as a model disease to identify key regulators of immune homeostasis mechanisms. *Immunol. Rev.* 2019;287(1):162–185.
84. Sukumar M., Liu J., Ji Y., et al. Inhibiting glycolytic metabolism enhances CD8<sup>+</sup> T cell memory and antitumor function. *J. Clin. Invest.* 2013;123(10):4479–4488.
85. Sun M., He C., Wu W., Zhou G., Liu F., Cong Y., Liu Z. Hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ -induced interleukin-33 expression in intestinal epithelia contributes to mucosal homeostasis in inflammatory bowel disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2017;187(3):428–440.
86. Monticelli L.A., Osborne L.C., Noti M., Tran S.V., Zaiss D.M.W., Artis D. IL-33 promotes an innate immune pathway of intestinal tissue protection dependent on amphiregulin-EGFR interactions. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2015;112(34):10762–10767.
87. Bäcker V., Cheung F.-Y., Siveke J.T., Fandrey J., Winning S. Knockdown of myeloid cell hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  ameliorates the acute pathology in DSS-induced colitis. *PLoS One*. 2017;12(12):e0190074.
88. Cramer T., Yamanishi Y., Clausen B.E., Förster I., Pawlinski R., Mackman N., Haase V.H., Jaenisch R., Corr M., Nizet V., Firestein G.S., Gerber H.P., Ferrara N., Johnson R.S. HIF-1 $\alpha$  is essential for myeloid cell-mediated inflammation. *Cell*. 2003;112(5):645–657.
89. Scheerer N., Dehne N., Stockmann C., Swoboda S., Baba H.A., Neugebauer A., Johnson R.S., Fandrey J. Myeloid hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  is essential for skeletal muscle regeneration in mice. *J. Immunol.* 2013;191(1):407–414.
90. Flück K., Breves G., Fandrey J., Winning S. Hypoxia-inducible factor 1 in dendritic cells is crucial for the activation of protective regulatory T cells in murine colitis. *Mucosal. Immunol.* 2016;9(2):379–390.
91. Triner D., Xue X., Schwartz A.J., Jung I., Colacino J.A., Shah Y.M. Epithelial hypoxia-inducible factor 2 $\alpha$  facilitates the progression of colon tumors through recruiting neutrophils. *Mol. Cell. Biol.* 2017;37(5):e00481–16.
92. Kerber E.L., Padberg C., Koll N., Schuetzhold V., Fandrey J., Winning S. The importance of hypoxia-inducible factors (HIF-1 and HIF-2) for the pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(22):8551.
93. Dzhililova D.S., Makarova O.V. HIF-dependent mechanisms of relationship between hypoxia tolerance and tumor development. *Biochemistry (Mosc.)*. 2021;86(10):1163–1180.
94. Jain K., Suryakumar G., Prasad R., Ganju L. Upregulation of cytoprotective defense mechanisms and hypoxia-responsive proteins imparts tolerance to acute hypobaric hypoxia. *High Alt. Med. Biol.* 2013;14(1):65–77.
95. Belosludtsev K.N., Dubinin M.V., Talanov E.Y., Starinets V.S., Tenkov K.S., Zakharova N.M., Belosludtseva N.V. Transport of Ca<sup>2+</sup> and Ca<sup>2+</sup>-dependent permeability transition in the liver and heart mitochondria of rats with different tolerance to acute hypoxia. *Biomolecules*. 2020;10(1):114.
96. Glazachev O.S., Gepe N.A., Timofeev Yu.S., Samartseva V.G., Dudnik E.N., Zapara M.A., Chebysheva S.N. Indicators of individual hypoxia resistance – a way to optimize hypoxic training for children. *Russ. Vestn. Perinatol. Pediatr.* 2020;65(4):78–84.
97. Lu H., Wang R., Li W., Xie H., Wang C., Hao Y., Sun Y., Jia Z. Plasma cytokine profiling to predict susceptibility to acute mountain sickness. *Eur. Cytokine Netw.* 2016;27(4):90–96.
98. Soree P., Gupta R.K., Singh K., Desiraju K., Agrawal A., Vats P., Bharadwaj A., Baburaj T.P., Chaudhary P., Singh V.K., Verma S., Bajaj A.C., Singh S.B. Raised HIF1 $\alpha$  during normoxia in high altitude pulmonary edema susceptible non-mountaineers. *Sci. Rep.* 2016;6:26468.
99. Urakov A., Urakova N., Gurevich K., Muhutdinov N. Cardiology, respiratory failure, and tolerance of hypoxia in the context of COVID-19: a multidisciplinary perspective. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2022;23(1):21.
100. Ioannou M., Paraskeva E., Baxevanidou K., Simos G., Papamichali R., Papacharalambous C., Samara M., Koukoulis G. HIF-1 $\alpha$  in colorectal carcinoma: review of the literature. *J. BUON*. 2015;20(3):680–689.
101. Däster S., Amatruda N., Calabrese D., Ivanek R., Turrini E., Droeser R.A., Zajac P., Fimognari C., Spagnoli G.C., Iezzi G., Mele V., Muraro M.G. Induction of hypoxia and necrosis in multicellular tumor spheroids is associated with resistance to chemotherapy treatment. *Oncotarget*. 2017;8(1):1725–1736.
102. Riffle S., Hegde R.S. Modeling tumor cell adaptations to hypoxia in multicellular tumor spheroids. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2017;36(1):102.
103. Sorokin M., Buzdin A.A., Guryanova A., et al. Large-scale assessment of pros and cons of autopsy-derived or tumor-matched tissues as the norms for gene expression analysis in cancers. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 2023;21:3964–3986.
104. Semenza G.L. HIF-1 and tumor progression: pathophysiology and therapeutics. *Trends Mol. Med.* 2002;8(4 Suppl.):S62–S67.
105. Heldin C.-H., Rubin K., Pietras K., Ostman A. High interstitial fluid pressure – an obstacle in cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer*. 2004;4(10):806–813.
106. Siemann D.W. The unique characteristics of tumor vasculature and preclinical evidence for its selective disruption by tumor-vascular disrupting agents. *Cancer Treat. Rev.* 2011;37(1):63–74.
107. Yu T., Tang B., Sun X. Development of Inhibitors targeting hypoxia-inducible factor 1 and 2 for cancer therapy. *Yonsei Med. J.* 2017;58(3):489–496.
108. Semenza G.L. Defining the role of hypoxia-inducible factor 1 in cancer biology and therapeutics. *Oncogene*. 2010;29(5):625–634.
109. Jun J.C., Rathore A., Younas H., Gilkes D., Polotsky V.Y. Hypoxia-inducible factors and cancer. *Curr. Sleep Med. Rep.* 2017;3(1):1–10.
110. Markov D., Poryazova E., Raycheva R., Markov G. Expression of HIF-1 $\alpha$ , Ki67, SMA and E-cadherin in endometriosis, endometrial and ovarian carcinoma. *Folia Med. (Plovdiv)*. 2024;66(1):97–103.

