

Для цитирования: Сеньчукова М.А., Макарова Е.В., Калинин Е.А., Ткачев В.В., Зубарева Е.Ю. Современные представления о роли гипоксии в развитии радиорезистентности злокачественных опухолей. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(6): 141–147. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-6-141-147.

For citation: Senchukova M.A., Makarova E.V., Kalinin E.A., Tkachev V.V., Zubareva E.Yu. Modern concepts on the role of hypoxia in the development of tumor radioresistance. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(6): 141–147. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-6-141-147.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ГИПОКСИИ В РАЗВИТИИ РАДИОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

**М.А. Сеньчукова^{1,2}, Е.В. Макарова^{1,2}, Е.А. Калинин²,
В.В. Ткачев², Е.Ю. Зубарева^{1,2}**

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет», г. Оренбург, Россия¹
Россия, 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: malena2419@yandex.ru¹

ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», г. Оренбург, Россия²
Россия, 460021, г. Оренбург, пр. Гагарина, 11²

Аннотация

Цель исследования – систематизировать и обобщить современные представления о роли гипоксии в развитии радиорезистентности злокачественных опухолей. **Материал и методы.** Для поиска научных источников использовались базы PubMed, eLibrary.Ru и Springer. Проведен анализ публикаций с 1953 по 2020 г., 57 из которых были использованы для написания данного обзора. **Результаты.** Лучевая терапия является одним из важнейших методов лечения злокачественных новообразований. Основной причиной неудовлетворительных результатов лечения пациентов, перенесших лучевую терапию, является развитие рецидива заболевания на фоне радиорезистентности опухолевых клеток. Механизмы радиорезистентности рака очень сложны и зависят от многих факторов, из которых гипоксия является наиболее важным. Под влиянием гипоксии происходит активация механизмов ангиогенеза, эпителиально-мезенхимальной трансформации, формируется пул раковых стволовых клеток, отличающихся химио- и радиорезистентностью. В свою очередь, выраженность гипоксии во многом зависит от особенностей кровоснабжения опухоли. При этом не только количество, но и качественные характеристики сосудов могут влиять на развитие тканевой гипоксии в опухоли. **Заключение.** Таким образом, комплексная оценка выраженности гипоксии, особенностей ангиогенеза и эпителиально-мезенхимальной трансформации может способствовать лучшему пониманию механизмов развития радиорезистентности злокачественных новообразований.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, лучевая терапия, радиорезистентность, гипоксия, эпителиально-мезенхимальная трансформация, ангиогенез.

MODERN CONCEPTS ON THE ROLE OF HYPOXIA IN THE DEVELOPMENT OF TUMOR RADIRESISTANCE

**M.A. Senchukova^{1,2}, E.V. Makarova^{1,2}, E.A. Kalinin²,
V.V. Tkachev², E.Yu. Zubareva^{1,2}**

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia¹
6, Sovetskaya Street, 460000, Orenburg, Russia. E-mail: malena2419@yandex.ru¹
Orenburg Regional Oncology Clinic, Orenburg, Russia²
11, Gagarina Street, 460021, Orenburg, Russia²

Abstract

The purpose of the study was to systematize and summarize modern ideas about the role of hypoxia in the development of tumor radioresistance. **Material and Methods.** PubMed, eLibrary and Springer databases were used to identify reviews published from 1953 to 2020, of which 57 were selected to write our review. **Results.** Radiation therapy is one of the most important components in cancer treatment. The major drawback of radiation therapy is the development of radiation resistance in cancerous cells and secondary malignancies. The mechanisms of cancer radioresistance are very complicated and affected by many factors, of which hypoxia is the most important. Hypoxia is able to activate the mechanisms of angiogenesis, epithelial-mesenchymal transformation and contribute to the formation of the pool of cancer stem cell, which are characterized by chemo- and radioresistance. In turn, the severity of hypoxia largely depends on tumor blood flow. Moreover, not only the quantitative but also the qualitative characteristics of blood vessels can affect the development of tissue hypoxia in the tumor. **Conclusion.** A comprehensive assessment of the severity of hypoxia, as well as characteristics of angiogenesis and EMT can contribute to a better understanding of the mechanisms of development of cancer radioresistance.

Key words: malignant tumors, radiation therapy, radioresistance, hypoxia, epithelial-mesenchymal transformation, angiogenesis.

Более половины пациентов со злокачественными новообразованиями получают лучевую терапию (ЛТ) в монорежиме, в сочетании с хирургическим вмешательством и/или химиотерапией. Облучение и химиотерапия широко используются как один из этапов комбинированного лечения, а также как методы паллиативной терапии при первично неоперабельных или диссеминированных злокачественных новообразованиях (ЗНО) [1–3]. При ряде локализаций ЛТ, не уступая хирургическому методу в эффективности, является более функциональным и косметически щадящим методом.

