

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-1-53-58

УДК: 616.24-006.6:616.155.1-007.1

Для цитирования: Рагулин Ю.А., Измestьева О.С., Вапняр В.В., Северская Н.В., Полуэктова М.В., Глебова С.Е., Ершова И.Л., Дербугов В.Н., Жаворонков Л.П. Реакция эритроидного роста кроветворения на опухолевый рост у больных раком легкого. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (1): 53–58.

For citation: Ragulin Y.A., Izmestieva O.S., Vapnyar V.V., Severskaya N.V., Poluektova M.V., Glebova S.E., Ershova I.L., Derbugov V.N., Zhavoronkov L.P. Erythropoiesis reaction to tumor growth in lung cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (1): 53–58.

РЕАКЦИЯ ЭРИТРОИДНОГО РОСТКА КРОВЕТВОРЕНИЯ НА ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

Ю.А. Рагулин, О.С. Измestьева, В.В. Вапняр, Н.В. Северская,
М.В. Полуэктова, С.Е. Глебова, И.Л. Ершова, В.Н. Дербугов,
Л.П. Жаворонков

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, г. Обнинск, Россия 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, 4. E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru, yuri.ragulin@mail.ru

Аннотация

Введение. Эритроциты, помимо транспорта кислорода в ткани, участвуют в поддержании гомеостаза, поэтому их качественная и количественная перестройка может отражать ряд изменений, происходящих в организме. **Целью исследования** явилось изучение состояния эритрона в целом и реакции красного роста кроветворения у больных раком легкого с оценкой возможности использования таких реакций в качестве предиктивных признаков агрессивности опухолевого процесса. **Результаты.** Получен клинический материал, свидетельствующий о наличии реакции эритроидного роста кроветворения и ферментативного звена антиоксидантной системы на опухолевый процесс у больных раком легкого. Регистрируемые сдвиги в состоянии эритрона: концентрация гипоксией индуцированного фактора 1 α , количественные и морфологические характеристики эритроцитов и ретикулоцитов, концентрация гемоглобина и активность супероксиддисмутазы периферической крови коррелируют с агрессивностью опухоли и тяжестью клинического состояния больных. **Заключение.** Комплексная оценка состояния красного роста кроветворения может быть использована в выборе предиктивных критериев при составлении прогноза эффективности лечения и продолжительности жизни больных.

Ключевые слова: рак легкого, агрессивность опухолевого процесса, гипоксией индуцированный фактор 1 α , стимуляция эритроидного роста кроветворения, эритроцитоз, высокая кислотная резистентность эритроцитов.

Ведущими критериями для определения прогноза развития опухоли и выбора тактики лечения являются оценка ее распространенности и морфологических характеристик. Система клинических и морфо-функциональных показателей, используемых в практической онкологии, в большинстве случаев позволяет судить о степени агрессивности опухолевого процесса лишь после удаления патологических тканей по результатам гистологических исследований. Эта информация чрезвычайно важна на дооперационном этапе, а также при составлении плана лечения больных с предполагаемой химиолучевой терапией [1]. Современное понимание молекулярно-биологических особенностей опухолевых клеток, новых данных об их регуляции, размножении и гибели, а также механизмах метастазирования позволяет существенно повысить эффективность традиционных и специфических

методов противоопухолевой терапии. Достаточно хорошо изучено выделение злокачественными опухолями ряда растворимых факторов, обладающих свойством изменять миграцию стволовых клеток костного мозга и накапливать их в опухолевой ткани [2]. Новым направлением исследовательских работ стал вопрос изучения специфических характеристик микрофизиологии опухолевых клеток и опухолевого узла в целом, отличающихся от клеток нормальных тканей [3]. Одним из этих процессов является неконтролируемое размножение злокачественных клеток с образованием очагов гипоксии в опухолевом узле [4–9]. При этом высока вероятность существования гуморальных сигнальных путей, обеспечивающих опухоль возможность роста, метастазирования и повышенной выживаемости злокачественных клеток, вовлекающих в процесс в том числе и факторы организменного уровня,

✉ Рагулин Юрий Александрович, yuri.ragulin@mail.ru

одним из которых может быть эритропоэз [3]. Вопрос прогрессирования опухолевого процесса и повышения его агрессивности имеет высокую практическую значимость с точки зрения персонализации лечения онкологических заболеваний и, соответственно, повышения эффективности противоопухолевой терапии.

