

УДК 616-006.04

НIF-ОПОСРЕДОВАННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ УСТОЙЧИВОСТИ К ГИПОКСИИ И ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

Обзор

© 2021 Д.Ш. Джалилова*, О.В. Макарова

ФГБНУ Научно-исследовательский институт морфологии человека,
117418 Москва, Россия; электронная почта: juliajal193@mail.ru

Поступила в редакцию 01.03.2021

После доработки 02.07.2021

Принята к публикации 14.07.2021

Кислородная недостаточность является одним из ключевых патогенетических факторов, определяющих развитие и тяжесть течения многих заболеваний, в том числе воспалительных, инфекционных и опухолевых. Недостаток кислорода активизирует в клетках сигнальный путь индуцируемого гипоксией транскрипционного фактора НIF (Hypoxia-Inducible Factor), который имеет три изоформы – НIF-1, НIF-2, НIF-3, регулирующие экспрессию нескольких тысяч генов. В процессе развития и прогрессии опухолей активация НIF стимулирует ангиогенез, способствует изменениям метаболизма клеток, адгезии, способности к инвазии и метастазированию. Изоформы НIF могут играть противоположную роль в развитии воспалительных и опухолевых процессов. Организмы человека и лабораторных животных отличаются как по устойчивости к гипоксии, так и по уровням экспрессии НIF и зависимых от него генов, что может обуславливать предрасположенность к развитию определенных онкологических заболеваний. Так, частота развития опухолей различных гистогенетических типов варьирует у людей, проживающих в горах и на уровне моря. Однако, несмотря на ведущую роль гипоксии практически на всех этапах формирования опухолей, исходная устойчивость к недостатку кислорода не считается фактором предрасположенности к инициации опухолевого роста. В литературе представлено множество работ, в которых охарактеризован уровень локальной гипоксии в различных опухолях, и предлагаются принципиальные подходы к её нивелированию путём ингибирования НIF. Однако ингибиторы НIF, как правило, оказывают системное действие на организм, и при этом не учитывается исходная устойчивость организмов к гипоксии, а также уровень экспрессии НIF. В обзоре обобщены литературные данные о различных изоформах НIF и их роли в опухолевой прогрессии с экстраполяцией на организмы с высокой и низкой устойчивостью к гипоксии, а также о распространённости опухолей различных типов у населения, проживающего в горной местности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: устойчивость к гипоксии, высокогорье, опухолевая прогрессия, НIF, ангиогенез.

DOI: 10.31857/S0320972521100018

ВВЕДЕНИЕ

По данным литературы, гипоксия является одним из ключевых факторов, регулирующих развитие опухолей различных типов [1, 2]. Показано, что локальный недостаток кислорода в опухоли коррелирует с её агрессивностью, скоростью метастазирования и резистентностью к

терапии [2, 3]. Поэтому исследование молекулярных и биологических механизмов взаимосвязи гипоксии и опухолевого роста позволит определить мишени для разработки новых методов эффективной терапии.

Клеточный ответ на гипоксию реализуется через сигнальный путь транскрипционного фактора НIF (Hypoxia-Inducible Factor – гипоксией индуцируемый фактор) [2, 4, 5]. НIF является гетеродимером, состоящим из одной регулируемой кислородом изоформы α -субъединицы (НIF-1 α , НIF-2 α или НIF-3 α) и конститутивно экспрессирующейся субъединицы НIF-1 β (ARNT, Aryl Hydrocarbon Nuclear Receptor Translocator – ядерный транслокатор (переносчик) ароматических углеводородов) [4–6]. При достаточной концентрации кислорода синтезирующаяся *de novo* цитоплазматическая субъединица НIF- α регулируется гидроксигированием пролиновых остатков с помощью пролилгид-

Принятые сокращения: АФК – активные формы кислорода; ЭМП – эпителиально-мезенхимальный переход; НАР – пролекарства, активируемые гипоксией; НIF – индуцируемый гипоксией фактор (Hypoxia-Inducible Factor); НSP – белок теплового шока; МСТ1 – транспортер монокарбоксилата 1 (Monocarboxylate transporter 1); МСТ4 – транспортер монокарбоксилата 4 (Monocarboxylate transporter 4); РНD – Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) family of proteins; UV-B – ультрафиолет-B; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; VHL – E3-убиквитинлигазный комплекс фон Хиппеля–Линдау (Von Hippel–Lindau).

* Адресат для корреспонденции.

роксилаз (Prolyl Hydroxylase Domain proteins – PHD1, PHD2 и PHD3), что способствует протеасомной деградации HIF с помощью E3-убиквитинлигазного комплекса фон Хиппеля–Линдау (Von Hippel–Lindau, VHL) [7, 8]. Активность гидроксилаз зависит от содержания кислорода в тканях: при низкой концентрации или отсутствии O_2 она подавляется, что приводит к уменьшению гидроксилирования HIF- α . В результате субъединица HIF- α накапливается в цитоплазме клеток и затем транслоцируется в ядро, где димеризуется с HIF- β -субъединицей. В ядре димер HIF- α/β взаимодействует с отвечающими на гипоксию элементами HRE (Hypoxia Response Elements), которые расположены в промоторах кислород-зависимых генов, кодирующих белки, вовлечённые в системную и клеточную адаптацию к гипоксии, такие как эритропоэтин, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и др. [9, 10].

Охарактеризовано множество независимых от гипоксии механизмов стабилизации субъединиц HIF- α в условиях нормоксии. Это состояние называется псевдогипоксией и возникает из-за чувствительности пролилгидроксилаз не только к изменениям концентрации O_2 , но и к содержанию активных форм кислорода (АФК), железа, аскорбата и промежуточных продуктов цикла Кребса [5, 11, 12]. При мутациях в генах, кодирующих белки, вовлечённые в цикл Кребса, происходит стабилизация субъединиц HIF- α путём ингибирования их гидроксилирования [12]. Например, при мутациях в генах изоцитратдегидрогеназы-1/2 (*IDH1/2*), которые обнаружены более чем в 80% глиобластом, наблюдается активация HIF-1 α [13, 14]. Активацию HIF-1 α способен вызывать лактат путём подавления PHD-опосредованного гидроксилирования пролина [15]. Повышение уровней сукцината и фумарата из-за мутаций в генах, кодирующих соответствующие ферменты, приводит к ингибированию пролилгидроксилаз и стабилизации HIF- α [12]. Показано, что повышение концентрации пирувата также вызывает псевдогипоксические состояния [16]. Активация HIF-1, опосредованная псевдогипоксией, является ключевым механизмом развития ряда миелодиспластических синдромов [11].

Кроме того, активация субъединицы HIF- α происходит при изменении содержания цитокинов и ростовых факторов, таких как IL-1 β , трансформирующий фактор роста TGF- β , белок теплового шока HSP90 (Heat Shock Protein-90), активации транскрипционного фактора NF- κ B, сигнальных путей PI3K/АКТ/mTOR, MAPK, и др. [9, 17–19]. Таким образом, активация HIF при опухолевой прогрессии может происходить

в результате воздействия множества факторов, что во многом определяет развитие и исход заболевания.

Фактор, индуцируемый гипоксией (HIF), регулирует многие клеточные и молекулярно-биологические механизмы развития опухолей, включая: ангиогенез [20, 21], поддержание популяции опухолевых стволовых клеток [22, 23], метаболическое репрограммирование [24, 25], регуляцию аутокринных факторов роста [26], эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) [27–30], инвазию [31, 32], метастазирование [33–35], а также влияет на резистентность опухолей к лучевой терапии [36] и химиотерапии [37].

РОЛЬ ГИПОКСИИ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

В процессе развития злокачественных опухолей условно выделяют этапы инициации, промоции и прогрессии [38–40]. Greten и Grivnenkov [40] охарактеризовали два основных взаимосвязанных события, происходящих при инициации опухолевого роста. Во-первых, клетка приобретает ряд генетических мутаций, и по мере увеличения их числа повышается вероятность образования опухоли. Клетки с ограниченным количеством мутаций могут стимулировать рост доброкачественных опухолей, а отдельные клетки с достаточным для автономного существования количеством мутаций образуют клон клеток злокачественных опухолей [41, 42]. Во-вторых, для дальнейшего развития опухолей необходима пролиферация трансформированных клонов. Происходящие в процессе развития опухолей мутации и активная пролиферация клеток приводят к развитию гипоксии и активации фактора HIF [2].

При различных опухолях HIF-зависимая экспрессия множества генов может быть увеличена вследствие либо генетических изменений, либо внутриопухолевой гипоксии. С увеличением активности HIF связаны как мутации, приводящие к нарушению функции опухолевых супрессоров (в первую очередь *VHL*), так и мутации, активирующие протоонкогены и различные сигнальные пути. На экспериментальных моделях и клиническом материале показано, что уровни HIF-1 α или HIF-2 α коррелируют с темпами роста опухоли, васкуляризацией и метастазированием [2]. Повышение активности HIF-1 при развитии опухолей происходит либо в результате уменьшения его убиквитинирования, либо – увеличения синтеза белка HIF-1. Например, подавление функции генов-супрес-

соров, таких как *p53* и *VHL*, уменьшает убиквитинирование HIF-1, в то время как активация сигнальных путей PI3K/AKT/mTOR, MEK/ERK и нарушение функционирования *PTEN* (*Phosphatase and Tensin homolog deleted on chromosome 10*) способствует увеличению синтеза белка HIF-1 [2, 43, 44]. Активация тирозинкиназ EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) и HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor) при раке простаты и молочной железы соответственно также увеличивает синтез HIF-1 α , как результат активации сигнального пути PI3K/AKT. Он стимулирует активность mTOR, который, в свою очередь, способствует трансляции мРНК HIF-1 α в белок [45, 46]. Таким образом, одним из последствий многих ключевых генетических изменений в опухолевых клетках является повышение активности HIF.

Гипоксия, инициация развития опухолей, увеличение пролиферации клеток и их выживания. Гипоксия играет ключевую роль в процессе инициации опухолей, т.к. множество генов, в том числе протоонкогенов и опухолевых супрессоров, контролируется HIF [9, 10, 47]. Koshiji et al. [48] показали, что HIF-1 приводит к генетической нестабильности посредством ограничения репарации ошибочно спаренных нуклеотидов ДНК путём ингибирования экспрессии генов *MSH2* (*MutS homolog 2*) и *MSH6* (*MutS homolog 6*). Установлено, что HIF также способствует активации протоонкогена *K-RAS* [49]. В процессе развития опухолей важную роль играют так называемые опухолевые стволовые клетки, которые были обнаружены в гипоксической среде ряда опухолей – рака пищевода, желудка, молочной железы, яичников и почек [22, 23, 50–53]. Опухолевые стволовые клетки более устойчивы к химио- и радиотерапии, чем не стволовые [51, 53]. Экспрессия HIF-1 и HIF-2 повышена в стволовых клетках многих опухолей, в частности злокачественной глиомы, рака молочной железы и миелобластах при остром миелоидном лейкозе. На экспериментальных моделях в системах *in vitro* и *in vivo* показано, что активация HIF поддерживает фенотип опухолевых стволовых клеток [23, 53, 54]. Иммуортализация опухолевых стволовых клеток зависит от регулируемого HIF повышения активности теломеразы TERT, факторов плюрипотентности (NANOG и OCT4 – Octamer Binding Protein 4), гликолитических ферментов глюкозо-фосфатизомеразы (GPI) и фосфоглицератмутаза (PGM), блокирующих клеточное старение [55–57]. Гипоксия способствует дедифференцировке клеток рака поджелудочной железы в подобные стволовым клеткам фенотипы с высоким онкогенным потенциалом пу-

тём активации сигнального пути HIF-1 и Notch [58].

Опухолевые клетки, в отличие от нормальных, характеризуются увеличением скорости пролиферации и снижением скорости гибели из-за повышенной экспрессии секретируемых факторов роста или выживания. Опухолевые клетки экспрессируют родственные секретируемым факторам роста мембранные рецепторы, что приводит к аутокринной передаче сигналов. К факторам роста или выживания, которые кодируются регулируемые HIF генами и участвуют в аутокринной передаче сигналов, относятся: трансформирующий фактор роста- α (*TGFA*) при светлоклеточном раке почек [59]; инсулиноподобный фактор роста-2 (*IGF2*) и фактор роста эндотелия сосудов (*VEGF*) при колоректальном раке, раке желудка и поджелудочной железы [60–62]; эндотелин 1 (*EDN1*) при раке молочной железы, простаты и яичников [63]; аденомедуллин при раке поджелудочной железы и простаты [64] и эритропоэтин (*EPO*) при раке молочной и предстательной железы, почек и меланоме [65]. Эти гены контролируют ключевые опухолевые процессы – инвазию, пролиферацию, ангиогенез и метастазирование.

Гипоксия и изменение метаболизма опухолевых клеток. В условиях нормоксии митохондрии поддерживают окислительное фосфорилирование на уровне, необходимом для продукции АТФ (аэробный метаболизм). Однако в условиях гипоксии метаболизм переключается на анаэробный гликолиз. В опухолевых клетках так же, как и в нормальных, активация HIF способствует адаптации к гипоксии, ангиогенезу и изменению метаболизма. Известно, что опухолевые клетки генерируют АТФ с помощью гликолиза даже в условиях нормального снабжения кислородом [66]. Отто Варбург (Warburg [67]) обнаружил, что даже при достаточном количестве кислорода раковые клетки по сравнению с нормальными потребляют намного больше глюкозы, использующейся для образования молочной кислоты. Это открытие получило название «аэробный гликолиз» или «эффект Варбурга». Варбург полагал, что изменение дыхания вызывает метаболические нарушения, и это способствует прогрессии опухолей. В дальнейшем было установлено, что некоторые гены, контролирующие онкогенез, такие как *RAS*, *c-MYC* и *p53*, участвуют в регуляции эффекта Варбурга [68]. Многие исследования показали, что HIF-1, являясь основным регулятором ответа на гипоксию как нормальных, так и опухолевых клеток, играет существенную роль в процессе аэробного гликолиза для обеспечения энергетических потребностей опухолевых клеток и предотвраще-

ния их повреждения гипоксическим стрессом [2, 25, 69].