Установлено, что эффективность ЛТ непосредственно связана с радиочувствительностью опухоли. Термин «радиочувствительность» означает относительную восприимчивость клеток к необратимым повреждениям, индуцированным ЛТ, таким как хромосомная нестабильность и гибель клеток [4]. При этом важно понимать, что эффективность ЛТ определяется не только степенью повреждения опухолевых клеток, но и активацией под влиянием облучения иммунного ответа, получившего название «вакцинация *in situ*» [5]. Вызывая повреждение опухолевых клеток, ЛТ приводит к высвобождению и презентации антигенов, примирению и активации Т-лимфоцитов, рекрутированию и накоплению Т-клеток в опухоли, распознаванию и уничтожению опухолевых клеток Т-лимфоцитами [6].

Следует отметить, что радиочувствительность опухоли зависит от многих факторов, таких как фаза клеточного цикла, кислородное насыщение клетки, ее способность к восстановлению, гистогенез и степень дифференцировки опухоли, ее размер, особенности метаболизма, а также экспрессия генов, регулирующих митохондриальные функции, аутофагию и лизосомальную деградацию [7, 8]. В настоящее время определен ряд маркеров, которые могут быть использованы для оценки чувствительности опухоли к проводимой ЛТ [9].

К таким маркерам можно отнести наличие аберрации p53 [10], уровни галектин-1 [11], кавеолин 1 [12], P16, PD-L1, сурвивин и с-Met [13] и другие. Однако следует отметить, что в настоящее время в клинической практике ЛТ назначается с учетом гистологии, стадии заболевания и локализации процесса. При этом у части пациентов ЛТ оказывается не только неэффективной, но и приводит к развитию тяжелых постлучевых осложнений [14]. Все вышесказанное свидетельствует об актуальности исследований, направленных на поиск индивидуальных предикторов ответа опухоли на проводимое лечение и изучение механизмов радиорезистентности, что позволило бы избегать назначения неэффективных схем, корректировать индивидуальные планы терапии пациентов и тем самым способствовать улучшению результатов лечения.

Согласно современным представлениям, одним из ключевых факторов, связанных с формированием радиорезистентности ЗНО, является гипоксия [15, 16]. Установлено, что реакция опухолевых клеток на ЛТ в условиях нормоксии и гипоксии различна. При нормоксии кислород реагирует со свободными радикалами, образовавшимися под влиянием ЛТ, с формированием новых радикальных групп, которые усиливают лучевые повреждения. Однако в условиях гипоксии радиационные повреждения ДНК быстро восстанавливаются за счет сульфидрильных групп, что предупреждает гибель опухолевых клеток [17]. Более того, образование под влиянием гипоксии активных форм кислорода повышает активность пути синтеза серина и путей пентозофосфата и запускает по механизму обратной связи выработку антиоксидантов, которые их нейтрализуют, усиливая радиорезистентность [18, 19].

Установлено, что развитие химио- и радиорезистентности под влиянием гипоксии опосредуется через следующие механизмы:

– индукцию остановки клеточного цикла в фазе покоя, что защищает клетки от внешнего стресса [20, 21];

– ингибирование апоптоза и старения клеток. В опухолевых клетках гипоксия увеличивает экспрессию изоформы гексокиназы 2, которая транслоцируется в митохондрии, способствуя производству глюкозо-6-фосфата для гликолиза и предотвращению высвобождения цитохрома С из митохондрий, тем самым ингибируя апоптоз [22];

– активацию аутофагии и митохондриальной активности [20, 21];

– индукцию механизмов иммунологической толерантности, способствующей выживанию опухолевых клеток после ЛТ [23, 24].

Так, гипоксия ингибирует пролиферацию, дифференцировку и созревание дендритных клеток и цитотоксичных натуральных киллеров (NK-клеток), участвующих в противоопухолевом иммунном ответе, нарушает презентацию антигена и рецепторную передачу сигналов Т-клеток [25], подавляет экспрессию молекул гистосовместимости 1-го класса [26], активирует программный рецептор смерти-1 (PD-1) и его лиганд (PDL-1) [27], способствует рекрутированию Tregs и M2 макрофагов в опухоль [28], индуцирует выработку иммуносупрессивных цитокинов IL-10 и TGF- β [23, 29]. Кроме того, аномальные сосуды и повышенное интерстициальное давление блокируют инфильтрацию опухоли CD8+T-лимфоцитами, что также способствует выживанию опухолевых клеток после ЛТ [5].

Определение выраженности тканевой гипоксии имеет значение для прогноза эффективности проводимой ЛТ. Первые попытки ее определения были связаны с оценкой кровоснабжения опухоли. Для этих целей определяли плотность сосудов в опухоли, расстояние от опухолевых клеток до ближайшего кровеносного сосуда, исследовали насыщение крови оксигемоглобином. Позднее были разработаны методы оценки кровоснабжения опухоли с использованием МРТ, КТ или позитронно-эмиссионной томографии [15, 30], определения уровня гипоксии в тканях с помощью фосфоресцентного нанозонда [31]. Учитывая, что гипоксия усиливает экспрессию ряда генов/белков, их определение также используют для оценки выраженности тканевой гипоксии. К наиболее значимым эндогенным маркерам гипоксии относят индуцируемый гипоксией фактор-1 (HIF-1), карбоангидразу IX, транспортеры глюкозы GLUT-1 и GLUT-3, остеопонтин и др. [15, 32].

