

ОГЛЯДИ

УДК 612.3: 612.26:612.814:612.015.

Роль гіпоксії у розвитку деяких патологічних станів та злоякісних пухлин

Н.О. Богданова, Н.Х. Погорела, О.О. Лук'янець

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ; e-mail: bogdanovatali@gmail.com

При гіпоксії (гіпоксичному стані) відбувається дефіцит кисневого забезпечення тканин організму або порушення утилізації кисню клітинами в процесі метаболізму. Часто спостерігається при деяких захворюваннях, а також при розвитку злоякісних пухлин. З іншого боку, на фоні гіпоксії ймовірно виникнення низки патологічних станів, які можуть бути спричинені як зовнішніми, так і внутрішніми чинниками. Під час канцерогенезу гіпоксія сприяє метастазуванню та несприятливому прогнозу. При інфікуванні COVID-19 у деяких випадках спостерігається безсимптомна («тиха гіпоксія»), яка може непомітно зруйнувати організм. Огляд присвячений розгляду ролі гіпоксії в розвитку низки патологічних станів та злоякісних пухлин.

Ключові слова: гіпоксія; канцерогенез; екзогенна гіпоксія; ендогенна гіпоксія.

ВСТУП

Здатність сприймати і реагувати на зниження вмісту кисню має важливе значення для виживання клітин ссавців та людини. Спеціалізовані клітини організму, хеморецепторні клітини можуть швидко сприймати і реагувати на зниження вмісту кисню в організмі. Рецепторні клітини наявні в різних тканинах та органах, включаючи каротидне тіло, судинну мережу легень і нейроепітеліальні клітини [1–3]. Їх називають каротидними тільцями і розрізняють 2 типи цих клітин – I та II типу [1]. Клітини I типу (глобусні клітини) нейронального походження, здатні секретувати медіатори катехоламіни, особливо допамін та пептидергічні медіатори [4]. Тоді як клітини II типу (сустантакулярні клітини) нагадують гліальні клітини нервової системи. Клітини I типу каротидного тільця інтенсивно іннервуються нервовими закінченнями і разом із клітинами II типу формують сенсорний комплекс [5].

Каротидні тільця, являючи собою головний сенсор кисню крові, стимулюються

© Н.О. Богданова, Н.Х. Погорела, О.О. Лук'янець

зменшенням парціального тиску кисню (PO_2) від 40 мм рт.ст. [6, 7]. Згідно з нинішньою моделлю, гіпоксія викликає закриття K^+ -каналів мембрани глобусних клітин, що посилює Ca^{2+} -залежне вивільнення нейротрансмітерів на аферентні нервові закінчення, які стимулюють дихальні центри стовбура головного мозку [8].

Було показано, що глобусні клітини еспресують декілька типів K^+ -каналів (KV, BK, TASK), кожний з яких є киснечутливим [9, 10]. Також можуть бути залученими до киснезалежності мітохондріальні K^+ -канали [9, 11, 12]. Слід зазначити, що ці та інші типи клітин експресують киснечутливі K^+ -канали мембрани [10, 13–15], а також інші канали, наприклад, Ca^{2+} -канали [16–21] або Na^+ -канали [22], що чутливі до кисню.

Чутливість глобусних клітин до кисню призводить до регуляції роботи серцево-судинної системи і відповідної легеневої реакції, що нормалізує доставку кисню до життєвоважливих органів, тим самим запобігаючи його глобальному або локальному дефіциту,

який може викликати незворотні пошкодження клітин та загибель організму [3, 23].

Гіпоксія може призводити до розладів процесів життєдіяльності організму. Багато патологічних процесів детермінуються недостатнім вмістом кисню в органах і тканинах, що може бути спричинене як зовнішніми, так і внутрішніми чинниками. Це нефізіологічний вміст парціального тиску O_2 , часто зустрічається також у злоякісних пухлинах. Гіпоксія під час канцерогенезу може сприяти метастазуванню та несприятливому прогнозу.

Види гіпоксії

З точки зору фізіології, гіпоксія це відносна або абсолютна недостатність забезпечення тканин та органів киснем, потрібним для їх нормального функціонування. При зниженні вмісту кисню в тканинах настає патологічний стан, що призводить до розладів процесів життєдіяльності організму [24]. Тому гіпоксію визначають як патофізіологічний процес, який виникає внаслідок недостатнього постачання тканин киснем або недостатнього використання його тканинами. Цей процес характеризується зменшенням вмісту кисню в крові, тканинах або порушенням його використання в процесах біологічного окиснення; подальшим розвитком низки вторинних неспецифічних метаболічно-функціональних розладів та виникненням адаптаційних реакцій.

Перша класифікація гіпоксичних станів була запропонована у 1925 р. Баркрофтом [24], який виділив 3 її види: аноксичну, анемічну та застійну. Пізніше класифікацію удосконалили і було встановлено набагато більше видів гіпоксії. Слід зазначити, що існує низка класифікацій гіпоксії, які можуть відрізнятися і використовуватися різними групами вчених, але вони характеризують однакові феномени. Гіпоксичні стани, залежно від певних критеріїв, можна поділити на декілька типів: за причиною виникнення – екзотична ендогенні. Зменшення парціального тиску кисню в повітрі, яке надходить в організм,

є причиною гіпоксії екзогенного типу. Така гіпоксія може розвинути у нормальному барометричному тиску (нормобарична гіпоксія) у закритих просторах, наприклад, завали у шахті або газові суміші з низьким вмістом кисню; при зниженому барометричному тиску (гіпобарична гіпоксія), наприклад у високогір'ї або на висоті при розгерметизації кабіни літака [24].

Ендогенні гіпоксії здебільшого пов'язані з дихальною недостатністю та є наслідком патологічних процесів, викликаних ураженням дихального шляху і тканин легень або інших процесів. Також ендогенні гіпоксії можуть спричинюватися значними фізичними навантаженнями організму. Ці процеси викликають неналежне забезпечення киснем тканин і органів або недостатнє його споживання останніми. Ендогенні гіпоксії поділяють на декілька видів: дихальна, гемічна, циркуляторна, тканинна, субстратна, навантаження, техногенна, змішана.

Дихальна (респіраторна) гіпоксія розвивається внаслідок утруднення дихання, наприклад при недостатності вентиляції легень, кровопостачання або ускладнення дифузії в них кисню, при порушенні оксигенації артеріальної крові та функції дихального центру, при захворюваннях легень (запалення, емфізема, саркоїдоз тощо).

Гемічна гіпоксія виникає при порушеннях у кровоносній системі та виявляється у зменшенні її кисневої ємності. Вона може бути анемічною, тобто викликаною інактивацією гемоглобіну. При патологічних умовах утворюються такі сполуки гемоглобіну, які не здатні реалізувати дихальну функцію. Серед них стійка патогенна сполука гемоглобіну з чадним газом – карбоксигемоглобін. Зв'язок гемоглобіну з чадним газом (CO) у сотні разів вищий, ніж з киснем, саме цим пояснюється його високий токсичний вплив, при якому отруєння настає при дуже низькому вмісті CO у повітрі. При такому отруєнні стає неактивним не тільки гемоглобін, але й інші залізовмісні дихальні ферменти. При

отруєннях нітратами, аніліном формується метгемоглобін, який не здатен приєднувати кисень [25, 26].