111. Yang Y., Wu J., Zhu H., Shi X., Liu J., Li Y., Wang M. Effect of hypoxia-HIF-1 $\alpha$ -periostin axis in thyroid cancer. *Oncol. Rep.* 2024;51(4):57.
112. Hao B., Dong H., Xiong R., Song C., Xu C., Li N., Geng Q. Identification of SLC2A1 as a predictive biomarker for survival and response to immunotherapy in lung squamous cell carcinoma. *Comput. Biol. Med.* 2024;171:108183.
113. S V., Balasubramanian S., Perumal E., Santhakumar K. Identification of key genes and signalling pathways in clear cell renal cell carcinoma: An integrated bioinformatics approach. *Cancer Biomark.* 2024;40(1):111–123.
114. Mahapatra N., Panda A., Dash K., Bhuyan L., Mishra P., Mohanty A. The study of expression of hypoxia-inducible factor-1 alpha (HIF-1 alpha) and hypoxia-inducible factor-2 alpha (HIF-2 alpha) in oral squamous cell carcinoma: An immunohistochemical study. *Cureus.* 2023;15(9):e45189.
115. Flamme I., Krieg M., Plate K.H. Up-regulation of vascular endothelial growth factor in stromal cells of hemangioblastomas is correlated with up-regulation of the transcription factor HIF/HIF-2alpha. *Am. J. Pathol.* 1998;153(1):25–29.
116. Giatromanolaki A., Koukourakis M.I., Sivridis E., Turley H., Talks K., Pezzella F., Gatter K.C., Harris A.L. Relation of hypoxia inducible factor 1 alpha and 2 alpha in operable non-small cell lung cancer to angiogenic/molecular profile of tumours and survival. *Br. J. Cancer.* 2001;85(6):881–890.
117. Garcia Garcia C.J., Huang Y., Fuentes N.R., et al. Stromal HIF2 regulates immune suppression in the pancreatic cancer microenvironment. *Gastroenterology.* 2022;162(7):2018–2031.
118. Contenti J., Guo Y., Larcher M., et al. HIF-1 inactivation empowers HIF-2 to drive hypoxia adaptation in aggressive forms of medulloblastoma. *BioRxiv.* 2023;10(1):338.
119. Liu J., Jiang Y., Chen L., Qian Z., Zhang Y. Associations between HIFs and tumor immune checkpoints: mechanism and therapy. *Discov. Oncol.* 2024;15(1):2.
120. Zhang R., Zhao J., Zhao L. EPAS1/HIF-2 $\alpha$  acts as an unanticipated tumor-suppressive role in papillary thyroid carcinoma. *Int. J. Gen. Med.* 2023;16:2165–2174.
121. Burtcher M., Mairer K., Wille M., Gatterer H., Ruedl G., Faulhaber M., Summan G. Short-term exposure to hypoxia for work and leisure activities in health and disease: which level of hypoxia is safe? *Sleep Breath.* 2012;16(2):435–442.
122. Maynard M.A., Evans A.J., Shi W., Kim W.Y., Liu F.-F., Ohh M. Dominant-negative HIF-3 alpha 4 suppresses VHL-null renal cell carcinoma progression. *Cell Cycle.* 2007;6(22):2810–2816.
123. Silakit R., Kitirat Y., Thongchot S., Loilome W., Techasen A., Ungarreevittaya P., Khuntikeo N., Yongvanit P., Yang J.H., Kim N.H., Yook J.I., Namwat N. Potential role of HIF-1-responsive microRNA210/HIF3 axis on gemcitabine resistance in cholangiocarcinoma cells. *PLoS One.* 2018;13(6):e0199827.
124. Knechtel G., Szkandera J., Stotz M., Hofmann G., Langsenlehner U., Krippel P. Single nucleotide polymorphisms in the hypoxia-inducible factor-1 gene and colorectal cancer risk. *Mol. Carcinog.* 2010;49(9):805–809.
125. Islam F., Gopalan V., Lu C.T., Pillai S., Lam A.K. Identification of novel mutations and functional impacts of EPAS1 in colorectal cancer. *Cancer Med.* 2021;10(16):5557–5573.
126. Rohwer N., Cramer T. Hypoxia-mediated drug resistance: novel insights on the functional interaction of HIFs and cell death pathways. *Drug Resist. Updat.* 2011;14(3):191–201.