Как было отмечено выше, одним из ключевых транскрипционных факторов, отвечающих за регуляцию экспрессии генов при гипоксии и ишемии, является индуцируемый гипоксией фактор-1 (HIF-1). Этот белок состоит из 2 субъединиц: альфа и бета. Экспрессия HIF-1 α регулируется уровнем

кислорода в тканях, HIF-1 β – экспрессируется постоянно. При нормальной концентрации кислорода субъединица HIF-1 α подвергается протеасомной деградации, тогда как при гипоксии остается стабильной и накапливается [33]. Повышение уровня экспрессии HIF-1 α приводит к метаболическому перепрограммированию опухолевых клеток, к появлению у них способности избегать гипоксические состояния, т. е. к инвазии и метастазированию, а также к способности улучшить доступность кислорода, т. е. к ангиогенезу и неоваскуляризации [33, 34]. В частности, установлено, что HIF-1 α активирует экспрессию целого ряда кислородчувствительных генов, участвующих в регуляции ангиогенеза, эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) и иммунологической толерантности [22, 35], а также генов, отвечающих за пролиферацию, выживание и миграцию опухолевых клеток [36–38]. Однако важно отметить, что уровень HIF- α может повышаться не только при гипоксии, но и в ответ на повышение уровня цитокинов, липополисахаридов и факторов роста, опосредованное путями PI3K/AKT/mTOR, MAPK, NF κ B и оксида азота [20].

Один из механизмов, связанных с развитием радиорезистентности в условиях гипоксии, обусловлен тем, что при гипоксии опухолевые клетки начинают экспрессировать маркеры ЭМТ (Snail, E-кадгерин и Виментин) и демонстрируют характеристики, подобные раковым стволовым клеткам [39, 40]. Последние представляют основной пул химио- и радиорезистентных клеток, и их высокий уровень в опухоли ассоциирован с неблагоприятным исходом лечения [41]. Показано, что под воздействием ЛТ популяция стволовых раковых клеток может резко возрастать, и, вероятнее всего, именно эта популяция клеток обеспечивает не только радиорезистентность опухоли, но и высокий риск рецидива заболевания [40, 42].

В прогнозе эффективности ЛТ важно учитывать тот факт, что радиорезистентность может формироваться в процессе облучения. В связи с этим различают первичную и вторичную радиорезистентность, которая формируется в ходе ЛТ в результате следующих процессов [23, 43]:

– в процессе ЛТ происходит повреждение эндотелиальных клеток, что приводит к формированию микротромбов, повышению сосудистой проницаемости и пропотеванию жидкости в межклеточное пространство; отек увеличивает внутритканевое давление и еще в большей степени усиливает гипоксию;

– гипоксия увеличивает выработку VEGF-A, способствуя образованию аномальных сосудов, также усиливающих гипоксию, которая, в свою очередь, приводит к гиперэкспрессии HIF-1 α и TGF- β , вызывающих активацию экспрессии PD-1 и PDL-1, рекрутирование миелоидных супрессорных клеток костного мозга (BMDC) и увеличение попу-

ляции Т-рег лимфоцитов, которые ассоциируются с развитием иммунологической толерантности, выживанием опухолевых клеток после ЛТ и рецидивом заболевания;

– повреждение эндотелиальных клеток также приводит к увеличению экспрессии молекул адгезии: молекул межклеточной адгезии 1-го типа (ICAM-1) и молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (VCAM-1), а также к повышению экспрессии и аффинности интегринов, которые являются их лигандами. Повышение экспрессии интегринов приводит к потере способности опухоль-ассоциированных фибробластов к инвазии за счет стабилизации фокальных контактов [44], а гиперэкспрессия HIF-1 α и TGF- β способствует развитию постлучевого фиброза за счет активации механизмов ЭМТ. Полагают, что опухоли с выраженной десмопластической реакцией благодаря интегрин-опосредованным взаимодействиям между раковыми клетками, стромальными клетками и окружающим экстрацеллюлярным матриксом являются по своей природе радиорезистентными и подавление лучевого фиброза может способствовать повышению радиочувствительности злокачественных новообразований.

Таким образом, ключевым фактором развития вторичной радиорезистентности также является гипоксия. Экспериментально показано, что острая гипоксия, развивающаяся при ЛТ крупными фракциями, вызывает формирование пула наиболее устойчивых опухолевых клеток, а большие промежутки времени между сеансами способствуют восстановлению опухолевых сосудов и предупреждают вторичную гибель клеток [45]. Предполагается, что решение данной проблемы лежит в плоскости подбора оптимального режима фракционирования дозы облучения [46].