HIF-1 опосредует экспрессию генов, кодирующих белки-переносчики глюкозы (*GLUT1*, *GLUT3*) и гликолитические ферменты (*ALDOA* – альдоза А, *ENO1* – енолаза 1, *GAPDH* – глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа, *HK1*, *HK2* – гексокиназа 1 и 2, *PFKL* – фосфофруктокиназа L, *PGK1* – фосфоглицераткиназа 1, *PKM2* – пируваткиназа M2, *LDHA* – лактатдегидрогеназа А), которые превращают глюкозу в лактат [2, 47]. Аэробный гликолиз протекает быстрее, чем митохондриальное окислительное фосфорилирование. По сравнению с нормальными клетками поглощение глюкозы метастазирующими опухолевыми клетками столь значительно, что оно служит в клинике основой для скрининга процесса метастазирования злокачественных опухолей у онкологических больных. С этой целью пациентам вводят ¹⁸F-фтордезоксиглюкозу, которая визуализируется с помощью позитронно-эмиссионной томографии [70]. Таким образом, HIF-1 за счёт усиления поглощения глюкозы и увеличения активности гликолитических ферментов стимулирует в опухолевых клетках гликолиз – малоэффективный, но быстрый способ получения энергии.

Активация HIF и зависимых генов в пролиферирующих опухолевых клетках способствует не только изменениям метаболизма, но и формированию особого микроокружения. Критическим эффектом усиленного поглощения глюкозы и активации гликолиза опухолевыми клетками является ацидоз межклеточного пространства в тканях опухоли. Опухолевые клетки способствуют снижению внеклеточного pH за счёт активации комплекса генов-мишеней HIF-1, кодирующих синтез белков плазматической мембраны, таких как транспортер монокарбоксилата 4 (MCT4), натрий-водородный антипортер (NHE-1) и карбоангидраза 9 (CA9) [71]. Уменьшение pH межклеточного пространства стимулирует активность металло- и других протеиназ, которые разрушают межклеточный матрикс и нарушают способность клеток к взаимодействию. Изменения метаболизма, активация гликолиза и формирование кислой среды способствуют пролиферации клеток и прогрессированию роста опухоли [71]. Показано, что повышение концентрации лактата во многих карциномах связано с увеличением риска метастазирования [72].

Основными компонентами микроокружения клеток опухоли являются кровеносные и лимфатические сосуды, фибробласты, иммунные клетки и внеклеточный матрикс [73]. Фибробласты опухолевой ткани (Cancer-Associated

Fibroblasts, CAF) являются одними из главных компонентов стромы, и они могут составлять до 80% среди всех клеток опухоли. На паракринную передачу сигналов между опухолевыми клетками и фибробластами влияет недостаток кислорода. При прогрессии рака простаты показано, что гипоксия стимулирует секрецию хемокина CXCL13 опухоль-ассоциированными миофибробластами [74]. Опухолевые клетки в условиях гипоксии могут секретировать паракринные сигнальные молекулы, которые способствуют репрограммированию клеток-предшественников в CAF [75], и HIF-1 регулирует некоторые из этих сигнальных молекул, такие как TGF- β , bFGF (основной фактор роста фибробластов) и PDGFB (тромбоцитарный фактор роста B) [2, 26, 59].

По содержанию кислорода в разных зонах опухоли являются гетерогенными и имеют как аэробные, так и гипоксические участки. Опухолевые клетки, прилегающие к кровеносным сосудам, оксигенируются лучше, и в них выражен окислительный метаболизм, тогда как клетки, расположенные на расстоянии от кровеносных сосудов, оксигенированы недостаточно, и в них преобладает гликолиз. Показано существование «метаболического симбиоза» между опухолевыми клетками гипоксических и аэробных районов (рис. 1) [76]. В недостаточно оксигенированных клетках HIF-1 опосредует высокую экспрессию переносчиков глюкозы, гликолитических ферментов, включая LDHA и MCT4. Эти изменения в экспрессии указанных генов приводят к увеличению поглощения глюкозы, превращению её в лактат и удалению последнего из клетки. Напротив, хорошо оксигенированные клетки экспрессируют транспортер монокарбоксилата 1 (MCT1) и лактатдегидрогеназу B (LDHB), которые опосредуют поглощение лактата и его превращение в пируват, использующийся для окислительного фосфорилирования. Лактат, образующийся в результате гликолиза в гипоксических клетках, секретируется с помощью MCT4, захватывается аэробными опухолевыми клетками посредством MCT1 и с помощью LDHB превращается в пируват. Затем он используется для окислительного фосфорилирования аэробными опухолевыми клетками для образования АТФ. Благодаря этому механизму для метаболизма и выживания гипоксических опухолевых клеток остаётся больше глюкозы [76]. Внутриопухолевые гипоксические очаги, окружённые нормоксическими клетками, служат своеобразной площадкой для прогрессирования инфильтративного роста опухоли. Показано, что инвазия происходит именно из гипоксических зон опухоли с низким pH [77].

По сравнению с окружающими опухоль нормальными тканями парциальное давление кислорода в ней значительно ниже [78]. Поскольку разные органы и ткани человека в разной степени снабжаются кислородом, уровень гипоксии в опухолях может отличаться в зависимости от их гистогенеза (табл. 1). Например, при саркомах мягких тканей значение парциального давления кислорода менее 22 мм рт. ст. [79], тогда как в прогрессирующей плоскоклеточной карциноме головы и шеи показатель pO_2 составляет менее 5 мм рт. ст. [80]. Опухоли с максимально низким значением парциального давления кислорода характеризуются высокой скоростью инвазии и метастазирования [1, 81]. Показано, что у пациенток, страдающих раком шейки матки, с парциальным давлением кислорода в опухоли меньше 10 мм рт. ст. (1% кислорода) при хирургическом лечении или радиотерапии длительность жизни значительно ниже, чем у пациенток с более высокой степенью оксигенации опухолей [82].

Гипоксия и ангиогенез. Опухолевые клетки претерпевают адаптивные и генетические изменения, которые позволяют им выживать и пролиферировать в гипоксической среде. В процессе развития и прогрессии опухолей из-за избыточной пролиферации клеток и недостаточного кровоснабжения возникает гипоксия, которая активирует ангиогенез, регулируемый HIF-зависимым фактором VEGF [2, 20, 88]. Кислородная недостаточность индуцирует нарушение баланса между продукцией проангиогенных и антиангиогенных факторов, что приводит к избыточному, быстрому и хаотичному формированию кровеносных сосудов со значительным увеличением их количества. Такие сосуды характеризуются тонкими стенками, разнообразием формы и размеров [2, 89]. HIF-1 контролирует

экспрессию нескольких генов, кодирующих ангиогенные факторы роста, включая VEGF, SDF1 (Stromal-Derived Factor 1), PGF (фактор роста плаценты), PDGFB и ангиопоэтин (ANGPT 1 и 2) [2, 20, 88].

Экспрессия HIF-1 и HIF-2 в эндотелиальных клетках по-разному влияет на васкуляризацию. В экспериментальных моделях ингибирование активности HIF-1 значительно подавляет васкуляризацию опухолей, в частности рака простаты [21, 90]. В то время как делеция гена *HIF1A* уменьшает васкуляризацию опухоли и её рост, делеция *HIF2A*, напротив, усиливает ангиогенез с образованием незрелых сосудов и увеличением степени гипоксии опухоли [91, 92].

Гипоксия и метастазирование опухолей. Опухолевая прогрессия связана с метастазированием, которое во многом определяется взаимодействием опухолевых клеток с микроокружением и включает процесс эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) [30]. HIF-1 регулирует процесс метастазирования опухолей, изменяя адгезию и подвижность опухолевых клеток и активируя процессы ЭМП. Индуцированный гипоксией ЭМП характеризуется уменьшением экспрессии генов, кодирующих белки, характерные для эпителия – E-кадгерин и β -катенин, и увеличением экспрессии генов, кодирующих белки мезенхимального фенотипа – N-кадгерин, виментин, α -SMA (α -Smooth Muscle Actin) и хемокиновый рецептор CXCR4 [27, 28, 93]. HIF-1 способствует активации транскрипции генов, кодирующих репрессоры (ID2 – Inhibitor of Differentiation 2, SNAI1 и SNAI2 – Snail Family Transcriptional Repressor 1 и 2, TCF3 – Transcription Factor 3, ZEB1 и ZEB2 – Zinc Finger E-boxbinding Homeobox 1 и 2), которые блокируют экспрессию E-кадгерина и других белков, обеспечивающих клеточную адгезию и нор-

Таблица 1. Показатели парциального давления и содержания кислорода в опухолях человека различных локализаций и в нормальных тканях

Локализация опухоли	Медиана парциального давления в норме (мм рт. ст.)/% содержания кислорода	Медиана парциального давления кислорода в опухоли (мм рт. ст.)/% содержания кислорода	Ссылка
Мозг	26,0/3,4	13,0/1,7	[83]
Рак лёгких	42,8/5,6	15,5/2,1	[84]
Рак молочной железы	52,0/6,8	10,0/1,3	[83]
Рак шейки матки	42,0/5,5	9,0/1,2	[81–83]
Рак поджелудочной железы	51,6/6,8	2,35/0,35	[85]
Рак простаты	28,10/3,65	5,4/0,7	[86]
Меланома	40,5/5,3	11,6/1,5	[87]
Саркома	51,0/6,7	14,0/1,8	[83]

мальную архитектуру эпителиальных тканей [27–29]. Кроме того, HIF-1 активирует экспрессию генов *TGFA* и виментина (*VIM*), которые способствуют изменению структуры цитоскелета и приобретению опухолевыми клетка-

ми мезенхимального фенотипа [59], а также ответственных за миграцию и способность к инвазии – матричных металлопротеиназ *MMP1*, *2* и *MMP9*, *LOX* (*Lysyl Oxidase*), *TWIST* и протоонкогена *MET* [2, 32, 33]. Экспрессия *LOX* метастази-

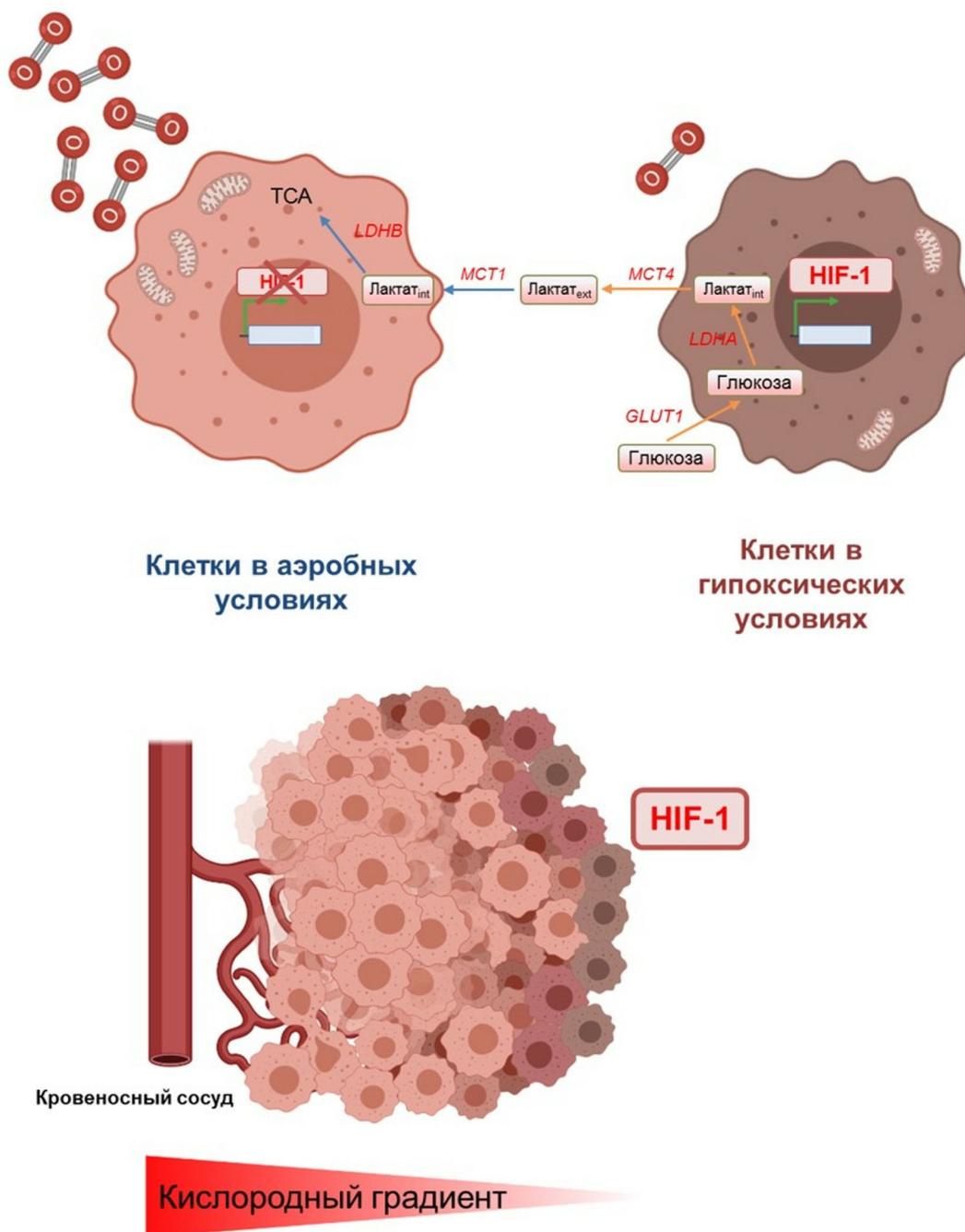


Рис. 1. Влияние градиента кислорода на развитие внутриопухолевой гетерогенности. Вокруг сосудов клетки хорошо оксигенируются, т.е. находятся в аэробных условиях, а клетки, расположенные на расстоянии от сосудов, находятся в гипоксических условиях, и в них активируется экспрессия HIF-1. В условиях гипоксии метаболизм клеток изменяется в сторону гликолиза, что приводит к избыточному образованию лактата. Лактат посредством MCT4 удаляется из гипоксических клеток и поглощается хорошо оксигенированными клетками через MCT1. Такое взаимодействие между клетками обеспечивает эффективное использование глюкозы, которое способствует прогрессии опухоли