Циркуляторна гіпоксія утворюється при порушеннях місцевого і загального кровообігу. Виділяють ішемічну й застійну форми. Якщо гемодинаміка змінюється у судинах великого кола кровообігу, насичення крові O_2 у легнях може бути нормальним, водночас ускладнюється постачання його тканинам. Якщо порушення гемодинаміки відбувається в системі малого кола кровообігу порушується оксигенація артеріальної крові. Циркуляторна гіпоксія може викликатися не тільки абсолютною, а й відносною недостатністю кровообігу, коли потреба тканини у O_2 перевищує його постачання. Таке становище спостерігається у серцевому м'язі під час емоційного напруження, яке характеризується виділенням адреналіну, котрий розширює коронарні артерії та значно збільшує потребу міокарда в O_2 . Тканинне кисневе голодування може бути наслідком погіршення мікроциркуляції або порушення процесів транспорту речовин через капілярну мережу і клітинних мембран [25].

Тканинна гіпоксія є результатом дисфункції системи утилізації кисню. У такому випадку порушується процес окиснення при достатньому постачанні тканин киснем. Розрізняють первинну і вторинну тканинну гіпоксію [27]. До первинної тканинної (целюлярної) гіпоксії відносять стани, при яких спостерігається первинне ураження апарату клітинного дихання. Причинами цього є зменшення числа або активності дихальних ферментів, також роз'єднання біохімічних процесів окиснення або фосфорилування. Такі процеси можуть відбуватись при гіпоавітамінозах. У результаті роз'єднання окиснення і фосфорилування починає знижуватися ефективність біологічного окиснення, тоді спостерігається процес розсіювання енергії через виділення теплоти. Причиною тканинної гіпоксії може бути активація перекисного окиснення, при якому органічні

сполуки окиснюються молекулярним киснем. Тканинна гіпоксія відбувається при дії іонізуючого випромінювання, при дефіциті природних антиоксидантів. Вторинна тканинна гіпоксія може розвинутиися при всіх інших видах гіпоксії, при погіршенні переносу кисню в результаті порушення мікроциркуляції, зміни процесу дифузії кисню з крові капілярів у мітохондрії (збільшення відстані дифузії, уповільнення кровотоку, ущільнення капілярних і клітинних мембран, міжклітинної речовини, накопичення рідини тощо). У результаті виникає невідповідність між швидкістю доставки кисню і потребою в ньому клітин. Напруження кисню в тканинах знижується, сягаючи критичного рівня, внаслідок чого активність дихальних ферментів знижується, окиснювальні реакції пригнічуються, швидкість споживання кисню знижується, зменшується утворення макроергічних молекул, накопичуються недоокиснені продукти і стимулюється анаеробне дихання.

Субстратна гіпоксія виникає при недостатності субстратів окиснення при достатньому забезпеченні киснем тканин та нормальному стані інших основних компонентів – мембран та ферментів, які беруть участь у окисненні. В багатьох випадках такий тип гіпоксії виникає при низькому вмісті глюкози у клітинах, при цукровому діабеті або тривалому голодуванні. При нестачі жирних кислот субстратна гіпоксія спостерігається у міокарді, в якому вони є головним субстратом для вироблення енергії.

Гіпоксія навантаження розвивається при достатньому або навіть підвищеному постачанні тканинам O_2 . Проте при значному підвищенні функціонування певного органа істотно збільшується споживання і потреба у кисні, що може викликати недостатнє постачання ним органів і тканин та виникненням метаболічних порушень, які характерні для справжньої кисневої недостатності. Таким прикладом можуть слугувати надмірні навантаження у спорті, що включають інтенсивну м'язову роботу. Гіпоксія навантаження є

основою розвитку втоми [25, 28, 29]. Слід зазначити, що гіпоксії навантаження багато уваги приділяли українські вчені, серед яких – Колчинська [30]

Техногенна гіпоксія виникає при постійному перебуванні людини в середовищі з підвищеним вмістом шкідливих викидів.

Вказані вище види гіпоксії у відокремленій формі трапляються рідко, частіше зустрічаються їх різні комбінації. Приміром, хронічна гіпоксія різного походження може ускладнюватися дисфункцією дихальних ферментів і залученням кисневої недостатності тканинного типу. Тому виділяють ще один вид гіпоксії – змішана гіпоксія.

Якщо при виникненні гіпоксії одного типу недостатньо спрацьовують компенсаторні механізми, то може формуватися гіпоксія інших типів. Наприклад, при травматичному шоці первинна циркуляторна гіпоксія може призвести до появи дихальної та тканинної гіпоксії. Під дією певних факторів виникають порушення одночасно у кількох ланках газотранспортної системи. Так, до гемічної гіпоксії при отруєнні чадним газом долучається тканинна гіпоксія, оскільки СО блокує не тільки залізо гемоглобіну, але і залізо дихальних ферментів (цитохромоксидази). У критичних станах із значними порушеннями дихання і кровообігу поєднуються декілька типів гіпоксії – дихальна, циркуляторна і тканинна [25].

Залежно від розладів життєдіяльності організму гіпоксії класифікуються як легка, середня, тяжка, критична та летальна. Деякі вчені використовують інші визначення (латентна, компенсована, декомпенсована, летальна). За локалізацією діляться на ге-

нералізовану, якщо вона охоплює все тіло, або локальну, якщо охоплює тільки певний регіон тіла [31]. Використовуються й інші класифікації гіпоксії, наприклад за часом перебігу – блискавична, гостра та хронічна. Блискавична гіпоксія може виникати при механічній задусі, алергічному набряку, гостра – внаслідок часткового перекриття дихальних шляхів. Хронічна гіпоксія триває роками непомітно для людини, але викликає багато тяжких захворювань. Також часто вживаються терміни, що характеризують гіпоксію за рівнем напруження кисню – фізіологічна, легка, аноксія (табл. 1).

Молекулярні механізми гіпоксичного впливу через HIFs

Як вказувалось вище, першими, котрі швидко реагують на гіпоксію на молекулярному рівні є K^+ -канали, що експресуються в гломусних клітинах. Наступні етапи дії гіпоксії включають інші каскади. Більшість гіпоксичних ефектів опосередковується спеціалізованими білками-гетеродимерами, які відомі як індукований гіпоксією фактор (HIFs). Останні індуюють велику кількість генів, що кодують білки, які контролюють клітинний метаболізм і зростання, а також беруть участь у запаленні. Виявилось, що HIFs важливі як для фізіологічних, так і для патологічних процесів, котрі відбуваються в гіпоксичному мікросередовищі, включаючи ембріогенез, гомеостаз стовбурових клітин, рак, серцево-судинні захворювання тощо. Зараз ідентифіковано їх 3 типи: HIF-1, HIF-2 HIF-3 [32, 33], що являють собою транскрипційні фактори. Вони складаються із киснечутливої α -субодиниці (HIF α) та стабільної β -субо-

Таблиця 1. Визначення, що описують низький вміст кисню. Адаптовано з [35]

Умови	pO ₂ , мм рт. ст.	O ₂ , %
Нормоксія (навколишнє середовище)	159	21
Фізіологічна гіпоксія	15–68	2–9
Легка гіпоксія	8–38	1–5
Гіпоксія	<8	<1
Аноксія	<0,08	<0,1

диниці (HIF β), яка відноситься до ядерних транслокаторів (ARNT, ядерний транслокатор рецептора ароматичних вуглеводів) [34, 35]. Відомо, що HIF β може формувати стабільні комплекси з HIF-1 α , HIF-2 α і HIF-3 α [35]. У нормоксичних умовах гетеродимер дисоціює за допомогою низки ферментів (пролілгідроксилаз, PHDs), які мітять його для деградації протеосомами [36] та запобігають будь-яким ефектам HIF-1 α .