При изучении причин опухолевой гипоксии важно учитывать два момента: основной, хотя и не

единственной причиной развития гипоксии является структурно-функциональная неполнота сосудов опухоли, приводящая к нарушению перфузии кислорода сквозь их стенку [47, 48]; сосуды в опухоли гетерогенны по своему происхождению, морфологии, степени зрелости и чувствительности к применению лекарственных препаратов [49–51]. Логично предположить, что качественные и количественные особенности сосудов могут непосредственным образом влиять на выраженность гипоксии опухоли и, следовательно, на ее химио- и радиорезистентность. Следует отметить, что актуальность комплексного изучения механизмов тканевой гипоксии и ангиогенеза при ЗНО обусловлена тем, что они могут являться важной мишенью в противоопухолевой терапии, в том числе и для преодоления химио- и радиорезистентности [52]. С этой целью активно исследуются препараты: нормализующие сосудистую сеть, например нацеленные на VEGF [15, 53, 54]; улучшающие доставку кислорода [55]; изменяющие передачу сигналов HIF-1 α , например ингибитор HIF-1 α акрифлавин [56]; нацеленные на интегрины и влияющие на выживание эндотелиальных клеток [57].

Таким образом, гипоксия опухоли является основным фактором, инициирующим механизмы ангиогенеза и ЭМТ, а также химио- и радиорезистентности. Выраженность гипоксии во многом зависит от особенностей кровоснабжения опухоли. Принимая во внимание тот факт, что сосуды в опухоли гетерогенны и отличаются по морфологии и функциональным характеристикам, исследования, направленные на комплексную оценку выраженности гипоксии, особенностей ангиогенеза и ЭМТ, представляются весьма актуальными. Полученные результаты позволят глубже понять механизмы радиорезистентности и разработать новые подходы не только к прогнозированию чувствительности опухоли к ЛТ, но и к индивидуализации лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Iyer N.G., Tan D.S., Tan V.K., Wang W., Hwang J., Tan N.C., Sivanandam R., Tan H.K., Lim W.T., Ang M.K., Wee J., Soo K.C., Tan E.H. Randomized trial comparing surgery and adjuvant radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in patients with advanced, nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 10-year update and subset analysis. *Cancer*. 2015 May 15; 121(10): 1599–607. doi: 10.1002/cncr.29251.
2. Roxburgh C.S., Weiser M.R. Selective use of radiation for locally advanced rectal cancer: one size does not fit all. *Minerva Chir*. 2018 Dec; 73(6): 592–600. doi: 10.23736/S0026-4733.18.07791-X.
3. Baskar R., Itahana K. Radiation therapy and cancer control in developing countries: Can we save more lives? *Int J Med Sci*. 2017 Jan 1; 14(1): 13–17. doi: 10.7150/ijms.17288.
4. Hekim N., Cetin Z., Nikitaki Z., Cort A., Saygili E.I. Radiation triggering immune response and inflammation. *Cancer Lett*. 2015 Nov 28; 368(2): 156–63. doi: 10.1016/j.canlet.2015.04.016.
5. Wennerberg E., Lhuillier C., Vanpouille-Box C., Pilones K.A., García-Martínez E., Rudqvist N.P., Formenti S.C., Demaria S. Barriers to Radiation-Induced In Situ Tumor Vaccination. *Front Immunol*. 2017 Mar 13; 8: 229. doi: 10.3389/fimmu.2017.00229.
6. Tsoutsou P.G., Zaman K., Martin Lluesma S., Cagnon L., Kandalaft L., Vozenin M.C. Emerging Opportunities of Radiotherapy Combined With Immunotherapy in the Era of Breast Cancer Heterogeneity. *Front Oncol*. 2018 Dec 12; 8: 609. doi: 10.3389/fonc.2018.00609.
7. Rachmadi L., Siregar N.C., Kanoko M., Andrijono A., Bardsono S., Suryandari D.A., Sekarutami S.M., Hernowo B.S. Role of Cancer Stem Cell, Apoptotic Factor, DNA Repair, and Telomerase Toward Radiation Therapy Response in Stage IIIB Cervical Cancer. *Oman Med J*. 2019; 34(3): 224–30. doi: 10.5001/omj.2019.43.
8. Tang L., Wei F., Wu Y., He Y., Shi L., Xiong F., Gong Z., Guo C., Li X., Deng H., Cao K., Zhou M., Xiang B., Li X., Li Y., Li G., Xiong W., Zeng Z. Role of metabolism in cancer cell radioresistance and radiosensitization methods. *J Exp Clin Cancer Res*. 2018 Apr 23; 37(1): 87. doi: 10.1186/s13046-018-0758-7.
9. Васильченко Н.Г., Кутлин Д.С., Тимошкина Н.Н., Потемкин Д.С., Полуэктов С.И., Гусарева М.А., Кошелева Н.Г., Солдатова К.И., Максимов А.Ю., Кум О.И., Сидоренко Ю.С. Современные схемы лучевой терапии и биомаркеры радиорезистентности опухолевых клеток прямой кишки. *Сибирский онкологический журнал*. 2019; 18(6): 105–113. [Vasilchenko N.G., Kutlin D.S., Timoshkina N.N., Potyomkin D.S., Poluektov S.I., Gusareva M.A., Kosheleva N.G., Soldatova K.I., Maksimov A.Y., Kit O.I., Sidorenko Yu.S. Modern radiotherapy regimens and biomarkers of radioresistant rectal tumor cells. *Siberian Journal of Oncology*. 2019; 18(6): 105–113. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-105-113.
10. Akiyama A., Minaguchi T., Fujieda K., Hosokawa Y., Nishida K., Shikama A., Tasaka N., Sakurai M., Ochi H., Sato T. Abnormal accumulation of p53 predicts radioresistance leading to poor survival in patients with endometrial carcinoma. *Oncol Lett*. 2019; 18(6): 5952–58. doi: 10.3892/ol.2019.10940.