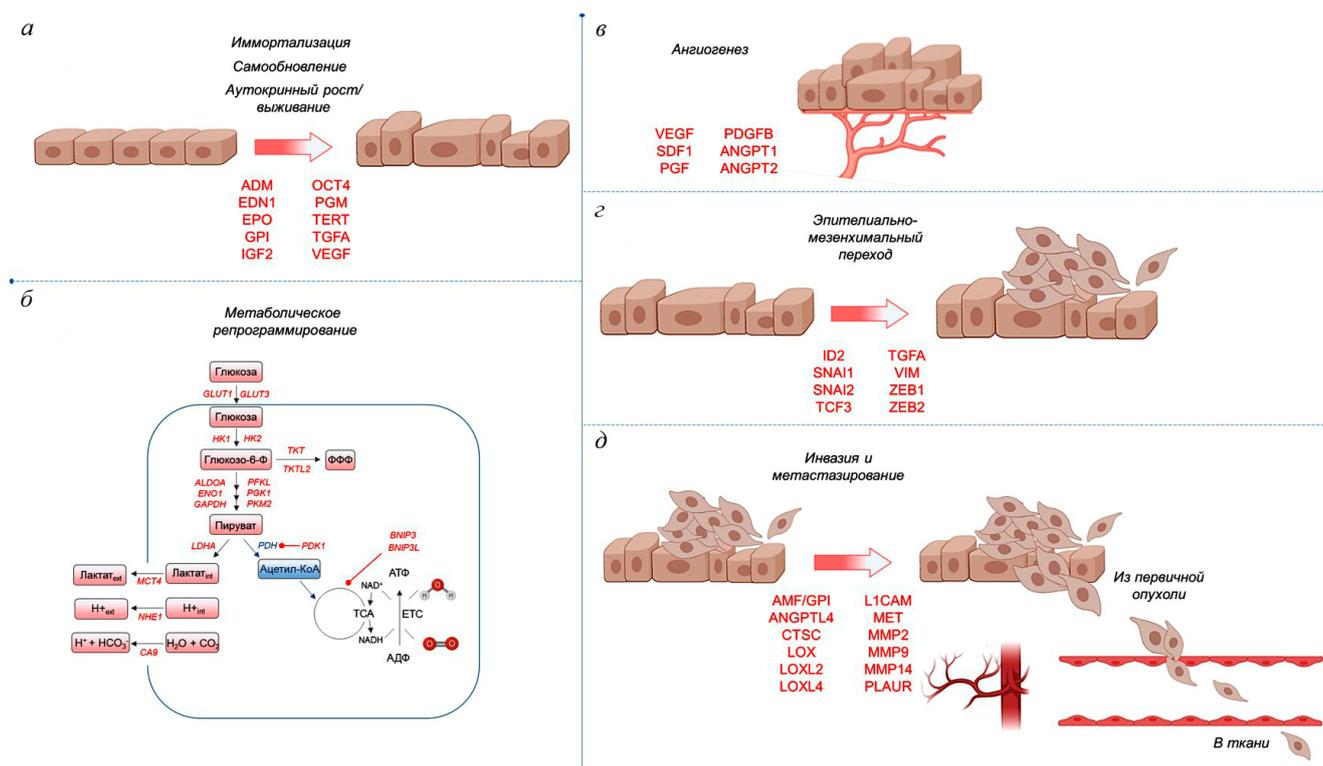


Рис. 2. Роль HIF на разных этапах развития опухолей. Красным выделены HIF-зависимые гены, кодирующие белки, которые принимают участие в ключевых этапах развития опухолей. *а* – Гены, контролирующие иммортализацию, самообновление стволовых клеток, аутокринный рост и выживание; *б* – гены, участвующие в метаболическом репрограммировании. Ферментативная активность пируватдегидрогеназы (PDH) ингибируется HIF-зависимой PDH-киназой 1 (PDK1), что блокирует превращение пирувата в ацетил-КоА для участия в цикле трикарбоновых кислот (ТСА); *в* – HIF активирует гены, способствующие ангиогенезу в опухоли; *г* – гены, способствующие ЭМП; *д* – гены, контролирующие инвазию и метастазирование

рующими клетками приводит к повышению их способности образовывать колонии в тканях разных органов. HIF-1 активирует транскрипцию генов, кодирующих протеазы, которые разрушают (CTSC – Cathepsin C, MMP2, MMP9, PLAUR – Urokinase Plasminogen Activator Receptor) или ремоделируют (LOX, LOXL2, LOXL4) внеклеточный матрикс [2, 32–34].

Важным звеном в процессе метастазирования является регулируемая HIF-1 интраваскуляция – проникновение опухолевых клеток в кровеносные сосуды [94]. Показано, что при раке молочной железы HIF-1-индуцированный ANGPTL4 (Angiopoietin-Related Protein 4) уменьшает адгезию клеток сосудистого эндотелия, что способствует попаданию опухолевых клеток в просвет сосудов [34]. По данным Zhang et al. [35], L1CAM (L1 Cell Adhesion Molecule) и ANGPTL4 также снижают адгезию и инициируют экстравазацию опухолевых клеток в паренхиму органов с формированием метастазов. Роль HIF на разных этапах развития опухолей представлена на рис. 2.

РОЛЬ ГИПОКСИИ И HIF В ОПУХОЛЯХ РАЗНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ И РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

По данным литературы, органы различаются по их чувствительности к гипоксии [95]. Наиболее чувствительными к гипоксии являются филогенетически более молодые отделы головного мозга – кора больших полушарий и мозжечка [96]. Кроме головного мозга, высокочувствительными к гипоксии органами являются сердце, лёгкие, почки и печень. По сравнению с другими органами сердце и печень в норме отличаются высоким потреблением O₂ и повышенным уровнем экспрессии HIF-1 [97]. К органам со средней чувствительностью к гипоксии относят поджелудочную железу и надпочечники, а к низкочувствительным – кости, хрящи, сухожилия и связки [96]. Известно, что даже в физиологических условиях внутри одной ткани наблюдается кислородный градиент и существуют гипоксические области, что необходимо для нормального функционирования кле-

ток [98]. Поэтому роль HIF в прогрессии опухоли во многом зависит от её локализации. Однако в литературе отсутствуют данные по взаимосвязи темпов развития опухоли и исходного кислородного статуса органа, в котором она образуется.

Повышенная экспрессия HIF-1 α обнаружена в клетках практически всех опухолей человека, что основано на иммуногистохимическом исследовании биопсийного материала [99, 100]. Экспрессия HIF-2 α повышена только в некоторых типах опухолей, таких как карцинома почки, немелкоклеточный рак лёгких, гемангиобластома мозжечка [101–103]. HIF-1 способствует прогрессии злокачественных опухолей молочной железы, и его ингибирование уменьшает метастазирование [104]. Кроме того, повышенная экспрессия HIF-1 α в карциномах толстой кишки, желудка, лёгких, кожи, яичника, поджелудочной железы и предстательной железы коррелирует с высокой пролиферативной активностью опухолевых клеток [99]. По данным иммуногистохимических исследований, повышенная экспрессия HIF-1 α в опухолевых клетках сочетается с высокой степенью злокачественности, неблагоприятным прогнозом и резистентностью к разным видам терапии опухолей различных локализаций – головы и шеи, яичника и пищевода [99, 100].

Повышение экспрессии некоторых HIF-зависимых генов, в частности, *VEGF* в тканях глиомы, также является фактором неблагоприятного прогноза [105]. Показано, что клетки глиомы С6 отвечают на гипоксию активацией HIF-1 [106]. При прогрессии глиомы гипоксия способствует высокой продукции VEGF, который является ключевым регулятором ангиогенеза, и, в связи с этим, он играет важную роль в прогрессии опухолевого роста [105].

В некоторых тканях стабилизация HIF-1 оказывает супрессорное действие на рост опухоли. В частности, показано, что потеря экспрессии HIF-1 α способствует пролиферации клеток почечной карциномы [107]. Кроме того, при раке яичника повышенная экспрессия HIF-1 α коррелирует с интенсивностью апоптоза, а сочетание увеличенной гибели опухолевых клеток и высокой экспрессии HIF-1 α способствует выживаемости пациентов. Однако при раке яичника, при котором была повышена экспрессия и HIF-1 α , и мутантного p53, уровень апоптоза был низким, и это было связано с уменьшением длительности жизни пациентов [108]. На ранних стадиях рака пищевода у пациентов комбинация повышенной экспрессии HIF-1 α и BCL2 была связана с резистентностью к фотодинамической терапии [109]. Таким образом, эффект

повышенной экспрессии HIF-1 α зависит от локализации опухоли и наличия мутаций в генах, которые влияют на баланс проапоптотических и антиапоптотических факторов.

Установлено, что различные изоформы HIF, HIF-1 и HIF-2, могут играть разную роль в прогрессии опухолей. На мышинной модели немелкоклеточного рака лёгких (NSCLC) показано, что ингибирование HIF-2 α способствует пролиферации опухолевых клеток, а снижение активности HIF-1 α не влияет на онкогенез [110]. При анализе выживаемости пациентов с NSCLC показано, что повышенная экспрессия HIF-2 α статистически значимо связана с неблагоприятным прогнозом, а экспрессия HIF-1 α такого влияния не оказывает [103]. На модели рака толстой кишки, ассоциированного с хроническим колитом, установлено, что увеличение экспрессии HIF-1 в клетках кишечного эпителия не приводит к прогрессии опухолей. Опосредованное HIF-2 α воспаление способствует развитию опухолей ободочной кишки, а активация HIF-2 α при остром колите обуславливает тяжёлое течение заболевания [111].

Противоречивые данные о роли HIF и его субъединиц в прогрессии опухолей разных локализаций, вероятно, обусловлены комплексом взаимодействий множества факторов, активации и супрессии тех или иных генов при развитии каждой конкретной опухоли. Поэтому необходимы дальнейшие исследования роли HIF в прогрессии опухолей различной локализации, степени дифференцировки и гистогенеза с учётом исходного кислородного статуса ткани.

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ, ОСНОВАННЫЕ НА КОРРЕКЦИИ ГИПОКСИИ

Терапевтические подходы к коррекции гипоксии в опухолях основаны на увеличении их оксигенации или снижении потребления кислорода клетками. Для уменьшения степени гипоксии в опухолях были предложены такие методы, как гипербарическая оксигенация, гипертермия и дыхание карбогеном в сочетании с введением никотинамида. Эти методы, несмотря на их эффективность, не нашли широкого применения в онкологии в связи с высокой стоимостью, техническими сложностями их использования и побочными реакциями [112, 113].

В последние десятилетия интенсивно развивается направление по фармакологической коррекции гипоксии в опухолях. С этой целью используются лекарственные средства, направленные на ингибирование HIF, который являет-

ся главным регулятором экспрессии генов в гипоксических клетках.

Множество химических веществ и применяемых лекарственных средств способны ингибировать HIF через различные молекулярные механизмы, в частности, через уменьшение экспрессии мРНК, синтеза белка, димеризации HIF-1 α - и HIF-1 β -субъединиц, увеличение деградации HIF-1 α и активности пролилгидроксилаз, уменьшение связывания с ДНК и др. (табл. 2). Существует две основные категории ингибиторов HIF: прямые ингибиторы, влияющие на экспрессию или функционирование молекул HIF, и непрямые, регулирующие другие молекулы, которые опосредованно влияют на HIF. Многие из потенциальных ингибито-

ров HIF в настоящее время проходят клинические испытания [114].

Следует отметить, что стратегия использования ингибиторов HIF-1 в онкологии может оказать неблагоприятное воздействие на течение сопутствующих заболеваний, при которых, напротив, необходим высокий уровень экспрессии HIF-1 – ишемии, анемии и др. [126]. В частности, при ишемической болезни сердца и ишемическом инсульте HIF-1-зависимое повышение экспрессии VEGF индуцирует образование новых кровеносных сосудов в области ишемии, усиливает кровоток и кислородное обеспечение, тем самым уменьшая ишемию [127]. При лечении, например анемии, связанной с хроническим гломерулонефритом, необходимо повыше-

Таблица 2. Ингибиторы HIF при терапии опухолей

Механизм действия	Препарат	Эффекты терапии	Ссылки	
Уменьшение образования HIF-1 α : ингибирование экспрессии мРНК	EZN-2968	снижает темпы роста опухолей	[115]	
	PX-478	снижает экспрессию VEGF; вызывает регрессию опухоли и задерживает её рост	[116]	
	аминофлавоноид	способствует апоптозу опухолевых клеток; снижает пролиферативную активность	[117]	
	ингибирование синтеза белка	EZN-2208	уменьшает прогрессию опухолей; увеличивает выживаемость	[118]
		топотекан	уменьшает рост опухолей и ангиогенез	[119]
		сердечные гликозиды	уменьшают рост опухолей	[120]
		KC7F2	предотвращает активацию MMP2, карбоангидразы 9, эндотелина 1 и енолазы 1; супрессирует гены, связанные с ЭМП	[121]
2-метоксиэстрадиол	разрушает цитоскелет и ингибирует ангиогенез	[122]		
Ускорение распада HIF-1 α	гелданамицин	уменьшает ангиогенез и инвазию клеток	[123]	
	ганетеспиб	уменьшает рост первичной опухоли, васкуляризацию и инвазию в окружающие ткани, а также метастазирование в лимфатические узлы и легкие; уменьшает число опухолевых стволовых клеток в первичной опухоли	[124]	
Ингибирование димеризации HIF- α /HIF- β	акрифлавин	уменьшает рост опухоли, ингибирует внутриопухолевую экспрессию ангиогенных факторов и васкуляризацию опухоли	[90]	
Ингибирование связывания с ДНК	эхиномицин	ингибирует рост и метастазирование опухолей	[125]	
	доксорубицин даунорубицин	уменьшают васкуляризацию опухолей и ангиогенез	[21]	

ние активности HIF-1 и HIF-2 для увеличения синтеза эритропоэтина [128]. С этой целью используются многочисленные ингибиторы пролилгидроксилаз, которые способствуют разрушению субъединицы HIF- α в протеасоме. Кроме того, на экспериментальных моделях показано, что повышение экспрессии HIF-1 способствует уменьшению тяжести течения воспалительных заболеваний кишечника [129].