У гіпоксичних умовах PHDs не здатні гідроксилувати HIF-1 α , що призводить до його стабілізації і активації [32]. Стабілізований HIF-1 α транслокується у ядро та зв'язується із своєю контрчастиною HIF-1 β , утворюючи активний HIF-1. Останній при гіпоксичному стані активує деякі гени, які сприяють адаптації організму при дефіциті кисню. Це активація гліколітичних ферментів, що дає змогу синтезувати АТФ незалежним від кисню чином та виділення фактора росту ендотелію судин (VEGF), який спричиняє ангіогенез – збільшення судинної сітки. Цікаво, що механізми включення/виключення HIF-1 відіграють ключову роль у процесах регенерації тканини ссавців [37].

HIF-1 α та HIF-2 α мають 48%-ву схожість у амінокислотній послідовності та структурі, але різні гени-мішені і механізми регуляції. Вважається, що під час гострої гіпоксії або протягом перших 24 год HIF-1 запускає початкові процеси реакції клітин на гіпоксію, і потім HIF-2 – хронічну відповідь [35, 38, 39]. HIF-3 α має високу подібність до HIF-1 α та HIF-2 α але у нього відсутній С-кінцевий домен трансактивації (TAD-C). Крім того, у нього є декілька сплайсових варіантів, один із них є супресорним PAS (Per-Arnt-SIM) доменним білком, який має укорочену форму та діє як доміантний негативний інгібітор HIF-1 α [40]. HIF-3 α за функціями належить до репресорів, білків розвитку. Задіяний у таких біологічних процесах, як апоптоз, відповідь на стрес, транскрипція, регуляція транскрипції, ангіогенез, альтернативний сплайсинг. Локалізований у цитоплазмі,

ядрі, мітохондрії. HIF-3 α -субодиниця не має домену трансактивації на відміну від HIF-1 α або HIF-2 α -субодиниці. Вважається, що фактори, котрі містять HIF-3 α , є негативними регуляторами експресії генів, індукованих гіпоксією. Причому різні сплайсові ізоформи HIF-3 α виконують різні функції. Наприклад, ізоформа 1 відіграє роль інгібітора ангіогенезу в гіпоксичних клітинах роگیвки та у розвитку кардіореспіраторної системи. Може також бути залученою до апоптозу [41, 42]. Ізоформа 4, ймовірно, відіграє роль супресора пухлин, пригнічує злоякісні трансформації клітин. Також різні ізоформи неоднаково експресуються в різних тканинах [43]. Слід зазначити, що насправді, сигнальні шляхи, що запускаються HIFs і регулюють ці білки, є дуже складними і включають сотні молекул. Серед яких визначено мішені, активатори та регулятори генів, субстрати, ферменти та інші компоненти.

Індукцією HIFs гіпоксія запускає молекулярні каскади і, таким чином, впливає на активність багатьох інших молекул-модуляторів. Наприклад, в ендотеліальних клітинах, серед таких сполук – вазоконстриктори/вазодилатори (серотонін, ендотелін, LTC4/D4, NO), фактори росту (PDGF-B, IGF, VEGF, bFGF, PGI2), матриксні білки (ламінін, фібронектин, тромбоспондин-1, гепарансульфат-протеоглікани), молекули адгезії (P-селектин, ICAM, VCAM, VEGF-1, PAI-1, IL-1, IL-8) [44]. В інших типах клітин такі набори молекул можуть бути неоднаковими.

Нещодавно було виявлено, що існують іншого типу сенсори гіпоксії – лізинспецифічні деметилази (KDMs): KDM5A та KDM6A, які при гіпоксії гіперметилують гістони у формі епігенетичної модифікації хроматину. Таким чином, кисень безпосередньо впливає на регулятори хроматину [45–47]. KDMs контролюють різні клітинні процеси, регулюючи їх киснезалежним способом. Гіперметиловання гістонів не залежить від HIFs, тому було висунуто припущення, що HIFs- та KDMs-шляхи є незалежними, але

переплітаються та підсилюють один одного. Встановлено, що KDMs є дуже консервативними молекулами і їх знаходять у живих організмах, починаючи від дріжджів до людини, тому не виключено, що сприйнятність до кисню за допомогою гістонових деметилаз еволюційно передувала появі чутливих до кисню факторів транскрипції.

Патологічні стани, пов'язані з умовами гіпоксії

Киснева недостатність є основою різноманітних патологічних процесів при багатьох захворюваннях, критичних станах та часто спостерігається у клініці. Зокрема, дефіцит кисню впливає на тяжкість перебігу ішемічного пошкодження головного мозку і серця, інфекційних і неінфекційних захворювань, формування поліорганної недостатності і стресових ситуацій [48–51].

Життєвоважливі органи розрізняються за чутливістю до гіпоксії (табл. 2). Розподіл напруження кисню в органах визначається рівнем його споживання і характером кровопостачання в фізіологічних і екстремальних умовах. Високочутливими до гіпоксії є головний мозок, міокард, нирки, печінка, особливо – головний мозок внаслідок високого споживання кисню. У стані спокою він, маючи масу приблизно 2% від маси тіла, споживає 20–25% загального об'єму кисню, потрібного для організму [26, 48]. Різні структури мозку виявляють різну стійкість до гіпоксії

однакового ступеня і тривалості. Насамперед порушуються функції філогенетично молодших відділів головного мозку: кори півкуль і кори мозочка, в останню чергу – довгастого мозку. Таким чином, наслідки гіпоксії для організму в цілому визначаються ступенем ушкодження нейронів кори півкуль головного мозку і часом перебігу гіпоксичного стану. Зниження лінійної швидкості кровотоку при гіпоксичній гіпоксії в мозку у людини на 20%, об'ємної на 40%, а також напруження кисню в тканині до 26,4 мм рт. ст. дестабілізує і підвищує електричну активність кори головного мозку. При зниженні швидкості мозкового кровотоку під час ішемії з 55 до 15 мл/100 г за 1 хв спостерігаються виражені клінічні і біохімічні порушення, що призводять до загибелі нейронів [26]. Різке зменшення надходження O_2 в мозок завжди супроводжується таким самим швидким зниженням споживання глюкози і навпаки. Зменшення вмісту глюкози в крові, що сягає значень нижче від критичних (1,5–1,3 ммоль/л), призводить до гальмування споживання кисню і розвитку коматозного стану, відомого як інсулінова кома. Повне припинення оксигенації кори мозку викликає незворотні структурні і функціональні зміни в ній вже через 2-3 хв, в довгастому мозку через 8–12 хв, а в гангліях вегетативної нервової системи через 50–60 хв [52, 53].

Печінка в нормі відрізняється високим споживанням кисню, але через переважне кровопостачання із системи ворітної вени

Таблиця 2. Фізіологічне напруження кисню в низці тканин людини. Адаптовано з [81].