11. Chou S.Y., Yen S.L., Huang C.C., Huang E.Y. Galectin-1 is a poor prognostic factor in patients with glioblastoma multiforme after radiotherapy. *BMC Cancer*. 2018 Jan 30; 18(1): 105. doi: 10.1186/s12885-018-4025-2.
12. Duregon E., Senetta R., Pittaro A., Verdun di Cantogno L., Stella G., De Blasi P., Zorzetto M., Mantovani C., Papotti M., Cassoni P. CAVEOLIN-1 expression in brain metastasis from lung cancer predicts worse outcome and radioresistance, irrespective of tumor histotype. *Oncotarget*. 2015 Oct 6; 6(30): 29626–36. doi: 10.18632/oncotarget.4988.
13. Fiedler M., Weber F., Hautmann M.G., Haubner F., Reichert T.E., Klingelhöffer C., Schreml S., Meier J.K., Hartmann A., Ettl T. Biological predictors of radiosensitivity in head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Oral Investig*. 2018 Jan; 22(1): 189–200. doi: 10.1007/s00784-017-2099-x.
14. Чернышова А.Л., Старцева Ж.А., Затолокина А.А. Оптимизация выбора адъювантной лучевой терапии у больных раком тела матки I стадии. Сибирский онкологический журнал. 2014; (6): 54–59. [Chernyshova A.L., Startseva Z.A., Zatolokina A.A. Optimization of the choice of adjuvant therapy in patients with uterine corpus cancer. Siberian Journal of Oncology. 2014; (6): 54–59. (in Russian)].
15. Horsman M.R., Overgaard J. The impact of hypoxia and its modification of the outcome of radiotherapy. *J Radiat Res*. 2016 Aug; 57 Suppl 1(Suppl 1): i90i98. doi: 10.1093/jrr/rw007.
16. Span P.N., Bussink J. The Role of Hypoxia and the Immune System in Tumor Radioresistance. *Cancers (Basel)*. 2019 Oct 14; 11(10): 1555. doi: 10.3390/cancers11101555.
17. Brown J.M., Wilson W.R. Exploiting tumour hypoxia in cancer treatment. *Nat Rev Cancer*. 2004 Jun; 4(6): 437–47. doi: 10.1038/nrc1367.
18. Eales K.L., Hollinshead K.E., Tennant D.A. Hypoxia and metabolic adaptation of cancer cells. *Oncogenesis*. 2016; 5(1): e190. doi: 10.1038/oncsis.2015.50.
19. Wang H., Jiang H., Van De Gucht M., De Ridder M. Hypoxic Radioresistance: Can ROS Be the Key to Overcome It? *Cancers (Basel)*. 2019 Jan 18; 11(1): 112. doi: 10.3390/cancers11010112.
20. Muz B., de la Puente P., Azab F., Azab A.K. The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy. *Hypoxia (Auckl)*. 2015 Dec 11; 3: 83–92. doi: 10.2147/HP.S93413.
21. Rohwer N., Cramer T. Hypoxia-mediated drug resistance: novel insights on the functional interaction of HIFs and cell death pathways. *Drug Resist Updat*. 2011 Jun; 14(3): 191–201. doi: 10.1016/j.drup.2011.03.001.
22. Fu Z., Chen D., Cheng H., Wang F. Hypoxia-inducible factor-1α protects cervical carcinoma cells from apoptosis induced by radiation via modulation of vascular endothelial growth factor and p53 under hypoxia. *Med Sci Monit*. 2015 Jan 27; 21: 318–25. doi: 10.12659/MSM.893265.
23. Ebner D.K., Tinganelli W., Helm A., Bisio A., Yamada S., Kamada T., Shimokawa T., Durante M. The Immunoregulatory Potential of Particle Radiation in Cancer Therapy. *Front Immunol*. 2017 Feb 6; 8: 99. doi: 10.3389/fimmu.2017.00099.
24. Menon H., Ramapriyan R., Cushman T.R., Verma V., Kim H.H., Schoenhals J.E., Atalar C., Selek U., Chun S.G., Chang J.Y., Barsoumian H.B., Nguyen Q.N., Altan M., Cortez M.A., Hahn S.M., Welsh J.W. Role of Radiation Therapy in Modulation of the Tumor Stroma and Microenvironment. *Front Immunol*. 2019 Feb 15; 10: 193. doi: 10.3389/fimmu.2019.00193.
25. Shevtsov M., Sato H., Multhoff G., Shibata A. Novel Approaches to Improve the Efficacy of Immuno-Radiotherapy. *Front Oncol*. 2019 Mar 19; 9: 156. doi: 10.3389/fonc.2019.00156.
26. Sethumadhavan S., Silva M., Philbrook P., Nguyen T., Hatfield S.M., Ohta A., Sitkovsky M.V. Hypoxia and hypoxia-inducible factor (HIF) downregulate antigen-presenting MHC class I molecules limiting tumor cell recognition by T cells. *PLoS One*. 2017; 12(11): e0187314. doi: 10.1371/journal.pone.0187314.
27. Noman M.Z., Hasmim M., Lequeux A., Xiao M., Duhem C., Chouaib S., Berchem G., Janji B. Improving Cancer Immunotherapy by Targeting the Hypoxic Tumor Microenvironment: New Opportunities and Challenges. *Cells*. 2019 Sep 14; 8(9): 1083. doi: 10.3390/cells8091083.
28. Smolarczyk R., Cichon T., Pilny E., Jarosz-Biej M., Poczkaj A., Kulach N., Szala S. Combination of anti-vascular agent DMXAA and HIF-1α inhibitor digoxin inhibits the growth of melanoma tumors. *Sci Rep*. 2018 May 9; 8(1): 7355. doi: 10.1038/s41598-018-25688-y.
29. Vanpouille-Box C., Diamond J.M., Pilones K.A., Zavadil J., Babb J.S., Formenti S.C., Barcellos-Hoff M.H., Demaria S. TGFβ1s is a Master Regulator of Radiation Therapy-Induced Antitumor Immunity. *Cancer Res*. 2015 Jun 1; 75(11): 2232–42. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3511.
30. Horsman M.R. Measurement of Tumor Oxygenation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Nov 1; 42 (4): 701–4. doi: 10.1016/s0360-3016(98)00332-0.