Противоопухолевые химиотерапевтические препараты при внутривенном введении оказывают не только локальный эффект (на опухолевые клетки), но и системное действие, что может снижать эффективность лечения и вызывать побочные эффекты. Однако терапевтический эффект противоопухолевых лекарственных средств в зависимости от исходной устойчивости организма к гипоксии и уровня экспрессии HIF не исследован. Эффективность лекарственных средств может быть не одинаковой у организмов с разной устойчивостью к гипоксии. В частности, эффект терапии антигипоксантами более выражен у низкоустойчивых к гипоксии животных [130].

Одним из перспективных подходов к лечению опухолей с выраженной гипоксией стало использование молекул с повышенной токсичностью именно для гипоксических клеток. Пролекарства, активируемые гипоксией (HAP – Hypoxia-Activated Prodrugs) – это агенты, селективно активирующиеся в условиях недостатка кислорода, направленные на уничтожение гипоксических опухолевых клеток, которые устойчивы к традиционным методам лечения. HAP вводятся в неактивной форме, и они являются биологически инертными при нормоксии, но способны подвергаться ферментативному восстановлению оксидоредуктазами в условиях гипоксии с образованием биологически активных соединений, которые легко повторно окисляются в присутствии кислорода [131].

Первые исследования HAP были проведены группой А. С. Sartorelli из Йельского университета, которая показала, что митомицин С активировался преимущественно в условиях гипоксии и, таким образом, приобретал способность избирательно уничтожать гипоксические клетки [132].

На сегодняшний день была оценена эффективность некоторых HAP, включая порфирамицин, тирапазамин (SR4233), баноксантрон, эвофосфамид, PR-104 и тарлоксотиниб [133]. Эвофосфамид и тарлоксотиниб в настоящее время проходят клинические испытания.

Эвофосфамид (TH-302) показал высокую эффективность на этапе доклинических исследований, но она не подтвердилась при оценке в кли-

нических испытаниях фазы III, что, возможно, связано с тем, что не учитывался уровень внутриопухолевой гипоксии [134, 135]. Кроме того, эффективность пролекарств, действующих на опухолевые клетки в области гипоксии, может зависеть не только от степени локальной гипоксии в опухоли, но и от индивидуальной устойчивости к недостатку кислорода всего организма.

В настоящее время оценку содержания кислорода в опухолях проводят главным образом с исследовательской целью, и для этого существуют несколько методов. Прямое измерение pO_2 с помощью кислородного электрода, введённого в опухоль, было широко использовано для определения степени оксигенации солидных опухолей. Эта процедура инвазивная, что затрудняет выполнение повторных измерений. Кроме того, опухоли гетерогенны по степени гипоксии, а для работы с электродами требуется квалифицированный персонал [136]. Многообещающий метод, МРТ с кислородным усилением (OEMRI), который менее инвазивен, предложен O'Connor et al. [137].

Гипоксия и активация HIF играют ключевую роль в развитии резистентности опухолевых клеток к различным методам лечения. Основным механизмом химиорезистентности HIF является увеличение экспрессии белков-транспортеров (таких как Multidrug Resistance 1 Protein (MDR1), Multidrug Resistance-associated Protein 1 (MRP1) и Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)), которые снижают концентрацию химиотерапевтических агентов внутри опухолевых клеток, находящихся в условиях гипоксии. Лекарственные препараты, используемые при лечении рака молочной железы, такие как доксорубицин, паклитаксел и винкристин, являются субстратами для опосредованного MDR1 снижения концентрации, и активация HIF-1 увеличивает устойчивость опухолевых клеток к ним [138, 139].

Чувствительность к химиотерапии во многом зависит от интенсивности кровотока внутри опухолей, поэтому нерегулярность сосудистой сети в опухолях коррелирует с нарушением доставки химиотерапевтических агентов [140]. Кроме того, изменение градиента pH в результате гипоксии может нарушать активность pH-зависимых химиотерапевтических средств (доксорубицин и доцетаксел) и ДНК-алкилирующих агентов, таких как темозоломид, хлорамбуцил и ифосфамид. Другие связанные с HIF механизмы устойчивости к химиотерапии – это повышение аутофагии, изменение метаболизма клеток и ингибирование апоптоза.

Гипоксия в опухолях также способствует резистентности к лучевой терапии за счёт ряда

факторов, контролируемых HIF. В частности, обусловленная HIF-1 радиорезистентность клеток HeLa рака шейки матки в условиях гипоксии была связана со снижением экспрессии Вах и p53 и радиационно-индуцированного апоптоза [141]. Показано, что HIF-зависимое повышение экспрессии Human Epididymis Protein 4 (HE4) обуславливает высокую устойчивость клеток рака желудка к лучевой терапии [142], а эритропоэтин увеличивает выживаемость клеток глиомы после воздействия [143].

РОЛЬ ЭКСПРЕССИИ HIF И ИСХОДНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ОРГАНИЗМА К ГИПОКСИИ В ПРОГРЕССИИ ОПУХОЛЕЙ

Возникновение большинства опухолей связано с влиянием факторов окружающей среды и зависит от генетических особенностей организма [144]. Установлено, что развитие 95% опухолей связано с взаимодействием факторов внешней среды и генов и 5% – только генами [145]. Генетические факторы, влияющие на предрасположенность к развитию рака, включают редкие доминантные мутации, а также более распространённые генетические полиморфизмы, которые определяют индивидуальную реакцию на воздействие окружающей среды [145]. В частности, вариабельность в уровнях экспрессии или изоформах генов метаболизма, таких как P450, глутатион S-трансфераза (GST) и N-ацетилтрансфераза (NAT), а также HIF-1 α значительно влияет на индивидуальную реакцию на канцерогены. Показано, что люди отличаются значительной индивидуальной вариабельностью уровней экспрессии HIF-1 α и HIF-зависимых генов в лейкоцитах [146, 147]. У людей выявлено наличие полиморфизмов гена *HIF1A*, обеспечивающих высокий уровень его экспрессии. Один из наиболее исследованных полиморфизмов HIF-1 α – 1772 C>T (rs11549465 C>T, Pro582Ser). По сравнению с диким типом этот полиморфный вариант определяет увеличение транскрипционной активности HIF-1 α как в нормоксических, так и в гипоксических условиях [148]. Недавно было показано, что полиморфизм HIF-1 α rs11549465 C>T связан с увеличением риска развития опухолей [149].

Известно, что организмы человека и лабораторных животных отличаются по устойчивости к гипоксии, т.е. гипоксическое воздействие одной и той же степени тяжести вызывает разные реакции у особей одной популяции, одного возраста и пола [97, 150–158]. Однако, несмотря на важную роль гипоксии в процессах онкогенеза, практически на всех этапах формирования опу-

холей индивидуальная исходная устойчивость организма к гипоксии не рассматривается как фактор предрасположенности к инициации опухолевого роста. Gorr et al. [3] отмечают, что степень исходной устойчивости организма к кислородной недостаточности может также определять и уровень внутриопухолевой гипоксии.

В экспериментальных исследованиях выделены высокоустойчивые и низкоустойчивые к гипоксии лабораторные животные, у людей исследована чувствительность к острой горной болезни и высокогорному отёку лёгких [97, 150–158]. Устойчивость к гипоксии лабораторных животных определяют в барокамере по «времени жизни» на критической высоте – времени до принятия бокового положения. «Время жизни» высокоустойчивых к гипоксии животных обычно отличается от низкоустойчивых как минимум в 3 раза. В результате определения устойчивости к гипоксии в барокамере значительная доля приходится на среднеустойчивых животных (40–58%), доля высокоустойчивых животных колеблется от 20 до 42%, а низкоустойчивых – от 18 до 40% [97, 150, 151, 158].

По данным литературы, известно, что устойчивость к гипоксии связана с активностью ферментов антиоксидантной защиты [157]. Ферментативная система защиты от окислительного стресса более активна у людей, проживающих в высокогорных районах, что обусловлено постоянным воздействием гипоксии и образования АФК [157]. Показано, что в сердце у высокоустойчивых к гипоксии крыс Спрейг-Доули после гипоксического воздействия уровень таких ферментов, как супероксиддисмутаза и каталаза, которые защищают клетки от окислительного стресса, выше по сравнению с низкоустойчивыми животными [150]. Экспрессия наиболее изученных белков теплового шока (HSP60, HSP70 и HSP90), стабилизирующих мембраны, в миокарде у высокоустойчивых к гипоксии крыс была значительно повышена, что свидетельствует об их способности переносить длительное воздействие дефицита O₂ и более эффективной адаптации [150, 153]. Полученные нами ранее данные [158] также свидетельствуют о том, что животные с разной устойчивостью к гипоксии имеют различные адаптационные возможности и предрасположенность к развитию воспалительных заболеваний: у низкоустойчивых животных после гипоксической нагрузки повышалось содержание маркера окислительного стресса 8-изопростана, что сопряжено с повреждением клеточных мембран и увеличением уровня TGF- β . В миокарде у низкоустойчивых к гипоксии крыс почти в 8 раз выше содержание малонового диальдегида, кото-

рый образуется при воздействии АФК и является одним из маркёров окислительного стресса [150]. Окислительный стресс играет ключевую роль в развитии опухолей. Показано, что интервальные воздействия гипоксии приводят к увеличению продукции АФК, что способствует выживанию и пролиферации опухолевых клеток [159]. По-видимому, организмы с разной устойчивостью к гипоксии могут быть в разной степени предрасположены к развитию опухолевых заболеваний, что, вероятно, во многом обусловлено различным уровнем окислительного стресса и степенью антиоксидантной защиты.

Тем не менее механизмы развития опухолевых заболеваний у организмов с разной устойчивостью к гипоксии недостаточно изучены. Важную роль, вероятно, играет экспрессия HIF-1, NF-κB и VEGF. В условиях нормоксии у чувствительных к высокогорному отёку лёгких людей содержание в сыворотке крови HIF-1α выше, чем у устойчивых [156]. Показано, что высокоустойчивые и низкоустойчивые к гипоксии животные отличаются по многим параметрам, в том числе по содержанию HIF-1α и VEGF: у низкоустойчивых к гипоксии крыс в нормоксических условиях уровень HIF-1α в неокортексе в 1,7 раза выше, чем у высокоустойчивых [97, 150, 151]. Нами показано, что при системном воспалительном ответе более высокая экспрессия HIF-1 у низкоустойчивых к гипоксии животных сопровождается повышением экспрессии NF-κB и более тяжёлым течением заболевания [151]. На моделях острого и хронического колита также продемонстрировано, что течение этих заболеваний более тяжёлое у низкоустойчивых к гипоксии мышей [160, 161]. Учитывая роль HIF в регуляции множества генов, ответственных за различные процессы в организме, очевидно, что более высокая исходная экспрессия HIF-1α у низкоустойчивых к гипоксии организмов может влиять как на процессы онкогенеза, так и на устойчивость к терапии различных видов рака. Однако уровни экспрессии HIF-1α в опухолях у организмов с разной устойчивостью к гипоксии в настоящее время не изучены.

Ранее нами показано [162], что прогрессия меланомы B16 была более выражена у низкоустойчивых к гипоксии мышей, что характеризовалось бóльшим объёмом первичного узла и относительной площади некрозов, высокими темпами пролиферации, оцениваемыми по митотическому индексу и числу Ki-67+ клеток, а также повышенной экспрессией VEGF в печени. Число гибнущих по механизму апоптоза каспаза 3-положительных клеток было выше у высокоустойчивых к гипоксии мышей. Экспрессия

HIF-1α повышена во множестве типов опухолей человека, включая меланому [163, 164]. Конститутивная экспрессия HIF-1α была продемонстрирована в клетках меланомы с помощью иммуногистохимического анализа, количественного ПЦР, вестерн-блота и иммунофлуоресцентного окрашивания культивируемых клеток [163, 164]. Экспрессия HIF-1α у пациентов с меланомой была выявлена в большинстве опухолевых образцов (87,6%), но её уровень не коррелировал с прогнозом течения заболевания и длительностью жизни [163]. Показано, что увеличение экспрессии как HIF-1α, так и HIF-2α коррелирует с экспрессией VEGF в меланоме, однако более сильная взаимосвязь установлена для HIF-2α с VEGF и неблагоприятным прогнозом [163]. Возможно, между высокоустойчивыми и низкоустойчивыми к гипоксии организмами существуют также различия по экспрессии HIF-2α, который является более критичным фактором в прогрессии меланомы, однако таких данных в литературе не представлено.

Представляют интерес данные по исследованиям устойчивых к гипоксии голых землекопов, которые живут в экстремальных условиях недостатка кислорода и способны выдерживать в среднем 250 секунд полной аноксии [165]. Долгое время считалось, что опухоли у них не развиваются, хотя недавно были зарегистрированы случаи нейроэндокринной карциномы желудка и подкожной аденокарциномы [166]. Возможно, высокая степень защиты от развития опухолей у голых землекопов зависит от особенностей метаболизма, экспрессии HIF-1 и выраженной антиоксидантной защиты [165, 167].

Таким образом, гипоксия играет ключевую роль на разных стадиях развития опухолей. Различная предрасположенность людей к развитию опухолей разных типов может быть обусловлена не только внешними и генетическими факторами, возрастом, полом, но и определяться индивидуальной устойчивостью к гипоксии и уровнем экспрессии различных изоформ фактора HIF. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования в этой области.