127. Wei T.-T., Lin Y.-T., Tang S.-P., Luo C.-K., Tsai C.-T., Shun C.-T., Chen C.-C. Metabolic targeting of HIF-1 $\alpha$  potentiates the therapeutic efficacy of oxaliplatin in colorectal cancer. *Oncogene.* 2020;39(2):414–427.
128. Rasheed S., Harris A.L., Tekkis P.P., Turley H., Silver A., McDonald P.J., Talbot I.C., Glynn-Jones R., Northover J.M., Guenther T. Hypoxia-inducible factor-1alpha and -2alpha are expressed in most rectal cancers but only hypoxia-inducible factor-1alpha is associated with prognosis. *Br. J. Cancer.* 2009;100(10):1666–1673.
129. Schmitz K.J., Müller C.I., Reis H., Alakus H., Winde G., Baba H.A., Wohlschlaeger J., Jasani B., Fandrey J., Schmid K.W. Combined analysis of hypoxia-inducible factor 1 alpha and metallothionein indicates an aggressive subtype of colorectal carcinoma. *Int. J. Colorectal. Dis.* 2009;24(11):1287–1296.
130. Rajaganeshan R., Prasad R., Guillou P.J., Scott N., Poston G., Jayne D.G. Expression patterns of hypoxic markers at the invasive margin of colorectal cancers and liver metastases. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2009;35(12):1286–1294.
131. Yoshimura H., Dhar D.K., Kohno H., Kubota H., Fujii T., Ueda S., Kinugasa S., Tachibana M., Nagasue N. Prognostic impact of hypoxia-inducible factors 1alpha and 2alpha in colorectal cancer patients: correlation with tumor angiogenesis and cyclooxygenase-2 expression. *Clin. Cancer Res.* 2004;10(24):8554–8560.
132. Kuwai T., Kitadai Y., Tanaka S., Onogawa S., Matsutani N., Kaio E., Ito M., Chayama K. Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha is associated with tumor vascularization in human colorectal carcinoma. *Int. J. Cancer.* 2003;105(2):176–181.
133. Furlan D., Sahnane N., Carnevali I., Cerutti R., Bertoni F., Kwee I., Uccella S., Bertolini V., Chiaravalli A.M., Capella C. Up-regulation of the hypoxia-inducible factor-1 transcriptional pathway in colorectal carcinomas. *Hum. Pathol.* 2008;39(10):1483–1494.
134. Ren J., Sui H., Fang F., Li Q., Li B. The application of ApcMin/+ mouse model in colorectal tumor researches. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2019;145(5):1111–1122.
135. Xue X., Taylor M., Anderson E., Hao C., Qu A., Greenson J.K., Zimmermann E.M., Gonzalez F.J., Shah Y.M. Hypoxia-inducible factor-2 $\alpha$  activation promotes colorectal cancer progression by dysregulating iron homeostasis. *Cancer Res.* 2012;72(9):2285–2293.
136. Shah Y.M., Matsubara T., Ito S., Yim S.-H., Gonzalez F.J. Intestinal hypoxia-inducible transcription factors are essential for iron absorption following iron deficiency. *Cell Metab.* 2009;9(2):152–164.
137. Nelson R.L. Iron and colorectal cancer risk: human studies. *Nutr. Rev.* 2001;59(5):140–148.
138. Seril D.N., Liao J., Ho K.-L.K., Warsi A., Yang C.S., Yang G.-Y. Dietary iron supplementation enhances DSS-induced colitis and associated colorectal carcinoma development in mice. *Dig. Dis. Sci.* 2002;47(6):1266–1278.
139. Chen Z., He X., Xia W., Huang Q., Zhang Z., Ye J., Ni C., Wu P., Wu D., Xu J., Qiu F., Huang J. Prognostic value and clinicopathological differences of HIFs in colorectal cancer: evidence from meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(12):e80337.
140. Baba Y., Noshio K., Shima K., Irahara N., Chan A.T., Meyerhardt J.A., Chung D.C., Giovannucci E.L.,