Орган	pO_2 , в нормі, мм рт. ст.	O_2 , %
Трахея	150	19,7
Альвеоли	110	14,5
Артеріальна кров	100	13,2
Нирки	72	9,5
Кишкова тканина	58	7,6
Кістковий мозок	49	6,4
Печінка	41	5,4
Легенева артеріальна кров	40	5,3
Мозок	35	4,4
М'язи	29	3,8

близько 20% гепатоцитів мають низьке (0–10 мм рт. ст.) напруження кисню і в ній з'являються гіпоксичні мікроділянки [26]. Однак через 20–30 хв після початку гіпоксії в печінці, як і в нирках, спостерігаються морфологічні відхилення і розлади функції. У тканинах міокарда при напруженні кисню 2–6 мм рт. ст. через 2 хв знижується швидкість дихання мітохондрій кардіоміоцитів, а згодом виникає фібриляція серця [52]. Слід зазначити, що PO_2 в мітохондріях у нормі становить не більше ніж 10 мм рт. ст., а найчастіше 5 мм рт. ст. як було описано та визначено в експериментах полярографічно та отримано за допомогою математичних моделей, а також на основі кисневих каскадів організму [54].

Сучасні дані свідчать про участь гіпоксії в процесі формування фіброзу і прогресуванні хронічної хвороби нирок. Одним з основних факторів у мережі пошкодження при тканинному дефіциті кисню є HIF. Розвиток фіброзу до розширює тубулоінтерстиціальний простір, збільшення відстані між капілярами і канальцями, що знижує ефективність дифузії кисню і призводить до гіпоксії [26, 53].

При хронічних захворюваннях нирок дефіцит кисню в тканинах посилюється анемією, стенозом ниркової артерії, зменшенням кількості перитубулярних капілярів, з ослабленням їх кровотоку, інтерстиціальним фіброзом. Пошкоджені тубулярні клітини призводять до ураження клубочкового апарату за рахунок канальцевої обструкції, крім цього, клітини можуть індукувати інтерстиціальний фіброз, посилюючи гіпоксію. Відповідно, цей процес призводить до прогресування хронічної хвороби нирок [55]. Формується перше «замкнуте коло» пов'язане із ренін-ангіотензин-альдостероновою системою (РААС): активація якої призводить до вазоконстрикції, погіршення перфузії нирок, що в свою чергу спричинює додаткову її активацію. Також формується друге «замкнуте коло», при якому пошкоджується ниркова тканина, погіршуються її функції, прогресує хронічна хвороба нирок, яка призводить до додаткового дефі-

циту кисню [56].

До органів із середньою чутливістю до гіпоксії відносять підшлункову та надниркові залози. Низькочутливими до гіпоксії вважають кістки, хрящі, сухожилля, зв'язки, в яких навіть в умовах важкої гіпоксії не спостерігаються значні морфологічні відхилення. У скелетних м'язах зміни структури міофібрил, а також їх скоротливості виявляються через 100–120 хв після дії гіпоксичного фактора [25, 57].

Легені чутливі до гострої та хронічної гіпоксії залежно від її ступеня. Вони перебувають в гіпоксичних умовах у плода при його розвитку. У дорослих людей гіпоксичний стан спостерігається при знаходженні на значних висотах та при хворобах легенів, часто порушується газообмін [58]. Існує складний зв'язок між хронічною гіпоксією та легенями, що призводить до так званого індукованого гіпоксією ремоделювання легеневих судин та легеневої гіпертензії.

У людей, які живуть на значній висоті над рівнем моря, гіпоксія може спричинити легеневу гіпертензію та істотну структурну перебудову легеневих артерій. У них спостерігається хронічне підвищення тиску легеневої артерії, незначна частина якого може бути зниженою при введенні кисню. Крім того, у мешканців високогір'я більш суттєво підвищується цей показник у відповідь на фізичні навантаження, ніж у мешканців, які перебувають на рівні моря [59]. У таких людей також включаються різні компенсаторні механізми, які детально вивчали і українські вчені – Сиротинін та його учні [60–62].

Легенева гіпертензія пов'язана з перебудовою легеневих судин. Ремоделювання судин в основному характеризується проліферацією фіброblastів, гладеньких м'язів та клітин ендотелію, що призводить до облітерації просвіту. Хронічна гіпоксія викликає експресію мітогенів, факторів росту та цитокінів фіброblastами та ендотеліальними клітинами, а також пригнічення ендотеліальної синтази оксиду азоту. Можливо, гіпоксія від-

чувається фібробластами, ендотеліальними клітинами або тим і іншим і передається на сусідні клітини гладеньких м'язів легеневої артерії міжклітинним сигналом, викликаючи їх проліферацію [63].

Під ремоделюванням судин розуміють динаміку цитоархітектоники стінки судин, що викликає їх деформацію, а також асоційовані зміни просвіту судин [64]. Встановлено, що гіпоксична вазоконстрикція є важливим компонентом залучених молекулярних механізмів у цей процес. Існують також інші механізми, задіяні в реакції легень на хронічну гіпоксію – такі як клітинна трансдиференціація, участь кісткового мозку та легневих стовбурових клітин, а також симпатичної нервової системи, компонентів імунної системи. Всі ці фактори визначають патологічні реакції легеневого кровообігу при гіпоксії [65].

Хронічний гіпоксичний вплив індукує не тільки зміни в структурі легневих судин, а також у біохімічних та функціональних реакціях кожного із типів судинних клітин [44]. Крім того, індуковані гіпоксією зміни є специфічними для певної ділянки легень, настільки, що ремоделювання у великих судинах відрізняється від такого процесу в найдрібніших судинах. Клітинний і молекулярний механізми різняться і залежать від клітинного складу судин на певних ділянках уздовж осі легеневої судини, а також від місцевих факторів навколишніх судини. Кожен з типів резидентних судинних клітин (ендотеліальний, гладеньком'язовий, адвентиційний фібробласт) зазнає змін, що залежать від місця та часу в процесі їх проліферації, виробленні білкового матриксу, експресії факторів росту, цитокінів та рецепторів, і кожен резидентний тип клітин відіграє конкретну роль у загальній реакції ремоделювання. Крім того, тривалий гіпоксичний вплив викликає запальну реакцію всередині стінки судини, а рекрутовані циркулюючі клітини-попередники роблять значний внесок у структурну перебудову та стійке звуження судин легеневого кровообігу.

Нещодавно було показано, що легені або їхні судини також містять резидентні клітини-попередники, які беруть участь у процесі ремоделювання. Таким чином, індуковане гіпоксією ремоделювання легеневого кровообігу є надзвичайно складним процесом, при якому слід враховувати численні інтерактивні події [44].

Канцерогенез та гіпоксія

Як відомо, між нормальними та пухлинними клітинами існують відмінності, в тому числі і здатність останніх швидко адаптуватися до умов гіпоксії. Захисні реакції, що активуються в пухлинних клітинах при цьому спрямовані як на стимуляцію неоангіогенезу, так і на зміну внутрішньоклітинного метаболізму, що виявляється у посиленні гліколізу і стимуляції відповідних ферментів анаеробного ряду, в активації багатьох антиапоптотичних сигнальних шляхів, які, відповідно, підтримують ріст клітин. В цілому пухлини, що розвиваються в умовах гіпоксії, характеризуються більш високим ступенем злоякісності і мають виражену здатність до автономного, нерегульованого росту [24].