Считается, что физиологическая роль эритроцитов не сводится только к транспорту кислорода в ткани, помимо этого они участвуют в ряде системных регуляторных реакций, направленных на поддержание гомеостаза в его различных аспектах. Качественная и количественная перестройка эритроцитов может отражать физиологические и патологические изменения, происходящие в организме. Полифункциональная роль этих клеток в механизмах адаптации и компенсации в условиях гипоксии, газотранспортных процессах и осуществлении других жизненно важных функций объясняет высокую информативность результатов изучения их функциональных изменений.

Целью исследования явилось изучение состояния эритронов в целом и реакции красного ростка кроветворения у больных раком легкого с оценкой возможности использования таких реакций в качестве предиктивных признаков агрессивности опухолевого процесса.

Материал и методы

На базе отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ обследовано 45 больных мужского пола в возрасте 35–60 лет с диагнозом рак легкого (РЛ). У 3 больных диагностирована I стадия, у 28 – II стадия, у 8 – III стадия, у 6 – IV стадия заболевания. В качестве контроля было обследовано 43 клинически здоровых мужчины.

Кровь забиралась из локтевой вены в вакуумные пробирки с ЭДТА, утром натощак, на следующий день после поступления больного в стационар. В процессе обследования у 4 больных выявлена анемия, что явилось основанием для их исключения из анализа. Работа проведена с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности, все пациенты подписали информированное согласие об участии в исследовании.

Анализ реакции эритронов больных раком легкого оценивали по следующим тестам: а) устойчивость мембран эритроцитов периферической крови (метод кислотных эритрограмм); б) состояние ферментативного комплекса антиоксидантной системы (АОС) по активности двух ферментов цельной крови – супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы эритроцитов; в) клинический анализ крови, отражающий содержание в периферической крови эритроцитов и ретикулоцитов, концентрацию гемоглобина, а также гематокрит; г) концентрацию в сыворотке крови гипоксией индуцированного

фактора 1 α (HIF 1 α) методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов Human hypoxia-inducible factor 1 α ELISAKIT Cusabio (Франция).

Анализ устойчивости эритроцитов на модели кислотного гемолиза

Клинический анализ крови проводили на гематологическом анализаторе UniCel® DXH 800 Beckman Coulter (США) по общепринятым стандартам.

Для определения кислотной стойкости эритроцитов 40 мл крови, взятой из локтевой вены, разводили в 4,5 мл физиологического раствора [10]. Разведенную кровь смешивали с равным объемом 0,004 моль/л HCl на физиологическом растворе, клеточную взвесь помещали в термостатируемую при 25°C кювету спектрофотометра и каждые 30 сек регистрировали экстинкцию смеси при 670 нм, определяя таким образом ход гемолиза эритроцитов под действием 0,002 моль/л HCl. На основании полученных данных с применением компьютерной программы рассчитывали кинетику гемолиза и строили дифференциальные эритрограммы, показывающие, какой процент эритроцитов распадается за каждую полуминуту. Значения этого показателя (%) умножали на время от начала гемолиза (мин), сумма этих произведений за весь период гемолиза дает интегральный показатель – суммарную стойкость эритроцитов (P). В качестве дополнительных критериев функционального состояния эритроцитов периферической крови использовали и такие расчетные показатели, как [11]:

- время тах гемолиза или максимум основного пика эритрограммы;
- общее время гемолиза эритроцитов;
- объем фракции «молодых» эритроцитов.

Анализ состояния ферментативного звена антиоксидантной системы

Определение активности супероксиддисмутазы в эритроцитах производили энзиматическим методом на биохимическом анализаторе RX Monza (Великобритания) с использованием коммерческих наборов Randox SD 125 (Великобритания). Метод основан на ингибировании ферментом реакции взаимодействия супероксид анион-радикалов и 2-(4-иодофенил)-3-(4-нитрофенил)-5-фенилтетразолиумхлорид с образованием окрашенного в красный цвет соединения – формазана.