Fuchs C.S., Ogino S. HIF1A overexpression is associated with poor prognosis in a cohort of 731 colorectal cancers. *Am. J. Pathol.* 2010;176(5):2292–2301.

141. Xue X., Jungles K., Onder G., Samhoun J., Györfy B., Hardiman K.M. HIF-3 $\alpha$  promotes colorectal tumor cell growth by activation of JAK-STAT3 signaling. *Oncotarget.* 2016;7(10):11567–11579.

142. Villareal L.B., Falcon D.M., Xie L., Xue X. Hypoxia-inducible factor 3 $\alpha$ 1 increases epithelial-to-mesenchymal transition and iron uptake to drive colorectal cancer liver metastasis. *Br. J. Cancer.* 2024;130(12):1904–1915.

143. Jain K., Suryakumar G., Prasad R., Ganju L. Differential activation of myocardial ER stress response: a possible role in hypoxic tolerance. *Int. J. Cardiol.* 2013;168(5):4667–4677.

144. Jain K., Suryakumar G., Ganju L., Singh S.B. Differential hypoxic tolerance is mediated by activation of heat shock response and nitric oxide pathway. *Cell Stress Chaperones.* 2014;19(6):801–812.

145. Dzhalilova D., Makarova O. Differences in tolerance to hypoxia: Physiological, biochemical, and molecular-biological characteristics. *Biomedicines.* 2020;8(10):428.

146. Dzhalilova D., Silina M., Tsvetkov I., Kosyreva A., Zolotova N., Gantsova E., Kirillov V., Fokichev N., Makarova O. Changes in the expression of genes regulating the response to hypoxia, inflammation, cell cycle, apoptosis, and epithelial barrier functioning during colitis-associated colorectal cancer depend on individual hypoxia tolerance. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(14):7801.