31. Cao X., Rao Allu S., Jiang S., Jia M., Gunn J.R., Yao C., LaRochelle E.P., Shell J.R., Bruza P., Gladstone D.J., Jarvis L.A., Tian J., Vinogradov S.A., Pogue B.W. Tissue pO2 distributions in xenograft tumors dynamically imaged by Cherenkov-excited phosphorescence during fractionated radiation therapy. *Nat Commun*. 2020 Jan 29; 11(1): 573. doi: 10.1038/s41467-020-14415-9.
32. Peerlings J., Van De Voorde L., Mitea C., Larue R., Yaromina A., Sandeleanu S., Spiegelberg L., Dubois L., Lambin P., Mottaghay F.M. Hypoxia and hypoxia response-associated molecular markers in esophageal cancer: A systematic review. *Methods*. 2017 Nov; 130: 51–62. doi: 10.1016/j.ymeth.2017.07.002.
33. Harada H. Hypoxia-inducible factor 1-mediated characteristic features of cancer cells for tumor radioresistance. *J Radiat Res*. 2016 Aug; 57 Suppl 1(Suppl 1): 99–105. doi: 10.1093/jrr/rw012.
34. Zeng L., Morinibu A., Kobayashi M., Zhu Y., Wang X., Goto Y., Yeom C.J., Zhao T., Hirota K., Shinomiya K., Itasaka S., Yoshimura M., Guo G., Hammond E.M., Hiraoka M., Harada H. Aberrant IDH3α Expression Promotes Malignant Tumor Growth by Inducing HIF-1-mediated Metabolic Reprogramming and Angiogenesis. *Oncogene*. 2015; 34(36): 4758–66. doi: 10.1038/onc.2014.411.
35. Yeo C.D., Kang N., Choi S.Y., Kim B.N., Park C.K., Kim J.W., Kim Y.K., Kim S.J. The role of hypoxia on the acquisition of epithelial-mesenchymal transition and cancer stemness: a possible link to epigenetic regulation. *Korean J Intern Med*. 2017 Jul; 32(4): 589–599. doi: 10.3904/kjim.2016.302.
36. Kukurina G.V., Kondakova I.V., Spirina L.V., Kolegová E.S., Shashova E.E., Cheremisina O.V., Novikov V.A., Choinzonov E.L. Expression of genes encoding cell motility proteins during progression of head and neck squamous cell carcinoma. *Bull Exp Biol Med*. 2018; 166(2): 250–252. doi: 10.1007/S10517-018-4325-1.
37. Liu Z.J., Semenza G.L., Zhang H.F. Hypoxia-inducible factor 1 and breast cancer metastasis. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2015 Jan; 16(1): 32–43. doi: 10.1631/jzus.B1400221.
38. Luo Y., Li M., Zuo X., Basourakos S.P., Zhang J., Zhao J., Han Y., Lin Y., Wang Y., Jiang Y., Lan L. Beatenin nuclear translocation induced by HIF1α overexpression leads to the radioresistance of prostate cancer. *Int J Oncol*. 2018 Jun; 52(6): 1827–1840. doi: 10.3892/ijo.2018.4368.
39. Koukourakis M., Kakouratos C., Kalamida D., Bampali Z., Mavropoulou S., Sivridis E., Giatromanolaki A. Hypoxia-inducible proteins HIF1α and lactate dehydrogenase LDH5, key markers of anaerobic metabolism, relate with stem cell markers and poor post-radiotherapy outcome in bladder cancer. *Int J Radiat Biol*. 2016 Jul; 92(7): 353–63. doi: 10.3109/09553002.2016.1162921.
40. Lee S.Y., Jeong E.K., Ju M.K., Jeon H.M., Kim M.Y., Kim C.H., Park H.G., Han S.I., Kang H.S. Induction of metastasis, cancer stem cell phenotype, and oncogenic metabolism in cancer cells by ionizing radiation. *Mol Cancer*. 2017 Jan 30; 16(1): 10. doi: 10.1186/s12943-016-0577-4.
41. Rycaj K., Tang D.G. Cancer stem cells and radioresistance. *International journal of radiation biology*. 2014; 90: 615–21. doi: 10.3109/09553002.2014.892227.
42. Gomez-Casal R., Bhattacharya C., Ganesh N., Bailey L., Basse P., Gibson M., Epperly M., Levina V. Non-small cell lung cancer cells survived ionizing radiation treatment display cancer stem cell and epithelial-mesenchymal transition phenotypes. *Mol Cancer*. 2013; 12(1): 94. doi: 10.1186/1476-4598-12-94.
43. Barker H.E., Paget J.T., Khan A.A., Harrington K.J. The tumour microenvironment after radiotherapy: mechanisms of resistance and recurrence. *Nat Rev Cancer*. 2015 Jul; 15(7): 409–25. doi: 10.1038/nrc3958.
44. Hellevik T., Pettersen I., Berg V., Winberg J.O., Moe B.T., Bartnes K., Paulsen R.H., Busund L.T., Bremnes R., Chalmers A., Martinez-Zubiaurre I. Cancer-associated fibroblasts from human NSCLC survive ablative doses of radiation but their invasive capacity is reduced. *Radiat Oncol*. 2012 Apr 13; 7: 59. doi: 10.1186/1748-717X-7-59.
45. Lindblom E.K., Dasu A., Toma-Dasu I. Hypoxia Induced by Vascular Damage at High Doses Could Compromise the Outcome of Radiotherapy. *Anticancer Res*. 2019 May; 39(5): 2337–2340. doi: 10.21873/anticanres.13350.
46. Lindblom E., Toma-Dasu I., Dasu A. Accounting for Two Forms of Hypoxia for Predicting Tumour Control Probability in Radiotherapy: An In Silico Study. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1072: 183–87. doi: 10.1007/978-3-319-91287-5_29.
47. Vaupel P., Mayer A. Hypoxia in Tumors: Pathogenesis-Related Classification, Characterization of Hypoxia Subtypes, and Associated Biological and Clinical Implications. *Adv Exp Med Biol* 2014; 812: 19–24. doi: 10.1007/978-1-4939-0620-8_3.
48. Orel V.B., Zabolotny M.A., Orel V.E. Heterogeneity of hypoxia in solid tumours and mechanochemical reactions with oxygen nanobubbles. *Med Hypotheses*. 2017 May; 102: 82–86. doi: 10.1016/j.mehy.2017.03.006.
49. Birau A., Ceausu R.A., Cimpean A.M., Gaje P., Raica M., Olariu T. Assesment of angiogenesis reveals blood vessel heterogeneity in lung carcinoma. *Oncol Lett*. 2012 Dec; 4(6): 1183–86. doi: 10.3892/ol.2012.893.