Активность каталазы в лизате эритроцитов определяли спектрофотометрически общепринятым методом [12] при длине волны 420 нм, принцип которого основан на способности перекиси водорода образовывать с молибдатом аммония стойкий окрашенный комплекс. Активность каталазы эритроцитов выражали в количестве утилизированной перекиси водорода в мкмоль за 1 мин из расчета на один эритроцит, пкат/эритроцит. С этой целью гемолизат эритроцитов разводили таким образом, чтобы в реакционную смесь попадало 10×10^6 клеток.

Таблица 1

Изменение основных показателей красной крови у 9 больных раком легкого I–III стадии до и после оперативного лечения

Срок исследования	Количество эритроцитов, $\times 10^{12}/л$	Уровень гемоглобина, г/л	Гематокрит, %
До операции	$5,5 \pm 0,3^*$	$153 \pm 5^*$	$52,7 \pm 3^*$
Через 1 сут после операции	$5,4 \pm 0,2^*$	$149 \pm 6^*$	$52,3 \pm 5^*$
Через 10 сут после операции	$4,7 \pm 0,2$	135 ± 5	$43,5 \pm 3$

Примечание: * – превышение пределов референтных значений показателя с учетом пола и возраста.

Таблица 2

Динамика функционального состояния эритроцитов периферической крови в сравниваемых группах

Группа больных	Суммарная стойкость эритроцитов	Активность супероксиддисмутазы, Ед/г Hb
Референтные значения группы из 43 доноров	460 ± 18	1455 ± 137
Показатели До операции	$525 \pm 21^*$	$728 \pm 17^*$
больных РЛ Через 1 сут после операции	$515 \pm 16^*$	$759 \pm 18^*$
(n=9) Через 10 сут после операции	490 ± 12	1049 ± 30

Примечание: * – превышение пределов референтных значений показателя с учетом пола и возраста.

Полученные данные обрабатывали с применением методов вариационной статистики – t-критерий Стьюдента, статистически значимые различия между группами больных клинически здоровых людей принимали при значении интеграла вероятности, не превышающем 0,05. Статистический анализ проводили с помощью программы Origin 6.0.

Результаты и обсуждение

У 9 больных раком легкого I–III стадии при сравнении с референтными значениями показателей, полученных при обследовании групп клинически здоровых людей соответствующего возраста и пола, в периферической крови выявлены превышения количества эритроцитов, содержания гемоглобина и гематокрита (табл. 1). На этом фоне регистрируется повышение резистентности эритроцитов к кислотному гемолизу и снижение активности супероксиддисмутазы эритроцитов. В послеоперационном периоде (через 10 дней) у этих больных состояние красной крови нормализовалось, и вариабельность изученных показателей не выходила за пределы популяционного разброса (табл. 2). Следует отметить, что потери крови в результате оперативного вмешательства были незначительными, об этом свидетельствует отсутствие существенного снижения показателей красной крови через сутки после операции. Из приведенной в качестве примера кривой, отражающей кинетику гемолиза эритроцитов (рис. 1) больного А. 50 лет с диагнозом мелкоклеточный рак легкого I стадии, видно существенное повышение кислотной резистентности эритроцитов периферической крови. На графике четко регистрируется сдвиг максимума пика гемолиза эритроцитов с 4,5 мин (норма) на 7,0 мин, а по данным компьютерной обработки результатов отмечается рост фракции «молодых» эритроцитов до 46 % против 16 %, характерных для клинически

здоровых лиц. Раздражение эритроидного ростка кроветворения у этого больного дополнительно зафиксировано и по выбросу в периферическую кровь ретикулоцитов ($152 \times 10^9/л$ против $139 \times 10^9/л$ в группе клинически здоровых мужчин) с низкой степенью зрелости (IRF=0,25). Выявленные изменения состояния эритронов зарегистрированы на фоне повышенной в сыворотке крови концентрации гипоксией индуцированного фактора $1\alpha - 1221$ пг/мл (норма не превышает 950 пг/мл).