147. Dai S., Zeng H., Liu Z., et al. Intratumoral CXCL13+CD8+T cell infiltration determines poor clinical outcomes and immunoevasive contexture in patients with clear cell renal cell carcinoma. *J. Immunother. Cancer.* 2021;9(2):e001823.

148. Yun S.-M., Kim S.-H., Kim E.-H. The molecular mechanism of transforming growth factor- $\beta$  signaling for intestinal fibrosis: A mini-review. *Front. Pharmacol.* 2019;10:162.

149. Saraiva M., O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat. Rev. Immunol.* 2010;10(3):170–181.

150. Navab R., Liu J., Seiden-Long I., et al. Co-overexpression of Met and hepatocyte growth factor promotes systemic metastasis in NCI-H460 non-small cell lung carcinoma cells. *Neoplasia.* 2009;11(12):1292–1300.

151. Ghosh P., Beas A.O., Bornheimer S.J., Garcia-Marcos M., Forry E.P., Johansson C., Ear J., Jung B.H., Cabrera B., Carethers J.M., Farquhar M.G. A G $\alpha$ i-GIV molecular complex binds epidermal growth factor receptor and determines whether cells migrate or proliferate. *Mol. Biol. Cell.* 2010;21(13):2338–2354.

152. Khodapasand E., Jafarzadeh N., Farrokhi F., Kamalidehghan B., Houshmand M. Is Bax/Bcl-2 ratio considered as a prognostic marker with age and tumor location in colorectal cancer? *Iran Biomed. J.* 2015;19(2):69–75.

Поступила в редакцию 17.02.2025

После доработки 15.05.2025

Принята в печать 06.06.2025

## REVIEW

# The role of hypoxia and HIF transcription factors in the development of ulcerative colitis and associated colorectal cancer

M.V. Silina\* , D.Sh. Dzhalilova , O.V. Makarova 

“Petrovsky National Research Centre of Surgery,” Tsyurupy str., 3, Moscow, 117418, Russia

\*e-mail: marusyasilina99@yandex.ru

One of the factors contributing to the development of colorectal cancer is inflammation. Chronic ulcerative colitis may be the cause of the Colitis-Associated Colorectal cancer (CAC) development in 1.6–3.7% of cases. The main regulator of the cellular response to inflammation is the NF- $\kappa$ B protein, which induces the expression and synthesis of the transcription factor HIF-1 $\alpha$  (Hypoxia-Inducible Factor 1 $\alpha$ ) due to the presence of a binding site in the corresponding gene. Oxidative stress that occurs during the inflammatory process often leads to mutations in cells. The DNA of rapidly proliferating colonic epithelial cells becomes a target for reactive oxygen species, eventually leading to tumor initiation and progression. The rate of CAC development depends largely on the initial hypoxia resistance of organisms. Susceptible to hypoxia animals have faster rates of CAC initiation and progression compared to tolerant, which is characterized by a higher frequency of adenocarcinoma development, high expression levels of *Hif3a*, *Vegf*, *Tnfa*, *Il10*, *Tgfb*, *Cmet*, *Egf*, *Egfr*, *Bax*, *Muc1* and *Cldn7* genes in tumors, pronounced changes in hematological parameters and imbalance of lymphocyte subpopulations in tumors, mesenteric lymph nodes and blood. Understanding the interrelation mechanisms of hypoxia resistance, HIF activity, peculiarities of the chronic inflammatory and tumor processes course is necessary for the development of new approaches to personalized therapy of diseases accompanied by oxygen deficiency.

**Keywords:** *colorectal cancer, ulcerative colitis, hypoxia resistance, HIF, inflammation, inflammatory bowel disease*

**Funding:** The research was funded by Russian Science Foundation, project number 23-25-00294.

### Сведения об авторах

*Силина Мария Валерьевна* — мл. науч. сотр. лаборатории иммуноморфологии воспаления НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». Тел.: 8-495-128-87-41; e-mail: marusyasilina99@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7781-5537>

*Джалилова Джулия Шавкатовна* — канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаборатории иммуноморфологии воспаления НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». Тел.: 8-495-128-87-41; e-mail: juliajal93@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1337-7160>

*Макарова Ольга Васильевна* — докт. мед. наук, зав. лабораторией иммуноморфологии воспаления НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»; проф. кафедры клеточной биологии и гистологии, биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-128-87-41; e-mail: makarov.olga2013@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8581-107X>