УСТОЙЧИВОСТЬ ОРГАНИЗМА К РАЗВИТИЮ ОПУХОЛЕЙ У НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО В ВЫСОКОГОРНЫХ РАЙОНАХ

Системная гипоксия оказывает влияние на частоту развития некоторых видов рака (табл. 3). Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что люди, населяющие высокогорные районы, имеют низкую смертность от

злокачественных опухолей. Адаптация к хроническому гипоксическому воздействию в условиях гор приводит к зависимым от гипоксии метаболическим изменениям, включая углеводный и липидный обмен. Люди, проживающие в условиях высокогорья, характеризуются сниженным уровнем глюкозы в крови [168], что может быть защитным фактором от связанного с гипергликемией увеличения риска развития опухолей [169]. Липиды необходимы для регуляции многих связанных с опухолями сигнальных путей, и высокая концентрация липидов в плазме связана с увеличением риска развития опухолей [170]. У жителей высокогорья обнаружены пониженные уровни жирных кислот в плазме крови, а также холестерина [171], что также определяет низкую заболеваемость и смертность от рака.

Хотя общая смертность от злокачественных опухолей отрицательно коррелирует с увеличением высоты [172–175], в зависимости от гистогенеза опухоли выявляется ряд особенностей. В то время как при лимфоме, раке молочной железы, пищевода, языка и полости рта или гортани показано снижение смертности в высокогорье, смертность от рака печени и шейки матки не различалась у людей, живущих на уровне моря и в высокогорье [172, 175]. Выявлено наличие обратной связи между уровнем заболеваемости и смертности от рака лёгких и высотой [174]. Закономерно, что заболеваемость и смертность от меланомы увеличивается на высоте из-за более высокого воздействия ультрафиолета-В (UV-B) [176]. Кроме того, заболеваемость опухолью каротидного тела, параганглиомой, увеличивается в высокогорье [177]. Высота считается

очень важным фактором среды при развитии рака желудка и влияет на его развитие как прямо, так и косвенно. Прямое влияние высоты на развитие рака желудка продемонстрировано в ряде работ: в Эквадоре в высокогорных провинциях смертность от рака желудка наиболее высокая [178, 179]. Высокая частота встречаемости рака желудка наблюдается в высокогорных районах Испании, Ирана, Китая и в Латинской Америке [178, 179]. Следует отметить, что, кроме высоты, на развитие рака желудка существенное влияние оказывает ряд других факторов – особенности питания и низкое содержание селена в почве в высокогорных районах [180].

Снижение или увеличение заболеваемости злокачественными опухолями той или иной локализации у населения, проживающего в высокогорных районах, помимо гипоксии, определяется и другими факторами окружающей среды. Среди факторов окружающей среды в условиях высокогорья в развитии некоторых типов рака обсуждается роль загрязнения воздуха, UV-B и связанного с ним синтеза витамина D. Предполагается, что снижение смертности от ряда опухолей (лимфомы, молочной железы, лёгких и других) в условиях гор может быть обусловлено повышенным UV-B-зависимым синтезом витамина D, однако для рака простаты не выявлено связи с высокогорьем и содержанием витамина D [174, 181]. Таким образом, защитная роль повышенных уровней витамина D в отношении развития рака и смертности возможна, но, вероятно, во многом зависит от локализации опухоли, поэтому необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Таблица 3. Эпидемиологические данные о заболеваемости и смертности от разных опухолей у населения, проживающего в условиях гор

Опухоль	Эффект высокогорья	Ссылка
Лейкемия, опухоли лёгких, кишечника и молочных желёз	уменьшение смертности	[172]
Рак лёгких	уменьшение заболеваемости и смертности	[174]
Рак молочных желёз	уменьшение заболеваемости	
Колоректальный рак и рак простаты	нет различий по заболеваемости	
Опухоли языка, рта, пищевода, гортани	уменьшение смертности	[175]
Меланома	увеличение заболеваемости и смертности на высоте более 700 м	[176]
Опухоль каротидного тела (параганглиома)	увеличение заболеваемости	[177]
Рак желудка	увеличение заболеваемости и смертности	[178–180]
Лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы	уменьшение заболеваемости	[182]
Снижение общей смертности от рака на высоте		[172–175]

В целом наиболее сильным фактором среды и адаптации на высоте является низкая доступность кислорода, и это может вносить наибольший вклад в смертность от злокачественных опухолей. Данные о том, что в условиях высокогорья в зависимости от содержания кислорода смертность от рака снижена, на первый взгляд, противоречат здравому смыслу, поскольку внутриопухолевая гипоксия сама по себе является фактором для роста опухоли и формированием её более агрессивного фенотипа [1, 81]. Следует отметить, что на высоте в связи с адаптацией организма включаются механизмы коррекции гипоксии, происходит активация HIF и увеличивается содержание гемоглобина в крови.

Таким образом, кислородная недостаточность и активация экспрессии HIF являются патогенетическими факторами развития опухолевых заболеваний. В процессе развития и прогрессии опухолей активация HIF стимулирует ангиогенез, способствует изменениям метаболизма клеток, адгезии, способности к инвазии и метастазированию. Различные изоформы HIF – HIF-1, HIF-2 и HIF-3 – могут играть противо-

положную роль в развитии опухолевого процесса. Организмы человека и лабораторных животных отличаются как по устойчивости к гипоксии, так и по уровням экспрессии изоформ HIF и его зависимых генов, что может обуславливать предрасположенность к развитию определенных онкологических заболеваний. В том числе частота развития опухолей различных типов варьирует у людей, проживающих в высокогорье и на уровне моря. Необходимы дальнейшие исследования роли гипоксии в формировании опухолей с учётом индивидуальной устойчивости к недостатку кислорода.

Финансирование. Работа выполнена и финансировалась в рамках бюджетной темы № АААА-А19-119021490067-4.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Harris, A. L. (2002) Hypoxia – a key regulatory factor in tumour growth, *Nat. Rev. Cancer*, **2**, 38-47, doi: 10.1038/nrc704.
- Semenza, G. L. (2010) Defining the role of hypoxia-inducible factor 1 in cancer biology and therapeutics, *Oncogene*, **29**, 625-634, doi: 10.1038/onc.2009.441.
- Gorr, T. A., Wichmann, D., Hu, J., Hermes-Lima, M., Welker, A. F., et al. (2010) Hypoxia tolerance in animals: biology and application, *Physiol. Biochem. Zool.*, **83**, 733-752, doi: 10.1086/648581.
- Semenza, G. L., and Wang, G. L. (1992) A nuclear factor induced by hypoxia via *de novo* protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation, *Mol. Cell Biol.*, **12**, 5447-5454, doi: 10.1128/MCB.12.12.5447.
- Ratcliffe, P., Koivunen, P., Myllyharju, J., Ragoussis, J., Bovee, J., et al. (2017) Update on hypoxia-inducible factors and hydroxylases in oxygen regulatory pathways: from physiology to therapeutics, *Hypoxia*, **5**, 11-20, doi: 10.2147/HP.S127042.
- Wang, G. L., Jiang, B. H., Rue, E. A., and Semenza, G. L. (1995) Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92**, 5510-5514, doi: 10.1073/pnas.92.12.5510.
- Ivan, M., Kondo, K., Yang, H., Kim, W., Valiando, J., and Ohh, M. (2001) HIF α targeted for VHL mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O₂ sensing, *Science*, **292**, 464-468, doi: 10.1126/science.1059817.
- Jaakkola, P., Mole, D. R., Tian, Y. M., Wilson, M. I., Gielbert, J., and Gaskell, S. J. (2001) Targeting of HIF α to the von Hippel–Lindau ubiquitylation complex by O₂-regulated prolyl hydroxylation, *Science*, **292**, 468-472, doi: 10.1126/science.1059796.
- Semenza, G. L. (2010) Oxygen homeostasis, *Wiley Interdiscip. Rev. Systems Biol. Med.*, **2**, 336-361, doi: 10.1002/wsbm.69.
- Schodel, J., Oikonomopoulos, S., Ragoussis, J., Pugh, C. W., Ratcliffe, P. J., and Mole, D. R. (2011) High-resolution genome-wide mapping of HIF-binding sites by ChIP-seq, *Blood*, **117**, e207-e217, doi: 10.1182/blood-2010-10-314427.
- Hayashi, Y., Zhang, Y., and Yokota, A. (2018) Pathobiological pseudohypoxia as a putative mechanism underlying myelodysplastic syndromes, *Cancer Discov.*, **8**, 1438-1457, doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-1203.
- Schönenberger, M. J., and Kovacs, W. J. (2015) Hypoxia Signaling pathways: modulators of oxygen-related organelles, *Front. Cell Dev. Biol.*, **3**, 42, doi: 10.3389/fcell.2015.00042.
- Zhao, S., Lin, Y., Xu, W., Jiang, W., Zha, Z., et al. (2009) Glioma-derived mutations in IDH1 dominantly inhibit IDH1 catalytic activity and induce HIF-1 α , *Science*, **324**, 261-265, doi: 10.1126/science.1170944.
- Liu, S., Cadoux-Hudson, T., and Schofield, C. J. (2020) Isocitrate dehydrogenase variants in cancer – cellular consequences and therapeutic opportunities, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **57**, 122-134, doi: 10.1016/j.cbpa.2020.06.012.
- Sonveaux, P., Copetti, T., and De Saedeleer, C. J. (2012) Targeting the lactate transporter MCT1 in endothelial cells inhibits lactate-induced HIF-1 activation and tumor angiogenesis, *PLoS One*, **7**, e33418, doi: 10.1371/journal.pone.0033418.
- Jung, S. Y., Song, H. S., Park, S. Y., Chung, S. H., and Kim, Y. J. (2011) Pyruvate promotes tumor angiogenesis through HIF-1-dependent PAI-1 expression, *Int. J. Oncol.*, **38**, 571-576, doi: 10.3892/ijo.2010.859.
- Hellwig-Burgel, T., Rutkowski, K., Metzzen, E., Fandrey, J., and Jelkmann, W. (1999) Interleukin-1 β ta