50. Nagy J.A., Dvorak H.F. Heterogeneity of the tumor vasculature: the need for new tumor blood vessel type-specific targets. *Clin Exp Metastasis*. 2012 Oct; 29(7): 657–62. doi: 10.1007/s10585-012-9500-6.
51. Senchukova M.A., Nikitenko N.V., Tomchuk O.N., Zaitsev N.V., Stadnikov A.A. Different types of tumor vessels in breast cancer: morphology and clinical value. Springerplus. 2015 Sep 17; 4: 512. doi: 10.1186/s40064-015-1293-z.
52. Zhou X., Liu H., Zheng Y., Han Y., Wang T., Zhang H., Sun Q., Li Z. Overcoming Radioresistance in Tumor Therapy by Alleviating Hypoxia and Using the HIF-1 Inhibitor. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2020 Jan 29; 12(4): 4231–4240. doi: 10.1021/acsami.9b18633.
53. Siemann D.W., Horsman M.R. Modulation of the tumor vasculature and oxygenation to improve therapy. *Pharmacol Ther*. 2015 Sep; 153: 107–24. doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.06.006.
54. Liu S., Wu F., Zhang Y., Qin R., Zhu N., Li Y., Wang M., Zeng Q., Xie D., Li Y., Fan J., Han Y. Apatinib Combined With Radiotherapy Enhances Antitumor Effects in an In Vivo Nasopharyngeal Carcinoma Model. *Cancer Control*. 2020 Jan-Dec; 27(1): 1073274820922553. doi: 10.1177/1073274820922553.
55. Janssens G.O., Rademakers S.E., Terhaard C.H., Doornaert P.A., Bijl H.P., van den Ende E., Chin A., Takes R.P., de Bree R., Hoogsteen I.J., Bussink J., Span P.N., Kaanders J.H. Improved Recurrence-Free Survival with ARCON for Anemic Patients with Laryngeal Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2014; 20(5): 1345–54. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1730.
56. Akanji M.A., Rotimi D., Adeyemi O.S. Hypoxia-Inducible Factors as an Alternative Source of Treatment Strategy for Cancer. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Aug 14; 2019: 8547846. doi: 10.1155/2019/8547846.
57. Nabors L.B., Mikkelsen T., Hegi M.E., Ye X., Bachelor T., Lesser G., Peereboom D., Rosenfeld M.R., Olsen J., Brem S., Fisher J.D., Grossman S.A.; New Approaches to Brain Tumor Therapy (NABTT) Central Nervous System Consortium. A safety run-in and randomized phase 2 study of Cilengitide combined with chemoradiation for newly diagnosed glioblastoma (NABTT 0306). *Cancer*. 2012 Nov 15; 118(22): 5601–7. doi: 10.1002/cncr.27585.