Отже, під час гіпоксії при зниженні внутрішньоклітинного парціального тиску O_2 спостерігаються спочатку функціональні патологічні зміни, а надалі структурні в тканинах та органах. Показано, що так звана внутрішньопухлинна гіпоксія суттєво погіршує прогноз захворювання. Вона є лімітуючим фактором у розвитку росту пухлини: спочатку, при зменшенні надходження кисню із навколишніх тканин, обмежується ріст пухлини. Але згодом гіпоксичні умови сприяють, як зазначалося вище, ангіогенезу і ріст пухлини прискорюється, а також збільшується ризик метастазування. Однак, незважаючи на значний прогрес в дослідженні сигнальних шляхів, які активуються в пухлинних клітинах в умовах гіпоксії, молекулярний механізм адаптації пухлин до гіпоксії залишається маловивченим [66–68].

Гіпоксія змінює метаболізм ракових

клітин і сприяє їх стійкості до терапії. Пухлинна гіпоксія призводить до розвиненої, але дисфункціональної васкуляризації. Стимулюється складна мережа клітинної сигналізації в ракових клітинах, включаючи шляхи HIF, PI3K (фосфоінозитид-3-кіназа), MAPK (мітогенактивована протеїнкіназа) і NFκB (ядерний фактор каппа В), які взаємодіють, посилюючи або зменшуючи гіпоксичні ефекти. Пухлинні клітини, що знаходяться в гіпоксичному стані, є більш агресивними та інвазивними, виявляють кращу здатність до метастазування. Наприклад, множинні клітини раку мієломи, культивовані в гіпоксичних умовах *in vitro* та введені мишам, змогли поширитися на новий кістковий мозок швидше, ніж клітини, культивовані в нормоксичних умовах [69]. На основі досліджень розвиненої плоскоклітинної карциноми голови та шиї (HNSCC) було зроблено висновок, що гіпоксія є негативним прогностичним фактором [23].

Білок HIF-1α надмірно експресується в різних твердих злоякісних пухлинах, включаючи карциноми молочної залози, товстої кишки, шлунка, легенів, шкіри, яєчників, підшлункової залози, простати та нирок порівняно з нормальними тканинами [70, 71]. Гіпоксію пухлини вважають найкращою підтверженою мішенню для терапії, яку ще слід використати в онкології [23]. Дійсно, нещодавно Стівеном Хетфілдом та колегами було показано, що протипухлинні Т-клітини або уникають, або інгібуються в гіпоксичному мікросередовищі пухлини [72]. Таким чином, гіпоксія значно послаблює протипухлинну дію імунної системи чи імунотерапію. Застосовуючи гіпероксію автори виявили, що вона значно зменшує внутрішньопухлинну гіпоксію та покращує результати застосування імунотерапії. Показано, що дихальна гіпероксія також сприяла регресу спонтанного метастазування з вирощених пухлин молочної залози. Ці ефекти повністю залежали від Т-клітин і природних клітин-кілерів, що вказує на використання

гіпероксії як імунологічного коад'юванту для поєднання з існуючими імунотерапіями раку [72]. Таким чином, враховуючи ключову роль кисню в регуляції як метаболізму пухлини, так і імунних клітин [73, 74], збільшення напруження кисню в мікросередовищі пухлини може виявитись простим засобом підвищення ефективності роботи імунної системи при онкологічних захворюваннях [75].

Велика кількість досліджень показала, що HIF-1α можна використовувати як маркер рівня виживання хворих на рак підшлункової залози. Наприклад, для оцінки прогнозу стану пацієнтів, в першу чергу використовується такий показник, як рівень експресії HIF-1α, який значно підвищений при раку підшлункової залози. Було виявлено за допомогою імуногістохімічної методики, що рівень експресії HIF-1α, VEGF та білка транспортера глюкози-1 значно підвищується у пацієнтів з раком підшлункової залози [76].

COVID-19 та гіпоксія

Нове коронавірусне захворювання COVID-19, що швидко розповсюдилося по планеті, атакує легені та інші органи. Припускають, що вірус приєднується до білка ACE2 (ангіотензинконвертуючий фермент 2), який є у кровоносних судинах, легенях, серці та інших органах. Цей білок являє собою рецептори мембрани у багатьох типів клітин та забезпечує точку входу для коронавірусу в клітину. ACE2 бере участь у біохімічних процесах, таких як регуляція артеріального тиску, загоєння ран та запалення, які відносяться до шляху RAAS, в тому числі він регулює активність судинозвужувального пептидного гормону ангіотензину 2 (ANG II) [77]. Останній також посилює запалення і загибель клітин в альвеолах, які є критично важливими для надходження кисню в організм. Ці шкідливі ефекти зменшуються за рахунок ACE2, який перетворює ANG II в інші молекули, котрі протидіють йому. Коли вірус SARS-CoV-2 зв'язується з ACE2, це заважає білку виконувати свою нормальну

функцію регулювання сигналізації ANG II. Таким чином, дія ACE2 «пригнічується» вірусом, гальмуючи сигналізацію ANG II, що і спричинює пошкодження тканин. Це «зменшення гальмування», ймовірно, сприяє ушкодженням, особливо легенів та серця, у пацієнтів із COVID-19 [77]. Відповідно, при ушкодженнях вірусом легенів буде виникати гіпоксичний стан в організмі, що призводить до негативних наслідків.

Але одним з надзвичайних та найбільш небезпечних для життя виявилось явище безсимптомної гіпоксії («тиха гіпоксія», *silent hypoxia*), яке спостерігається у деяких пацієнтів при COVID-19. Це стан, коли вміст кисню в організмі є аномально низьким, але симптомів немає, що може непоправно пошкодити життєвоважливі органи, якщо не виявити його завчасно [78]. Термін «тиха гіпоксія» або «щаслива гіпоксія» з'явився нещодавно. Таке явище відбувається, коли пацієнт не задихається, у нього не збільшується частота дихання, він не скаржаться на відчуття повітряного голоду або дискомфорту, а пульсоксиметрична перевірка виявляє дуже низький вміст кисню в організмі, і гіпоксія тихо «вбиває» організм. Такий феномен часто проявляється у великої кількості осіб з діагностованим COVID-19. На відміну від дистрес-синдрому, коли у хворих спостерігається жорсткість легенів або наявність в них рідини, при «тихій гіпоксії» такі ознаки не проявляються на ранніх стадіях хвороби. При цьому реєструється дуже низький вміст кисню в крові. Але все ж таки наявні певні симптоми, а саме після декількох безсимптомних днів хвороби, відбувається різке стискання грудної клітки, пацієнти не можуть глибоко вдихати через біль, спостерігається сильне потовиділення. Знижується вміст кисню (нижче ніж 60%) при пульсоксиметрії (нормальне значення >94%), посиніння губ або зміна кольору шкіри на фіолетовий або синій [79]. Передбачається, що «тиха гіпоксія», котра викликається вірусом COVID-19, може бути пов'язана з втратою чутливості організму до кисню або

з порушенням механізмів, які регулюють дихання.