- and tumor necrosis factor- α stimulate DNA binding of hypoxia-inducible factor-1, *Blood*, **94**, 1561-1567.
18. McMahon, S., Charbonneau, M., Grandmont, S., Richard, D. E., and Dubois, C. M. (2006) Transforming growth factor β 1 induces hypoxia-inducible factor-1 stabilization through selective inhibition of PHD2 expression, *J. Biol. Chem.*, **281**, 24171-24181.
 19. Rius, J., Guma, M., Schachtrup, C., Akassoglou, K., Zinkernagel, A. S., et al. (2008) NF- κ B links innate immunity to the hypoxic response through transcriptional regulation of HIF-1 α , *Nature*, **453**, 807-811, doi: 10.1038/nature06905.
 20. Liao, D., and Johnson, R. S. (2007) Hypoxia: a key regulator of angiogenesis in cancer, *Cancer Metastasis Rev.*, **26**, 281-290.
 21. Lee, K., Qian, D. Z., Rey, S., Wei, H., Liu, J. O., and Semenza, G. L. (2009) Anthracycline chemotherapy inhibits HIF-1 transcriptional activity and tumor-induced mobilization of circulating angiogenic cells, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 2353-2358.
 22. Li, Z., Bao, S., Wu, Q., Wang, H., Eyler, C., et al. (2009) Hypoxia-inducible factors regulate tumorigenic capacity of glioma stem cells, *Cancer Cell*, **15**, 501-513, doi: 10.1016/j.ccr.2009.03.018.
 23. Wang, Y., Liu, Y., Malek, S. N., Zheng, P., and Liu, Y. (2011) Targeting HIF1 α eliminates cancer stem cells in hematological malignancies, *Cell Stem Cell*, **8**, 399-411, doi: 10.1016/j.stem.2011.02.006.
 24. Korshunov, D. A., Kondakova, I. V., and Shashova, E. E. (2019) Modern perspective on metabolic reprogramming in malignant neoplasms, *Biochemistry (Moscow)*, **84**, 1129-1142, doi: 10.1134/S000629791910002X.
 25. Vaupel, P., Schmidberger, H., and Mayer, A. (2019) The Warburg effect: essential part of metabolic reprogramming and central contributor to cancer progression, *Int. J. Radiat. Biol.*, **95**, 912-919, doi: 10.1080/09553002.2019.1589653.
 26. Lau, C. K., Yang, Z. F., Ho, D. W., Ng, M. N., Yeoh, G. C., et al. (2009) An Akt/hypoxia-inducible factor-1 α /platelet-derived growth factor-BB autocrine loop mediates hypoxia-induced chemoresistance in liver cancer cells and tumorigenic hepatic progenitor cells, *Clin. Cancer Res.*, **15**, 3462-3471, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2127.
 27. Esteban, M. A., Tran, M., Harten, S. K., Hill, P., Castellanos, M. C., et al. (2006) Regulation of E-cadherin expression by VHL and hypoxia-inducible factor, *Cancer Res.*, **66**, 3567-3575.
 28. Kim, K., Lu, Z., and Hay, E. D. (2002) Direct evidence for a role of beta-catenin/LEF-1 signaling pathway in induction of EMT, *Cell Biol. Int.*, **26**, 463-476.
 29. Krishnamachary, B., Zagzag, D., Nagasawa, H., Rainey, K., Okuyama, H., et al. (2006) Hypoxia-inducible factor-1-dependent repression of E-cadherin in von Hippel-Lindau tumor suppressor-null renal cell carcinoma mediated by TCF3, ZFH1A, and ZFH1B, *Cancer Res.*, **66**, 2725-2731, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3719.
 30. Lamouille, S., Xu, J., and Derynck, R. (2014) Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **15**, 178-196.
 31. Krishnamachary, B., Berg-Dixon, S., and Kelly, B. (2003) Regulation of colon carcinoma cell invasion by hypoxia-inducible factor 1, *Cancer Res.*, **63**, 1138-1143.
 32. Pennacchietti, S., Michieli, P., Galluzzo, M., Mazzone, M., Giordano, S., and Comoglio, P. M. (2003) Hypoxia promotes invasive growth by transcriptional activation of the met protooncogene, *Cancer Cell*, **3**, 347-361.
 33. Erler, J. T., Banneth, K. L., Nicolau, M., Dornhöfer, N., Kong, C., et al. (2006) Lysyl oxidase is essential for hypoxia-induced metastasis, *Nature*, **440**, 1222-1226, doi: 10.1038/nature04695.
 34. Liu, Z. J., Semenza, G. L., and Zhang, H. F. (2015) Hypoxia-inducible factor 1 and breast cancer metastasis, *J. Zhejiang Univ. Sci.*, **16**, 32-43.
 35. Zhang, H., Wong, C. C., Wei, H., Gilkes, D. M., Korangath, P., et al. (2011) HIF-1-dependent expression of angiopoietin-like 4 and LICAM mediates vascular metastasis of hypoxic breast cancer cells to the lungs, *Oncogene*, **31**, 1757-1770, doi: 10.1038/onc.2011.365.
 36. Moeller, B. J., Richardson, R. A., and Dewhirst, M. W. (2007) Hypoxia and radiotherapy: opportunities for improved outcomes in cancer treatment, *Cancer Metastasis Rev.*, **26**, 241-248, doi: 10.1007/s10555-007-9056-0.
 37. Rohwer, N., and Cramer, T. (2011) Hypoxia-mediated drug resistance: novel insights on the functional interaction of HIFs and cell death pathways, *Drug Resist. Updat.*, **14**, 191-201.
 38. Lyzhko, N. A. (2017) Molecular-genetic mechanisms of initiation, promotion and progression of tumors, *Russ. J. Biother.*, **16**, 7-17, doi: 10.17650/1726-9784-2017-16-4-7-17.
 39. Liu, Y., Yin, T., Feng, Y., Cona, M. M., Huang, G., et al. (2015) Mammalian models of chemically induced primary malignancies exploitable for imaging-based preclinical theragnostic research, *Quant. Imaging Med. Surg.*, **5**, 708-729, doi: 10.3978/j.issn.2223-4292.2015.06.01.
 40. Greten, F. R., and Grivennikov, S. I. (2019) Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences, *Immunity*, **51**, 27-41, doi: 10.1016/j.immuni.2019.06.025.
 41. Stratton, M. R., Campbell, P. J., and Futreal, P. A. (2009) The cancer genome, *Nature*, **458**, 719-724.
 42. Hyndman, I. J. (2016) The contribution of both nature and nurture to carcinogenesis and progression in solid tumours, *Cancer Microenvironment*, **9**, 63-69, doi: 10.1007/s12307-016-0183-4.
 43. Ravi, R., Mookerjee, B., Bhujwalla, Z. M., Sutter, C. H., Artemov, D., et al. (2000) Regulation of tumor angiogenesis by p53-induced degradation of hypoxia-inducible factor 1 α , *Genes Dev.*, **14**, 34-44.
 44. Zundel, W., Schindler, C., Haas-Kogan, D., Koong, A., Kaper, F., et al. (2000) Loss of PTEN facilitates HIF-1-mediated gene expression, *Genes Dev.*, **14**, 391-396.
 45. Zhong, H., Chiles, K., Feldser, D., Laughner, E., Hanrahan, C., et al. (2000) Modulation of hypoxia-inducible factor 1 α expression by the epidermal growth factor/phosphatidylinositol 3-kinase/PTEN/AKT/FRAP pathway in human prostate cancer cells: implications for tumor angiogenesis and therapeutics, *Cancer Res.*, **60**, 1541-1545.
 46. Laughner, E., Taghavi, P., Chiles, K., Mahon, P. C., and Semenza, G. L. (2001) HER2 (neu) signaling increases the rate of hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) synthesis: novel mechanism for HIF-1-mediated vascular endothelial growth factor expression, *Mol. Cell Biol.*, **21**, 3995-4004.
 47. Watts, E. R., and Walmsley, S. R. (2019) Inflammation and hypoxia: HIF and PHD isoform selectivity, *Trends Mol. Med.*, **25**, 33-46, doi: 10.1016/j.molmed.2018.10.006.
 48. Koshiji, M., To, K. K., Hammer, S., Kumamoto, K., Harris, A. L., and Modrich, P. (2005) HIF-1 α induces genetic instability by transcriptionally downregulating MutS α expression, *Mol. Cell*, **17**, 793-803.
 49. Zeng, M., Kikuchi, H., Pino, M. S., and Chung, D. C. (2010) Hypoxia activates the K-Ras proto-oncogene to stimulate angiogenesis and inhibit apoptosis in colon cancer cells, *PLoS One*, **5**, e10966, doi: 10.1371/journal.pone.0010966.
 50. Muinao, T., Boruah, H. P. D., and Pal, M. (2018) Diagnostic and prognostic biomarkers in ovarian cancer

- and the potential roles of cancer stem cells – An updated review, *Exp. Cell. Res.*, **362**, 1-10.
51. Nguyen, P. H., Giraud, J., Chambonnier, L., Dubus, P., Wittkop, L., et al. (2017) Characterization of biomarkers of tumorigenic and chemoresistant cancer stem cells in human gastric carcinoma, *Clin. Cancer Res.*, **23**, 1586-1597.
 52. Corro, C., and Moch, H. (2018) Biomarker discovery for renal cancer stem cells, *J. Pathol. Clin. Res.*, **4**, 3-18.
 53. Ayob, A. Z., and Ramasamy, T. S. (2018) Cancer stem cells as key drivers of tumour progression, *J. Biomed. Sci.*, **25**, 20, doi: 10.1186/s12929-018-0426-4.
 54. Oliveira-Costa, J. P., Zanetti, J. S., Silveira, G. G., Soave, D. F., Oliveira, L. R., et al. (2011) Differential expression of HIF-1 α in CD44⁺CD24⁻/low breast ductal carcinomas, *Diagn. Pathol.*, **6**, 73, doi: 10.1186/1746-1596-6-73.
 55. Kondoh, H., Leonart, M. E., Gil, J., Wang, J., Degan, P., et al. (2005) Glycolytic enzymes can modulate cellular life span, *Cancer Res.*, **65**, 177-185.
 56. Mathieu, J., Zhang, Z., Zhou, W., Wang, A. J., Heddleston, J. M., et al. (2011) HIF induces human embryonic stem cell markers in cancer cells, *Cancer Res.*, **71**, 4640-4652, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3320.
 57. Nishi, H., Nakada, T., Kyo, S., Inoue, M., Shay, J. W., and Isaka, K. (2004) Hypoxia-inducible factor 1 mediates upregulation of telomerase (hTERT), *Mol. Cell. Biol.*, **24**, 6076-6083, doi: 10.1128/MCB.24.13.6076-6083.2004.
 58. Mu, R., Zou, Y. K., Tu, K., Wang, D. B., Tang, D., et al. (2021) Hypoxia promotes pancreatic cancer cell dedifferentiation to stem-like cell phenotypes with high tumorigenic potential by the HIF-1 α /Notch signaling pathway, *Pancreas*, **50**, 756-765, doi: 10.1097/MPA.0000000000001828.
 59. Gunaratnam, L., Morley, M., Franovic, A., de Paulsen, N., Mekhail, K., et al. (2003) Hypoxia inducible factor activates the transforming growth factor- α /epidermal growth factor receptor growth stimulatory pathway in VHL^{-/-} renal cell carcinoma cells, *J. Biol. Chem.*, **278**, 44966-44974, doi: 10.1074/jbc.M305502200.
 60. Forsythe, J. A., Jiang, B. H., Iyer, N. V., Agani, F., Leung, S. W., et al. (1996) Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1, *Mol. Cell. Biol.*, **16**, 4604-4613.
 61. Feldser, D., Agani, F., Iyer, N. V., Pak, B., Ferreira, G., Semenza, G. L. (1999) Reciprocal positive regulation of hypoxia-inducible factor 1 α and insulin-like growth factor 2, *Cancer Res.*, **59**, 3915-3918.
 62. Dallas, N. A., Fan, F., Gray, M. J., Van Buren, G., Lim, S. J., et al. (2007) Functional significance of vascular endothelial growth factor receptors on gastrointestinal cancer cells, *Cancer Metastasis Rev.*, **26**, 433-441, doi: 10.1007/s10555-007-9070-2.
 63. Grimshaw, M. J. (2007) Endothelins and hypoxia-inducible factor in cancer, *Endocr. Relat. Cancer*, **14**, 233-244.
 64. Larráyo, I. M., Martínez-Herrero, S., García-Sanmartín, J., Ochoa-Callejero, L., and Martínez, A. (2014) Adrenomedullin and tumour microenvironment, *J. Transl. Med.*, **12**, 339, doi: 10.1186/s12967-014-0339-2.
 65. Szenajch, J., Weislo, G., Jeong, J. Y., Szczylik, C., and Feldman, L. (2010) The role of erythropoietin and its receptor in growth, survival and therapeutic response of human tumor cells. From clinic to bench – a critical review, *Biochim. Biophys. Acta*, **1806**, 82-95, doi: 10.1016/j.bbcan.2010.04.002.
 66. Keith, B., and Simon, M. C. (2007) Hypoxia-inducible factors, stem cells, and cancer, *Cell*, **129**, 465-472.
 67. Warburg, O. (1925) The metabolism of carcinoma cells, *J. Cancer Res.*, **9**, 148-163, doi: 10.1158/jcr.1925.148.
 68. Dang, C. V., and Semenza, G. L. (1999) Oncogenic alterations of metabolism, *Trends Biochem. Sci.*, **24**, 68-72.
 69. Kobliakov, V. A. (2019) The mechanisms of regulation of aerobic glycolysis (Warburg effect) by oncoproteins in carcinogenesis, *Biochemistry (Moscow)*, **84**, 1117-1128, doi: 10.1134/S0006297919100018.
 70. Shanmugam, M., McBrayer, S. K., and Rosen, S. T. (2009) Targeting the Warburg effect in hematological malignancies: from PET to therapy, *Curr. Opin. Oncol.*, **21**, 531-536, doi: 10.1097/CCO.0b013e32832f57ec.
 71. Semenza, G. L. (2009) Regulation of cancer cell metabolism by hypoxia-inducible factor 1, *Semin. Cancer Biol.*, **19**, 12-16, doi: 10.1016/j.semcancer.2008.11.009.
 72. Brizel, D. M., Schroeder, T., Scher, R. L., Walenta, S., Clough, R. W., and Dewhirst, M. W. (2001) Elevated tumor lactate concentrations predict for an increased risk of metastases in head-and-neck cancer, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **51**, 349-353.
 73. Petrova, V., Annicchiarico-Petruzzelli, M., and Melino, G. (2018) The hypoxic tumour microenvironment, *Oncogenesis*, **7**, 10, doi: 10.1038/s41389-017-0011-9.
 74. Ammirante, M., Shalpour, S., Kang, Y., Jamieson, C. A., and Karin, M. (2014) Tissue injury and hypoxia promote malignant progression of prostate cancer by inducing CXCL13 expression in tumor myofibroblasts, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, 14776-14781.
 75. Gilkes, D. M., Semenza, G. L., and Wirtz, D. (2014) Hypoxia and the extracellular matrix: drivers of tumour metastasis, *Nat. Rev. Cancer*, **14**, 430-439.
 76. Semenza, G. L. (2008) Tumor metabolism: cancer cells give and take lactate, *J. Clin. Invest.*, **118**, 3835-3837.
 77. Estrella, V., Chen, T., Lloyd, M., Wojtkowiak, J., Cornnell, H. H., et al. (2013) Acidity generated by the tumor microenvironment drives local invasion, *Cancer Res.*, **73**, 1524-1535, doi: 10.1158/0008_5472.CAN_12_2796.
 78. Brown, J. M., and Wilson, W. R. (2004) Exploiting tumour hypoxia in cancer treatment, *Nat. Rev. Cancer*, **4**, 437-447.
 79. Nordmark, M., Hoyer, M., Keller, J., Nielsen, O. S., Jensen, O. M., and Overgaard, J. (1996) The relationship between tumor oxygenation and cell proliferation in human soft tissue sarcomas, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **35**, 701-708, doi: 10.1016/0360-3016(96)00132-0.
 80. Nordmark, M., Overgaard, M., and Overgaard, J. (1996) Pretreatment oxygenation predicts radiation response in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck, *Radiother. Oncol.*, **41**, 31-39, doi: 10.1016/S0167-8140(96)91811-3.
 81. Höckel, M., and Vaupel, P. (2001) Tumor hypoxia: definitions and current clinical, biologic, and molecular aspects, *J. Natl. Cancer Inst.*, **93**, 266-276, doi: 10.1093/jnci/93.4.266.
 82. Höckel, M., Schlenger, K., Aral, B., Mitze, M., Schaffer, U., and Vaupel, P. (1996) Association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer of the uterine cervix, *Cancer Res.*, **56**, 4509-4515.
 83. Vaupel, P., Höckel, M., and Mayer, A. (2007) Detection and characterization of tumor hypoxia using pO₂ histography, *Antioxid. Redox Signal.*, **9**, 1221-1235, doi: 10.1089/ars.2007.1628.
 84. Le, Q. T., Chen, E., Salim, A., Cao, H., Kong, C. S., and Whyte, R. (2006) An evaluation of tumor oxygenation and gene expression in patients with early stage non-small cell lung cancers, *Clin. Cancer Res.*, **12**, 1507-1514, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2049.
 85. Koong, A. C., Mehta, V. K., Le, Q. T., Fisher, G. A., Terris, D. J., and Brown, J. M. (2000) Pancreatic tumors show high levels of hypoxia, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **48**, 919-922.
 86. Parker, C., Milosevic, M., Toi, A., Sweet, J., Panzarella, T., and Bristow, R. (2004) Polarographic electrode study of