Поступила/Received 18.02.2020
Принята в печать/Accepted 14.09.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сеньчукова Марина Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии, онкологии, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ; врач-онколог хирургического торакального отделения, ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер» (г. Оренбург, Россия). ORCID: 0000-0001-8371-740X.

Макарова Елена Викторовна, аспирант кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии, онкологии, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ; врач, ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер» (г. Оренбург, Россия). ORCID: 0000-0002-5796-3719.

Калинин Евгений Анатольевич, врач-онколог хирургического торакального отделения, ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер» (г. Оренбург, Россия). ORCID: 0000-0001-5329-3589.

Ткачев Владислав Владимирович, врач-онколог, заведующий хирургическим отделением № 2, ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер» (г. Оренбург, Россия). ORCID: 0000-0002-8733-2205.

Зубарева Евгения Юрьевна, аспирант кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии, онкологии, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ; врач-онколог, ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер» (г. Оренбург, Россия). ORCID 0000-0001-7025-0206

ВКЛАД АВТОРОВ

Сеньчукова Марина Алексеевна: разработка концепции статьи, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта.

Макарова Елена Викторовна: анализ литературы, написание раздела обзора, редактирование статьи.

Калинин Евгений Анатольевич: анализ литературы, написание раздела обзора.

Ткачев Владислав Владимирович: анализ литературы, написание раздела обзора.

Зубарева Евгения Юрьевна: анализ литературы, написание раздела обзора.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и субъекта РФ в рамках научных проектов № 18-415-560005 и 19-415-560004.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Marina A. Senchukova, MD, DSc, Professor of the Radiation Diagnostics, Radiation Therapy, Oncology Department, Orenburg State Medical University; Oncologist, Surgical Thoracic Department, Orenburg Regional Oncology Clinic (Orenburg, Russia). ORCID: 0000-0001-8371-740X.

Elena V. Makarova, MD, Postgraduate, Radiation Diagnostics, Radiation Therapy, Oncology Department, Orenburg State Medical University; Oncologist, Orenburg Regional Oncology Clinic (Orenburg, Russia). ORCID: 0000-0002-5796-3719. E-mail: malena2419@yandex.ru.

Evgeny A. Kalinin, MD, Oncologist, Surgical Thoracic Department, Orenburg Regional Oncology Clinic (Orenburg, Russia). ORCID: 0000-0001-5329-3589.

Vladislav V. Tkachev, MD, Head of the Surgery Department No. 2, Orenburg Regional Oncology Clinic (Orenburg, Russia). ORCID: 0000-0002-8733-2205.

Evgenia Y. Zubareva, MD, Postgraduate, Radiation Diagnostics, Radiation Therapy, Oncology Department, Orenburg State Medical University; Oncologist, Orenburg Regional Oncology Clinic (Orenburg, Russia). ORCID: 0000-0001-7025-0206.

AUTHOR CONTRIBUTION

Marina A. Senchukova: study conception and design, editing of the manuscript, approval of the final version of the manuscript.

Elena V. Makarova: data analysis, writing of the review section, editing of the manuscript.

Evgeny A. Kalinin: data analysis, writing of the manuscript.

Vladislav V. Tkachev: data analysis, writing of the manuscript.

Evgenia Y. Zubareva: data analysis, writing of the manuscript.

Funding

The study was funded by Russian Foundation for Basic Research, grant No 18-415-560005 and No.19-415-560004.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.