Використовуючи комп'ютерне моделювання були розраховані три різних сценарії, які допомагають пояснити, чому легені перестають забезпечувати киснем кров при «тихій гіпоксії» [78]. За даними авторів, така гіпоксія, ймовірно, зумовлена комбінацією біологічних механізмів, які можуть одночасно виникати в легенях хворих на COVID-19. Зазвичай, якщо пошкоджені інфекцією ділянки легенів не забезпечуються достатньою кількістю кисню, кровonosні судини звужуються в цих ділянках. Це явище змушує кров текти через неушкоджену легеневу тканину, наповнену киснем, який потім циркулює по всьому тілу. Але попередні клінічні дані свідчать про те, що легені деяких пацієнтів з COVID-19 втрачають здатність обмежувати кровотік до пошкодженої тканини, і, навпаки, ще більше розширюють такі судини. Таким чином, кров, проходячи через ушкоджені ділянки легенів, не збагачується киснем. Це явище неможливо діагностувати і важко побачити або виміряти за допомогою комп'ютерної томографії [80].

Дослідники також використали свою комп'ютерну модель, щоб з'ясувати другий механізм зниження вмісту кисню при COVID-19 а саме, як процес згортання крові може впливати на кровотік у різних регіонах легенів. Коли на слизовій оболонці судин відбувається запалення від інфекції COVID-19, у легенях ймовірно утворюються крихітні згустки крові, занадто малі, щоб їх можна було побачити при медичних скануваннях. Таке згущення крові може викликати тромбоз у судинах. За допомогою комп'ютерного моделювання легенів автори виявили, що цей процес може спричинити «тиху гіпоксію», але одного цього механізму недостатньо, щоб вміст кисню знижувався до значень, які спостерігаються у клініці.

Третій механізм, який змодулювали вчені, це участь вірусу COVID-19 у перешкоджанні нормальному вентиляційно-перфузійному відношенню (V/Q), необхідному для нор-

мальної роботи легенів. Це співвідношення вказує на відношення об'єму повітря до об'єму крові, що доходять до альвеол за 1 хв. У нормальному стані воно наближається до 1 (0,8–0,9). Це означає, що обсяг крові, який притікає до легень в одиницю часу приблизно дорівнює обсягу газу, що проходить через них. Дихальні порушення супроводжуються дисбалансом V/Q. Існує два типи станів, пов'язаних з порушенням співвідношення V/Q: вентиляція переважає над перфузією ($V/Q > 1,0$) – вентиляція «мертвого» простору. При цьому газообміну немає, тому що немає кровотоку (альвеола наповнена). Якщо перфузія переважає над вентиляцією ($V/Q < 1,0$) – внутрішньолегеневе шунтування – є кровотік, але немає вентиляції (альвеола закрита). Кров не окиснюється і потрапляє в системний кровотік з низьким рівнем насичення O_2 . Зміна значення V/Q трапляється при багатьох респіраторних захворюваннях, наприклад, у хворих на астму, і таке явище може бути можливим фактором «тихої гіпоксії» при COVID-19. Автори цього моделювання припустили, що зміна значення V/Q може бути причиною «тихої гіпоксії» і відбуватись у частинах легенів, які не видаються пошкодженими при їх скануванні [78]. Таким чином, моделювання показало, що комбінації всіх трьох факторів, ймовірно, можуть бути причиною тяжких випадків зниження вмісту кисню у деяких пацієнтів з COVID-19.

Отже, враховуючи вищенаведене, варто зазначити, що гіпоксія може запускати велику кількість молекулярних та клітинних процесів, які викликають згубні зміни в органах та організмі в цілому. Тому дослідження і цій галузі є дуже актуальними та важливими.

Робота виконана за підтримки НАН України (р.№ 0118U007344, 0120U001281, 0116U004470 та ДРНОНН-44 КМУ № 1709–19/01/2001).

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated

with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

N.O. Bogdanova, N.H. Pogorela, E.A. Lukyanetz

THE ROLE OF HYPOXIA IN THE DEVELOPMENT OF SOME PATHOLOGICAL CONDITIONS AND MALIGNANT TUMORS

*O.O. Bogomolets Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;
e-mail: bogdanovatali@gmail.com*

Hypoxia, which could be defined as the level of oxygen tension in the body that is below the normal physiological value, is a process that is often observed in several diseases and occurs in most malignant tumors. On the other hand, in hypoxia several pathological conditions could occur, which could be caused by external and internal factors. During carcinogenesis, hypoxia may promote metastasis and an unfavorable prognosis. When infected with COVID-19, there is a «silent hypoxia», which could asymptotically destroy the body. The review is devoted to hypoxia's role in the development of some pathological conditions and malignant tumors.

Key words: hypoxia; carcinogenesis; exogenous hypoxia; endogenous hypoxia.

Н.А. Богданова, Н.Х. Погорелая, Е.А. Лукьянец РОЛЬ ГИПОКСИИ ПРИ РАЗВИТИИ РЯДА ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

При гипоксии (гипоксическом состоянии) происходит дефицит кислородного обеспечения тканей организма или нарушение утилизации кислорода клетками в процессе метаболизма. Этот процесс часто наблюдается при ряде заболеваний, а также при развитии злокачественных опухолей. С другой стороны, на фоне гипоксии вероятно возникновение ряда патологических состояний, которые могут быть вызваны как внешними, так и внутренними факторами. Во время канцерогенеза гипоксия способствует метастазированию и неблагоприятному прогнозу. При инфицировании COVID-19 в некоторых случаях наблюдается бессимптомная гипоксия («тихая гипоксия»), которая может незаметно разрушить организм. Обзор посвящен рассмотрению роли гипоксии в развитии ряда патологических состояний и злокачественных опухолей.

Ключевые слова: гипоксия; канцерогенез; экзогенная гипоксия; эндогенная гипоксия.