- tumor oxygenation in clinically localized prostate cancer, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **58**, 750-757, doi: 10.1016/S0360-3016(03)01621-3.
87. Lartigau, E., Randrianarivelo, H., Avril, M. F., Margulis, A., Spatz, A., et al. (1997) Intratumoral oxygen tension in metastatic melanoma, *Melanoma Res.*, **7**, 400-406.
 88. Xiu, Lv, Li, J., Zhang, C., Hu, T., Li, S., et al. (2017) The role of hypoxia-inducible factors in tumor angiogenesis and cell metabolism, *Genes Diseases*, **4**, 19-24, doi: 10.1016/j.gendis.2016.11.003.
 89. Carmeliet, P., and Jain, R. K. (2011) Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **10**, 417-427, doi: 10.1038/nrd3455.
 90. Lee, K., Zhang, H., Qian, D. Z., Rey, S., Liu, J. O., and Semenza, G. L. (2009) Acriflavine inhibits HIF-1 dimerization, tumor growth, and vascularization, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 17910-17915, doi: 10.1073/pnas.0909353106.
 91. Tang, N., Wang, L., Esko, J., Giordano, F. J., Huang, Y., et al. (2004) Loss of HIF-1 α in endothelial cells disrupts a hypoxia-driven VEGF autocrine loop necessary for tumorigenesis, *Cancer Cell*, **6**, 485-495.
 92. Skuli, N., Majmundar, A. J., Krock, B. L., Mesquita, R. C., Mathew, L. K., et al. (2012) Endothelial HIF-2 α regulates murine pathological angiogenesis and revascularization processes, *J. Clin. Invest.*, **122**, 1427-1443.
 93. Staller, P., Sulitkova, J., Lisztwan, J., Moch, H., Oakeley, E. J., and Krek, W. (2003) Chemokine receptor CXCR4 downregulated by von Hippel-Lindau tumour suppressor pVHL, *Nature*, **425**, 307-311.
 94. Zavyalova, M. V., Denisov, E. V., Tashireva, L. A., Savnelieva, O. E., Kaigorodova, E. V., et al. (2019) Intravasation as a key step in cancer metastasis, *Biochemistry (Moscow)*, **84**, 762-772, doi: 10.1134/S0320972519070078.
 95. Burtscher, M., Mairer, K., Wille, M., Gatterer, H., Ruedl, G., et al. (2012) Short-Term exposure to hypoxia for work and leisure activities in health and disease: which level of hypoxia is safe? *Sleep Breathing*, **16**, 435-442, doi: 10.1007/s11325-011-0521-1.
 96. Zarubina, I. V. (2011) Modern view on pathogenesis of hypoxia and its pharmacological correction, *Rev. Clin. Pharmacol. Drug Ther.*, **9**, 31-48.
 97. Kirova, Y. I., Germanova, E. L., and Lukyanova, L. D. (2013) Phenotypic features of the dynamics of HIF-1 α levels in rat neocortex in different hypoxia regimens, *Bull. Exp. Biol. Med.*, **154**, 718-722, doi: 10.1007/s10517-013-2038-z.
 98. Colgan, S. P., Furuta, G. T., and Taylor, C. T. (2020) Hypoxia and innate immunity: keeping up with the HIFsters, *Annu. Rev. Immunol.*, **26**, 341-363, doi: 10.1146/annurev-immunol-100819-121537.
 99. Zhong, H., De Marzo, A. M., Laughner, E., Lim, M., Hilton, D. A., et al. (1999) Overexpression of hypoxia-inducible factor 1 α in common human cancers and their metastases, *Cancer Res.*, **59**, 5830-5835.
 100. Talks, K. L., Turley, H., Gatter, K. C., Maxwell, P. H., Pugh, C. W., et al. (2000) The expression and distribution of the hypoxia-inducible factors HIF-1 α and HIF-2 α in normal human tissues, cancers, and tumor-associated macrophages, *Am. J. Pathol.*, **157**, 411-421.
 101. Flamme, I., Krieg, M., and Plate, K. H. (1998) Up-regulation of vascular endothelial growth factor in stromal cells of hemangioblastomas is correlated with up-regulation of the transcription factor HRF/HIF-2 α , *Am. J. Pathol.*, **153**, 25-29, doi: 10.1016/s0002-9440(10)65541-1.
 102. Krieg, M., Haas, R., Brauch, H., Acker, T., Flamme, I., and Plate, K. H. (2000) Up-regulation of hypoxia-inducible factors HIF-1 α and HIF-2 α under normoxic conditions in renal carcinoma cells by von Hippel-Lindau tumor suppressor gene loss of function, *Oncogene*, **19**, 5435-5443, doi: 10.1038/sj.onc.1203938.
 103. Giatromanolaki, A., Koukourakis, M. I., and Sivridis, E. (2001) 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*, **85**, 881-890, doi: 10.1054/bjoc.2001.2018.
 104. Wong, C. C., Zhang, H., Gilkes, D. M., Chen, J., Wei, H., et al. (2012) Inhibitors of hypoxia-inducible factor 1 block breast cancer metastatic niche formation and lung metastasis, *J. Mol. Med. (Berl)*, **90**, 803-815.
 105. Chen, W., He, D., Li, Z., Zhang, X., Pan, D., and Chen, G. (2015) Overexpression of vascular endothelial growth factor indicates poor outcomes of glioma: a systematic review and meta-analysis, *Int. J. Clin. Exp. Med.*, **15**, 8709-8719.
 106. Kaur, B., Khwaja, F. W., Severson, E. A., Matheny, S. L., Brat, D. J., and Van Meir, E. G. (2005) Hypoxia and the hypoxia-inducible-factor pathway in glioma growth and angiogenesis, *Neuro Oncol.*, **7**, 134-153, doi: 10.1215/S1152851704001115.
 107. Shen, C., Beroukhi, R., Schumacher, S. E., Zhou, J., Chang, M., and Signoretti, S. (2011) Genetic and functional studies implicate HIF1 α as a 14q kidney cancer suppressor gene, *Cancer Discov.*, **1**, 222-235.
 108. Birner, P., Schindl, M., Obermair, A., Breitenecker, G., and Oberhuber, G. (2001) Expression of hypoxia-inducible factor 1 α in epithelial ovarian tumors: its impact on prognosis and on response to chemotherapy, *Clin. Cancer Res.*, **7**, 1661-1668.
 109. Koukourakis, M. I., Giatromanolaki, A., Skarlatos, J., Corti, L., Blandamura, S., et al. (2001) Hypoxia inducible factor (HIF-1 α and HIF-2 α) expression in early esophageal cancer and response to photodynamic therapy and radiotherapy, *Cancer Res.*, **61**, 1830-1832.
 110. Mazumdar, J., Hickey, M. M., Pant, D. K., Durham, A. C., Sweet-Cordero, A., et al. (2010) HIF-2 α deletion promotes Kras-driven lung tumor development, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 14182-14187.
 111. Triner, D., and Shah, Y. M. (2016) Hypoxia-inducible factors: a central link between inflammation and cancer, *J. Clin. Invest.*, **126**, 3689-3698, doi: 10.1172/JCI84430.
 112. Wenwu, L., Xuejun, S., Hengyi, T., and Kan, L. (2013) Hyperbaric oxygen and cancer: more complex than we expected, *Target. Oncol.*, **8**, 79-81.
 113. Mallory, M., Gogineni, E., and Jones, G. C. (2015) Therapeutic hyperthermia: the old, the new, and the upcoming, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, **97**, 56-64, doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.08.003.
 114. Fallah, J., and Rini, B. I. (2019) HIF inhibitors: status of current clinical development, *Curr. Oncol. Rep.*, **21**, 6, doi: 10.1007/s11912-019-0752-z.
 115. Greenberger, L. M., Horak, I. D., Filpula, D., Sapra, P., Westergaard, M., et al. (2008) A RNA antagonist of hypoxia-inducible factor-1 alpha, EZN-2968, inhibits tumor cell growth, *Mol. Cancer Ther.*, **7**, 3598-3608.
 116. Lee, K., and Kim, H. M. (2011) A novel approach to cancer therapy using PX-478 as a HIF-1 α inhibitor, *Arch. Pharm. Res.*, **34**, 1583-1585.
 117. Terzuoli, E., Puppo, M., Rapisarda, A., Uranchimeg, B., Cao, L., et al. (2010) Aminoflavone, a ligand of the aryl hydrocarbon receptor, inhibits HIF-1 α expression in an AhR-independent fashion, *Cancer Res.*, **70**, 6837-6848.
 118. Coltella, N., Valsecchi, R., Ponente, M., Ponzoni, M., and Bernardi, R. (2015) Synergistic leukemia eradication by combined treatment with retinoic acid and HIF inhibition

- by EZN-2208 (PEG-SN38) in preclinical models of PML-RAR α and PLZF-RAR α -driven leukemia, *Clin. Cancer Res.*, **21**, 3685-3694.
119. Rapisarda, A., Zalek, J., Hollingshead, M., Braunschweig, T., Uranchimeg, B., et al. (2004) Schedule-dependent inhibition of hypoxia-inducible factor-1 α protein accumulation, angiogenesis, and tumor growth by topotecan in U251-HRE glioblastoma xenografts, *Cancer Res.*, **64**, 6845-6848.
 120. Zhang, H., Qian, D. Z., Tan, Y. S., Lee, K., Gao, P., et al. (2008) Digoxin and other cardiac glycosides inhibit HIF-1 α synthesis and block tumor growth, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 19579-19586.
 121. Ning, X., Wang, Y., Yan, W., Li, G., and Sang, N. (2018) Chitin synthesis inhibitors promote liver cancer cell metastasis via interfering with hypoxia-inducible factor 1 α , *Chemosphere*, **206**, 231-237, doi: 10.1016/j.chemosphere.2018.05.014.
 122. Mabeesh, N. J., Escuin, D., LaVallee, T. M., Pribluda, V. S., Swartz, G. M., et al. (2003) 2ME2 inhibits tumor growth and angiogenesis by disrupting microtubules and dysregulating HIF, *Cancer Cell*, **3**, 363-375.
 123. Alqawi, O., Moghaddas, M., and Singh, G. (2006) Effects of geldanamycin on HIF-1 α mediated angiogenesis and invasion in prostate cancer cells, *Prostate Cancer Prostatic Dis.*, **9**, 126-135, doi: 10.1038/sj.pcan.4500852.
 124. Xiang, L., Gilkes, D. M., Chaturvedi, P., Luo, W., Hu, H., et al. (2014) Ganetespib blocks HIF-1 activity and inhibits tumor growth, vascularization, stem cell maintenance, invasion, and metastasis in orthotopic mouse models of triple-negative breast cancer, *J. Mol. Med.*, **92**, 151-164.
 125. Bailey, C. M., Liu, Y., Peng, G., Zhang, H., He, M., et al. (2020) Liposomal formulation of HIF-1 α inhibitor echinomycin eliminates established metastases of triple-negative breast cancer, *Nanomedicine*, **29**, 102278, doi: 10.1016/j.nano.2020.102278.
 126. Новиков В. Е., Левченкова О. С. (2013) Гипоксией индуцированный фактор (HIF-1 α) как мишень фармакологического воздействия, *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*, **11**, 8-16.
 127. Sen Banerjee, S., Thirunavukkarasu, M., Tipu Rishi, M., et al. (2012) HIF-prolyl hydroxylases and cardiovascular diseases, *Toxicol. Mech. Methods*, **22**, 347-358.
 128. Souza, E., Cho, K. H., Harris, S. T., Flindt, N. R., Watt, R. K., and Pai, A. B. (2020) Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors: a paradigm shift for treatment of anemia in chronic kidney disease? *Expert. Opin. Investig. Drugs*, **29**, 831-844, doi: 10.1080/13543784.2020.1777276.
 129. Cummins, E. P., Seeballuck, F., Keely, S. J., Mangun, N. E., Callanan, J. J., et al. (2008) The hydroxylase inhibitor dimethylxalylglycine is protective in a murine model of colitis, *Gastroenterology*, **134**, 156-165.
 130. Каркищенко Н. Н. (2017) *Биомедицинское (доклиническое) изучение антигипоксической активности лекарственных средств. Методические рекомендации*, ФМБА России, Москва, с. 98.
 131. Fu, Z., Mowday, A. M., Smaill, J. B., Hermans, I. F., and Patterson, A. V. (2021) Tumour hypoxia-mediated immunosuppression: mechanisms and therapeutic approaches to improve cancer immunotherapy, *Cells*, **10**, 1006, doi: 10.3390/cells10051006.
 132. Fracasso, P. M., and Sartorelli, A. C. (1986) Cytotoxicity and DNA lesions produced by mitomycin C and porfirimycin in hypoxic and aerobic EMT6 and Chinese hamster ovary cells, *Cancer Res.*, **46**, 3939-3944, doi: 10.1016/0304-3835(86)90123-0.
 133. Baran, N., and Konopleva, M. (2017) Molecular pathways: hypoxia-activated prodrugs in cancer therapy, *Clin. Cancer Res.*, **23**, 2382-2390.
 134. Spiegelberg, L., Houben, R., Niemans, R., de Ruysscher, D., Yaromina, A., et al. (2019) Hypoxia-activated prodrugs and (lack of) clinical progress: the need for hypoxia-based biomarker patient selection in phase III clinical trials, *Clin. Transl. Radiat. Oncol.*, **18**, 62-69, doi: 10.1016/j.ctro.2019.01.005.
 135. Li, Y., Zhao, L., and Li, X.-F. (2021) The hypoxia-activated prodrug TH-302: exploiting hypoxia in cancer therapy, *Front. Pharmacol.*, **12**, 636892, doi: 10.3389/fphar.2021.636892.
 136. Milosevic, M., Fyles, A., Hedley, D., and Hill, R. (2004) The human tumor microenvironment: invasive (needle) measurement of oxygen and interstitial fluid pressure, *Semin. Radiat. Oncol.*, **14**, 249-258.
 137. O'Connor, J. P., Boulton, J. K., Jamin, Y., Babur, M., Finegan, K. G., et al. (2016) Oxygen-enhanced MRI accurately identifies, quantifies, and maps tumor hypoxia in preclinical cancer models, *Cancer Res.*, **76**, 787-795.
 138. Samanta, D., Gilkes, D. M., Chaturvedi, P., Xiang, L., and Semenza, G. L. (2014) Hypoxia-inducible factors are required for chemotherapy resistance of breast cancer stem cells, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, E5429-5438.
 139. Flamant, L., Notte, A., Ninane, N., Raes, M., and Michiels, C. (2010) Anti-apoptotic role of HIF-1 and AP-1 in paclitaxel exposed breast cancer cells under hypoxia, *Mol. Cancer*, **9**, 191.
 140. Graham, K., and Unger, E. (2018) Overcoming tumor hypoxia as a barrier to radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy in cancer treatment, *Int. J. Nanomed.*, **13**, 6049.
 141. Fu, Z., Chen, D., Cheng, H., and Wang, F. (2015) Hypoxia-inducible factor-1 protects cervical carcinoma cells from apoptosis induced by radiation via modulation of vascular endothelial growth factor and p53 under hypoxia, *Med. Sci. Monit.*, **21**, 318-325.
 142. Peng, C., Liu, G., Huang, K., Zheng, Q., Li, Y., and Yu, C. (2018) Hypoxia-induced upregulation of HE4 is responsible for resistance to radiation therapy of gastric cancer, *Mol. Ther. Oncolytics*, **12**, 49-55.
 143. Hassouna, I., Sperling, S., Kim, E., Schulz-Schaeffer, W., Rave-Fränk, M., et al. (2008) Erythropoietin augments survival of glioma cells after radiation and temozolomide, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **72**, 927-934.
 144. Milne, A. N., Carneiro, F., O'Morain, C., and Offerhaus, G. J. A. (2009) Nature meets nurture: molecular genetics of gastric cancer, *Hum. Genet.*, **126**, 615-628.
 145. Perera, F. P. (1997) Environment and cancer: who are susceptible? *Science*, **278**, 1068-1073.
 146. Brooks, J. T., Elvidge, G. P., Glenny, L., Gleadle, J. M., Liu, C., et al. (2008) Variations within oxygen-regulated gene expression in humans, *J. Appl. Physiol.*, **106**, 212-220, doi: 10.1152/jappphysiol.90578.2008.
 147. Van Patot, M. C., and Gassmann, M. (2011) Hypoxia: adapting to high altitude by mutating EPAS-1, the gene encoding HIF-2 α , *High Alt. Med. Biol.*, **12**, 157-167, doi: 10.1089/ham.2010.1099.
 148. Li, D., Liu, J., Zhang, W., Ren, J., Yan, L., and Liu, H. (2013) Association between HIF1A P582S and A588T polymorphisms and the risk of urinary cancers: a meta-analysis, *PLoS One*, **8**, e63445.
 149. Li, H., He, T., Yong, J. Z., Fang, D., Liu, J., et al. (2019) HIF-1 α Rs11549465 C>T Polymorphism contributes to increased cancer susceptibility: evidence from 49 studies, *J. Cancer*, **10**, 5955-5963, doi: 10.7150/jca.35716.
 150. Jain, K., Suryakumar, G., Prasad, R., and Ganju, L. (2013) Upregulation of cytoprotective defense mechanisms and hypoxia-responsive proteins imparts tolerance to acute hypobaric hypoxia, *High Alt. Med. Biol.*, **14**, 65-77, doi: 10.1089/ham.2012.1064.
 151. Dzhaliilova, D. S., Kosyeva, A. M., Diatroptov, M. E., Ponomarenko, E. A., Tsvetkov, I. S., et al. (2019)

- Dependence of the severity of the systemic inflammatory response on resistance to hypoxia in male Wistar rats, *J. Inflamm. Res.*, **12**, 73–86, doi: 10.2147/JIR.S194581.
152. Belosludtsev, K. N., Dubinin, M. V., Talanov, E. Y., Starinets, V. S., Tenkov, K. S., et al. (2020) Transport of Ca²⁺ and Ca²⁺-dependent permeability transition in the liver and heart mitochondria of rats with different tolerance to acute hypoxia, *Biomolecules*, **10**, 114, doi: 10.3390/biom10010114.
 153. Dzhaliilova, D., and Makarova, O. (2020) Differences in tolerance to hypoxia: physiological, biochemical, and molecular-biological characteristics, *Biomedicines*, **8**, 428, doi: 10.3390/biomedicines8100428.
 154. Glazachev, O. S., Geppe, N. A., Timofeev, Yu. S., Samartseva, V. G., Dudnik, E. N., et al. (2020) Indicators of individual hypoxia resistance – a way to optimize hypoxic training for children, *Ros. Vestn. Perinatol. Pediatr.*, **65**, 78–84, doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-78-84.
 155. Lu, H., Wang, R., Li, W., Xie, H., Wang, C., et al. (2016) Plasma cytokine profiling to predict susceptibility to acute mountain sickness, *Eur. Cytokine Netw.*, **27**, 90–96, doi: 10.1684/ecn.2016.0383.
 156. Soree, P., Gupta, R. K., Singh, K., Desiraju, K., Agrawal, A., et al. (2016) Raised HIF1 α during normoxia in high altitude pulmonary edema susceptible non-mountaineers, *Sci. Rep.*, **6**, 26468, doi: 10.1038/srep26468.
 157. Sinha, S., Ray, U. S., Tomar, O. S., and Singh, S. N. (2009) Different adaptation patterns of antioxidant system in natives and so-journers at high altitude, *Respir. Physiol. Neurobiol.*, **167**, 255–260.
 158. Dzhaliilova, D. S., Diatroptov, M. E., Tsvetkov, I. S., Makarova, O. V., and Kuznetsov, S. L. (2018) Expression of Hif-1 α , NF- κ B, and Vegf genes in the liver and blood serum levels of HIF-1 α , erythropoietin, VEGF, TGF- β , 8-isoprostane, and corticosterone in Wistar rats with high and low resistance to hypoxia, *Bull. Exp. Biol. Med.*, **165**, 781–785, doi: 10.1007/s10517-018-4264-x.
 159. Hsieh, C. H., Lee, C. H., Liang, J. A., Yu, C. Y., and Shyu, W. C. (2010) Cycling hypoxia increases U87 glioma cell radioresistance via ROS induced higher and long-term HIF-1 signal transduction activity, *Oncol. Rep.*, **24**, 1629–1636.
 160. Джалилова Д. Ш., Полякова М. А., Диатроптов М. Е., Золотова Н. А., Макарова О. В. (2018) Морфологические изменения толстой кишки и состав лимфоцитов периферической крови при остром колите у мышей с разной устойчивостью к гипоксии, *Молекулярная медицина*, **6**, 46–50, doi: 10.29296/24999490-2018-06-08.
 161. Джалилова Д. Ш., Золотова Н. А., Полякова М. А., Диатроптов М. Е., Добрынина М. Т., Макарова О. В. (2018) Морфологические особенности воспалительного процесса и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови при хроническом колите у мышей с разной устойчивостью к гипоксии, *Клиническая и экспериментальная морфология*, **4**, 13–19, doi: 10.31088/2226-5988-2018-28-4-13-20.
 162. Fridman, I. A., Ponomarenko, E. A., Makarova, O. V., Postovalova, E. A., Zolotova, N. A., et al. (2020) Morphological characteristic of melanoma B16 progression in C57BL/6 mice with high and low resistance to hypoxia, *Bull. Exp. Biol. Med.*, **168**, 390–394, doi: 10.1007/s10517-020-04716-w.
 163. Giatromanolaki, A., Sivridis, E., Kouskoukis, C., Gatter, K. C., Harris, A. L., and Koukourakis, M. I. (2003) Hypoxia-inducible factors 1 α and 2 α are related to vascular endothelial growth factor expression and a poorer prognosis in nodular malignant melanomas of the skin, *Melanoma Res.*, **13**, 493–501, doi: 10.1097/00008390-200310000-00008.
 164. Valencak, J., Kittler, H., Schmid, K., Schreiber, M., Raderer, M., and Gonzalez-Inchaurrea, M. (2009) Prognostic relevance of hypoxia inducible factor-1 α expression in patients with melanoma, *Clin. Exp. Dermatol.*, **34**, e962–e964, doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03706.x.
 165. Park, T. J., Reznick, J., Peterson, B. L., Blass, G., Omerbašić, D., et al. (2017) Fructose-driven glycolysis supports anoxia resistance in the naked mole-rat, *Science*, **21**, 307–311, doi: 10.1126/science.aab3896.
 166. Delaney, M. A., Ward, J. M., Walsh, T. F., Chinnadurai, S. K., Kerns, K., et al. (2016) Initial case reports of cancer in naked mole-rats (*Heterocephalus glaber*), *Vet. Pathol.*, **53**, 691–696.
 167. Xiao, B., Wang, S., Yang, G., Sun, X., Zhao, S., et al. (2017) HIF-1 α contributes to hypoxia adaptation of the naked mole rat, *Oncotarget*, **8**, 109941–109951, doi: 10.18632/oncotarget.22767.
 168. Augustin, L. S., Kendall, C. W., Jenkins, D. J., Willett, W. C., Astrup, A., et al. (2015) Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC), *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, **25**, 795–815.
 169. Duan, W., Shen, X., Lei, J., Xu, Q., Yu, Y., et al. (2014) Hyperglycemia, a neglected factor during cancer progression, *Biomed Res. Int.*, **2014**, 461917.
 170. Chen, J. (2011) Multiple signal pathways in obesity-associated cancer, *Obes. Rev.*, **12**, 1063–1070.
 171. Ranhotra, H. S., and Sharma, R. (2010) Moderately high altitude habitation modulates lipid profile and alkaline phosphatase activity in aged Khasis of Meghalaya, *IJCB*, **25**, 51–56.
 172. Weinberg, C. R., Brown, K. G., and Hoel, D. G. (1987) Altitude, radiation, and mortality from cancer and heart disease, *Radiat. Res.*, **112**, 381–390.
 173. Hart, J. (2013) Land elevation and cancer mortality in US. Cities and counties using median elevations derived from geographic information systems, *Dose Response*, **11**, 41–48.
 174. Simeonov, K. P., and Himmelstein, D. S. (2015) Lung cancer incidence decreases with elevation: evidence for oxygen as an inhaled carcinogen, *PeerJ.*, **3**, e705, doi: 10.7717/peerj.705.
 175. Amsel, J., Waterbor, J. W., Oler, J., Rosenwaike, I., and Marshall, K. (1982) Relationship of site-specific cancer mortality rates to altitude, *Carcinogenesis*, **3**, 461–465.
 176. Aceituno-Madera, P., Buendia-Eisman, A., Olmo, F. J., Jimenez-Moleon, J. J., and Serrano-Ortega, S. (2011) Melanoma, altitude, and UV-B radiation, *Actas Dermosifiliogr.*, **102**, 199–205.
 177. Astrom, K., Cohen, J. E., Willett-Brozick, J. E., Aston, C. E., and Baysal, B. E. (2003) Altitude is a phenotypic modifier in hereditary paraganglioma type 1: evidence for an oxygen-sensing defect, *Hum. Genet.*, **113**, 228–237.
 178. Torres, J., Correa, P., Ferreccio, C., Hernandez-Suarez, G., and Herrero, R. (2013) Gastric cancer incidence and mortality is associated with altitude in the mountainous regions of Pacific Latin America, *Cancer Causes Control*, **24**, 249–256.
 179. Garrido, D. I., and Garrido, S. M. (2018) Cancer risk associated with living at high altitude in Ecuadorian population from 2005 to 2014, *Clujul Med.*, **91**, 188–196.
 180. Kabuto, M., Imai, H., Yonezawa, C., Neriishi, K., Akiba, S., et al. (1994) Prediagnostic serum selenium and zinc levels and subsequent risk of lung and stomach cancer in Japan, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **3**, 465–469.
 181. Bikle, D. D. (2016) Extraskeletal actions of vitamin D, *Ann. NY Acad. Sci.*, **1376**, 29–52, doi: 10.1111/nyas.13219.
 182. Merrill, R. M., and Frutos, A. M. (2020) Ecological evidence for lower risk of lymphoma with greater exposure to sunlight and higher altitude, *High Alt. Med. Biol.*, **21**, 37–44, doi: 10.1089/ham.2019.0054.

HIF-DEPENDENT MECHANISMS OF RELATIONSHIP OF HYPOXIA TOLERANCE AND TUMOR DEVELOPMENT

Review

D. Sh. Dzhililova* and O. V. Makarova

*Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Human Morphology",
117418 Moscow, Russia; E-mail: juliajal93@mail.ru*

Oxygen deficiency is one of the key pathogenetic factors determining development and severity of many diseases, including inflammatory, infectious diseases, and cancer. Lack of oxygen activates the signaling pathway of the hypoxia-inducible transcription factor HIF in cells that has three isoforms, HIF-1, HIF-2, HIF-3, regulating expression of several thousand genes. Throughout tumor progression, HIF activation stimulates angiogenesis, promotes changes in cell metabolism, adhesion, invasiveness, and ability to metastasize. HIF isoforms can play opposite roles in the development of inflammatory and neoplastic processes. Humans and laboratory animals differ both in tolerance to hypoxia and in the levels of expression of HIF and HIF-dependent genes, which may lead to predisposition to the development of certain oncological disorders. In particular, the ratio of different histogenetic types of tumors may vary among people living in the mountains and at the sea level. However, despite the key role of hypoxia at almost all stages of tumor development, basal tolerance to oxygen deficiency is not considered as a factor of predisposition to the tumor growth initiation. In literature, there are many works characterizing the level of local hypoxia in various tumors, and suggesting fundamental approaches to its mitigation by HIF inhibition. HIF inhibitors, as a rule, have a systemic effect on the organism, however, basal tolerance of an organism to hypoxia as well as the level of HIF expression are not taken into account in the process of their use. The review summarizes the literature data on different HIF isoforms and their role in tumor progression, with extrapolation to organisms with high and low tolerance to hypoxia, as well as on the prevalence of various types of tumors in the populations living at high altitudes.

Keywords: hypoxia tolerance, high altitude, tumor progression, HIF, angiogenesis