REFERENCES

- Prabhakar NR. Oxygen sensing by the carotid body chemoreceptors. *J Appl Physiol* (Bethesda, Md: 1985). 2000;88(6):2287-95.
- Prabhakar NR, Peng Y-J. Peripheral chemoreceptors in health and disease. *J Appl Physiol*. 2004;96(1):359-66.
- López-Barneo J, Ortega-Sáenz P, Pardal R, Pascual A, Piruat JI, Durán R, et al. Oxygen sensing in the carotid body. *Ann New York Acad Sci*. 2009;1177:119-31.
- Finley JCW, Polak J, Katz DM. Transmitter diversity in carotid body afferent neurons: Dopaminergic and peptidergic phenotypes. *Neuroscience*. 1992;51(4):973-87.
- Prabhakar NR. Oxygen sensing by the carotid body chemoreceptors. *J Appl Physiol*. 2000;88(6):2287-95.
- Holmes AP, Ray CJ, Coney AM, Kumar P. Is Carotid body physiological O₂ sensitivity determined by a unique mitochondrial phenotype? *Front Physiol*. 2018;9(562).
- López-Barneo J, Ortega-Sáenz P, Pardal R, Pascual A, Piruat JI. Carotid body oxygen sensing. *Eur Respir J*. 2008;32(5):1386-98.
- Chang AJ, Ortega FE, Riegler J, Madison DV, Krasnow MA. Oxygen regulation of breathing through an olfactory receptor activated by lactate. *Nature*. 2015;527(7577):240-4.
- Kim D. K(+) channels in O₂ sensing and postnatal development of carotid body glomus cell response to hypoxia. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;185(1):44-56.
- Yavorskii VA, Pogorelaya NK, Bogdanova NA, Lukyanetz EA. Effect of "chemical" hypoxia on the potassium conductance of the membrane of pheochromocytoma cells. *Neurophysiology*. 2011;43(3):201-4.
- Donnelly DF. K⁺ currents of glomus cells and chemosensory functions of carotid body. *Respir Physiol*. 1999;115(2):151-60.
- Kravenska Y, Nieznanska H, Nieznanski K, Lukyanetz E, Szewczyk A, Koprowski P. The monomers, oligomers, and fibrils of amyloid- β inhibit the activity of mitoBKCa channels by a membrane-mediated mechanism. *Biochim Biophys Acta - Biomembranes*. 2020;1862(9):183337.
- Magura IS, Bogdanova NA, Dolgaya EV. Potassium channels and signal transduction pathways in neurons. *Neurophysiology*. 2015;47(1):71-6.
- Mahura IS, Dolha OV, Bohdanova NO. Integrative function of nervous cells: role of potassium channels. *Fiziol Zh*. 2008;54(5):16-22.
- Magura IS, Magura OI, Dolga OV, Bogdanova NA, Ageev S, Pogorela N. Signal function of potassium channels-clinical aspects. *Fiziol Zh*. 2010;56(3):19-24.
- Lukyanetz EA, Shkryl VM, Kravchuk OV, Kostyuk PG. Action of hypoxia on different types of calcium channels in hippocampal neurons. *Biochim Biophys Acta - Biomembranes*. 2003;1618(1):33-8.
- Lukyanetz EA, Shkryl VM, Kravchuk OV, Kostyuk PG. Effect of hypoxia on calcium channels depends on extracellular calcium in CA1 hippocampal neurons. *Brain Res*. 2003;980(1):128-34.
- Shkryl VM, Kostyuk PG, Lukyanetz EA. Dual action of cytosolic calcium on calcium channel activity during hypoxia in hippocampal neurones. *NeuroReport*. 2001;12(18):4035-9.
- Shkryl VM, Nikolaenko LM, Kostyuk PG, Lukyanetz EA. High-threshold calcium channel activity in rat hippocampal neurones during hypoxia. *Brain Res*. 1999;833(2):319-28.
- Sotkis AV, Kostyuk PG, Lukyanetz EA. Diversity of single potassium channels in isolated snail neurons. *NeuroReport*. 1998;9(7):1413-7.
- Stanika RI, Kostyuk PG, Lukyanetz EA. Cellular mechanisms of hypoxia-induced changes in the calcium concentration in sensory neurons of the rat. *Neurophysiology*. 2004;36(1):88.
- Konovalov AA, Lukyanetz EA. Voltage-operated sodium currents in cortical neurons in hypoxia. *Neurophysiology*. 1998;30(4-5):253-5.
- Westerink RH, Ewing AG. The PC12 cell as model for neurosecretion. *Acta Physiol*. 2008;192(2):273-85.
- Pathological physiology. Tomsk: Publ House of Tomsk Univ; 1994.
- Novikov VE, Katunina NP. Pharmacology and biochemistry of hypoxia. *Rev Clin Pharmacol Med Ther*. 2002;1(2):73-87.
- Balykin MV, Sagidova SA, Zharkov AS, Aizyatulova ED, Pavlov DA, Antipov IV. The effect of intermittent hypobaric hypoxia on Hif-1A expression and morphofunctional changes in the myocardium. *Ulyanovsk Med Biol J*. 2017;2:126-35.
- Kolchinskaya AZ. Secondary tissue hypoxia. Kyiv: Naukova Dumka; 1983.
- Ryabov GA. Syndromes of critical conditions. Moscow: Medicine; 1994.
- Li X, Kimura H, Hirota K, Sugimoto H, Kimura N, Takahashi N, et al. Hypoxia reduces the expression and anti-inflammatory effects of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in human proximal renal tubular cells. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association*. Eur Renal Assoc. 2007;22(4):1041-51.
- Kolchinskaia AZ. Classification of hypoxic states. *Patolog Fiziol Eks Terap*. 1981(4):3-10.
- Das KK, Honnutagi R, Muller L, Reddy RC, Das S, Majid DSA, et al. Chapter 26 - heavy metals and low-oxygen microenvironment - its impact on liver metabolism and dietary supplementation. In: Watson RR, Preedy VR, editors. *Dietary interventions in liver disease*: Academic Press; 2019. p. 315-32.
- Foster JG, Wong SCK, Sharp TV. The hypoxic tumor microenvironment: driving the tumorigenesis of non-small-cell lung cancer. *Future Oncol*. 2014;10(16):2659-74.
- Tirpe AA, Gulei D, Ciortea SM, Crivii C, Berindan-Neagoe I. Hypoxia: Overview on hypoxia-mediated

- mechanisms with a focus on the role of HIF genes. *Int J Mol Sci.* 2019;20(24).
34. Eales KL, Hollinshead KER, Tennant DA. Hypoxia and metabolic adaptation of cancer cells. *Oncogenesis.* 2016;5(1):e190-e.
 35. Koh MY, Powis G. Passing the baton: the HIF switch. *Trends Biochem Sci.* 2012;37(9):364-72.
 36. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang G-W, Clifford SC, Vaux EC, Cockman ME, et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature.* 1999;399(6733):271-5.
 37. Zhang Y, Strehin I, Bedelbaeva K, Gourevitch D, Clark L, Leferovich J, et al. Drug-induced regeneration in adult mice. *Sci Transl Med.* 2015; 7(290):290ra92-ra92.
 38. Ratcliffe PJ. HIF-1 and HIF-2: working alone or together in hypoxia? *J Clin Invest.* 2007;117(4):862-5.
 39. Koh MY, Lemos R, Jr., Liu X, Powis G. The hypoxia-associated factor switches cells from HIF-1 α - to HIF-2 α -dependent signaling promoting stem cell characteristics, aggressive tumor growth and invasion. *Cancer Res.* 2011;71(11):4015-27.
 40. Makino Y, Kanopka A, Wilson WJ, Tanaka H, Poellinger L. Inhibitory PAS domain protein (IPAS) is a hypoxia-inducible splicing variant of the hypoxia-inducible factor-3 α locus. *J Biol Chem.* 2002;277(36):32405-8.
 41. Augstein A, Poitz DM, Braun-Dullaeus RC, Strasser RH, Schmeisser A. Cell-specific and hypoxia-dependent regulation of human HIF-3 α : inhibition of the expression of HIF target genes in vascular cells. *Cell Mol Life Sci: CMLS.* 2011;68(15):2627-42.
 42. Tanaka T, Wiesener M, Bernhardt W, Eckardt KU, Warnecke C. The human HIF (hypoxia-inducible factor)-3 α gene is a HIF-1 target gene and may modulate hypoxic gene induction. *Biochem J.* 2009;424(1):143-51.
 43. Pasanen A, Heikkilä M, Rautavuoma K, Hirsilä M, Kivirikko KI, Myllyharju J. Hypoxia-inducible factor (HIF)-3 α is subject to extensive alternative splicing in human tissues and cancer cells and is regulated by HIF-1 but not HIF-2. *Int J Biochem Cell Biol.* 2010;42(7):1189-200.
 44. Stenmark KR, Fagan KA, Frid MG. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: cellular and molecular mechanisms. *Circ Res.* 2006;99(7):675-91.
 45. Chakraborty AA, Laukka T, Myllykoski M, Ringel AE, Booker MA, Tolstorukov MY, et al. Histone demethylase KDM6A directly senses oxygen to control chromatin and cell fate. *Science.* 2019;363(6432):1217-22.
 46. Gallipoli P, Huntly BJP. Histone modifiers are oxygen sensors. *Science.* 2019;363(6432):1148-9.
 47. Batie M, Frost J, Frost M, Wilson JW, Schofield P, Rocha S. Hypoxia induces rapid changes to histone methylation and reprograms chromatin. *Science.* 2019;363(6432):1222-6.
 48. Friederich-Persson M, Persson P, Fasching A, Hansell P, Nordquist L, Palm F. Increased kidney metabolism as a pathway to kidney tissue hypoxia and damage: effects of triiodothyronine and dinitrophenol in normoglycemic rats. *Adv Exp Med Biol.* 2013;789:9-14.
 49. Chesnokova NP, Ponukalina EV, Bizenkova MN. Modern ideas about the pathogenesis of hypoxia. Classification of hypoxia and trigger mechanisms of their development. *Med Sci Modern High Technol.* 2006(5):23-5.
 50. Rozova KV, Trepats'ka TV, Horiana LH, Dubova MH, Man'kovs'ka IM. Genetically determined organ-specific changes of some tissue morphometric characteristics under the various exogenous influences. *Fiziol Zh.* 2007;53(2):8-15.
 51. Rozova KV. Effect of normo- and hypobaric hypoxia on ultrastructure of the lung and myocardial tissue. *Fiziol Zh.* 2008;54(2):63-8.
 52. Pozhilova EV, V. E. Novikov VE. The role of the factor of adaptation to hypoxia in the development of tumors. *Bull Smolensk State Med Acad.* 2015;14(3):16-20.
 53. Jing X, Yang F, Shao C, Wei K, Xie M, Shen H, et al. Role of hypoxia in cancer therapy by regulating the tumor microenvironment. *Mol Cancer.* 2019;18(1):157.
 54. Rozova KV. Structurally conditioned mitochondrial response to hypoxia and neurodegeneration. Kyiv: Knowledge of Ukraine; 2019.
 55. Damon DH, D'Amore PA, Wagner JA. Nerve growth factor and fibroblast growth factor regulate neurite outgrowth and gene expression in PC12 cells via both protein kinase C- and cAMP-independent mechanisms. *J Cell Biol.* 1990;110(4):1333-9.
 56. Koblyakov VA. Hypoxia and glycolysis as possible objects of antitumor action. *Adv Mol Oncol.* 2014(2):44-9.
 57. Novikov VY, Levchenkova OS. Inhibitors of the regulatory factor of adaptation to hypoxia. *Bull Smolensk State Med Acad.* 2014;13(1):40-5.
 58. Schumacker PT. Lung cell hypoxia: role of mitochondrial reactive oxygen species signaling in triggering responses. *Proc Am Thorac Soc.* 2011;8(6):477-84.
 59. Arias-Stella J, Saldana M. The terminal portion of the pulmonary arterial tree in people native to high altitudes. *Circulation.* 1963;28:915-25.
 60. Sirotnin NN. Life on altitudes and altitude sickness. Kyiv 1939.
 61. Sirotnin NN. Hypoxia and its significance in pathology. *Pathology.* 1949:19-27.
 62. Moiseenko EV, Rozova KV, Yanchiy RI. Aspects of the study of multilevel mechanisms of human adaptation to the extreme conditions of Antarctica. *Factors Exp Evolut Organisms.* 2018(23):218-25.
 63. Pak O, Aldashev A, Welsh D, Peacock A. The effects of hypoxia on the cells of the pulmonary vasculature. *Eur Respir J.* 2007;30(2):364-72.
 64. Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med.* 1994;330(20):1431-8.
 65. Nicolls MR, Voelkel NF. Hypoxia and the lung: beyond hypoxic vasoconstriction. *Antioxid Redox Signal.* 2007;9(6):741-3.
 66. Lisyanskaya OY. Hypoxia is the leading factor in the progression of chronic kidney disease. *Kidneys.* 2016;1(15):2307-1257.

67. Muz B, de la Puente P, Azab F, Azab AK. The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy. *Hypoxia (Auckland, NZ)*. 2015;3:83-92.
68. O'Driscoll CM, Gorman AM. Hypoxia induces neurite outgrowth in PC12 cells that is mediated through adenosine A2A receptors. *Neuroscience*. 2005;131(2):321-9.
69. Mingorance-Le Meur A, Mohebiany AN, O'Connor TP. Varicoles and growth cones: two neurite terminals in PC12 cells. *PloS One*. 2009;4(2):e4334.
70. Martin TF, Grishanin RN. PC12 cells as a model for studies of regulated secretion in neuronal and endocrine cells. *Methods Cell Biol*. 2003;71:267-86.
71. Simiantonaki N, Taxeidis M, Jayasinghe C, Kurzik-Dumke U, Kirkpatrick CJ. Hypoxia-inducible factor 1 alpha expression increases during colorectal carcinogenesis and tumor progression. *BMC Cancer*. 2008;8(1):320.
72. Hatfield SM, Kjaergaard J, Lukashev D, Schreiber TH, Belikoff B, Abbott R, et al. Immunological mechanisms of the antitumor effects of supplemental oxygenation. *Sci Transl Med*. 2015;7(277):277ra30.
73. Palazon A, Goldrath AW, Nizet V, Johnson RS. HIF transcription factors, inflammation, and immunity. *Immunity*. 2014;41(4):518-28.
74. Zeng W, Liu P, Pan W, Singh SR, Wei Y. Hypoxia and hypoxia inducible factors in tumor metabolism. *Cancer Lett*. 2015;356(2 Pt A):263-7.
75. Leone RD, Horton MR, Powell JD. Something in the air: hyperoxic conditioning of the tumor microenvironment for enhanced immunotherapy. *Cancer Cell*. 2015;27(4):435-6.
76. Jin X, Dai L, Ma Y, Wang J, Liu Z. Implications of HIF-1 α in the tumorigenesis and progression of pancreatic cancer. *Cancer Cell Int*. 2020;20(1):273.
77. Sriram K, Insel P, Rohit Loomba R. What is the ACE2 receptor, how is it connected to coronavirus and why might it be key to treating COVID-19? The experts explain. *Conversation*. 2020.
78. Herrmann J, Mori V, Bates JHT, Suki B. Modeling lung perfusion abnormalities to explain early COVID-19 hypoxemia. *Nat Commun*. 2020;11(1):4883.
79. Suri JC, Ingale F. Decoding silent hypoxia in Covid patients: Blue lips, changing skin colour, sweating for no reason. *Economic Time*. 2020.
80. Colarossi J. Three reasons why COVID-19 can cause silent hypoxia: Biomedical engineers use computer modeling to investigate low blood oxygen in COVID-19 patients. *Sci Daily*. 2020.
81. Carreau A, El Hafny-Rahbi B, Matejuk A, Grillon C, Kieda C. Why is the partial oxygen pressure of human tissues a crucial parameter? Small molecules and hypoxia. *J Cell Mol Med*. 2011;15(6):1239-53.

*Матеріал надійшов
до редакції 03.02.2021*