В состоянии ферментативного звена антиоксидантной системы больных раком легкого отмечено нарушение функционирования супероксиддисмутазы, тогда как изменения активности каталазы нами не выявлено. При этом у больных, включенных в исследование, так же, как и у клинически здоровых людей, вариационные ряды активности СОД подчиняются законам нормального распределения, при котором величины средних

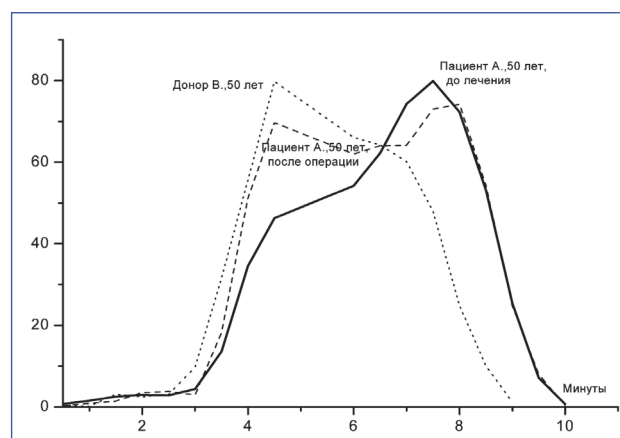


Рис. 1. Кинетика гемолиза эритроцитов периферической крови больного А., 50 лет, до и после операции. Примечание: по оси абсцисс – время от начала гемолиза (мин); по оси ординат – $\% E_t$, где $\% E_t$ – процент распавшихся на i-полуминуте эритроцитов, t_i – время, прошедшее от начала гемолиза

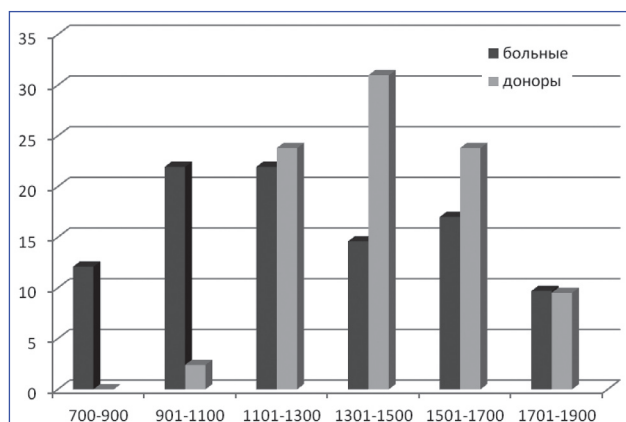


Рис. 2. Распределение активности СОД от частоты встречаемости у больных, больных раком легкого I–IV стадии, и клинически здоровых мужчин.

Примечание: по оси абсцисс – активность фермента (Ед/г Hb); по оси ординат – частота регистрации активности СОД

арифметических и медианы каждого ряда равны между собой. Данные, представленные на рис. 2, свидетельствуют о существенном снижении пика активности этого фермента у данной категории больных. Обращает на себя внимание и тот факт, что из 4 больных РЛ I–III стадии, у которых были зарегистрированы предельно низкие значения активности СОД, трое умерли в 1-й месяц наблюдения.

Полученные результаты показывают, что в процессе формирования и роста опухоли возможны изменения ее микрофизиологического состояния с образованием зон гипоксии, что вызывает гиперэкспрессию HIF 1α и выделение его в кровь. HIF 1α

через эритропоэтин [13, 14] активирует эритропоэз, сопровождающийся повышением концентрации гемоглобина и количества эритроцитов. Дополнительным критерием раздражения эритроидного ростка кроветворения у больных с агрессивной формой рака является и повышение содержания ретикулоцитов с низкой степенью зрелости, вследствие чего в периферическое русло поступают преимущественно функционально незрелые «молодые» эритроидные клетки с высокой кислотной резистентностью и низкой активностью супероксиддисмутазы. По данным литературы [15], у больных немелкоклеточным раком легкого в ряде случаев наблюдалась гиперэкспрессия опухолевыми клетками HIF 1α, что коррелировало с существенным сокращением продолжительности жизни.

Заключение

Проведенное исследование показало, что у части больных раком легкого на дооперационном этапе выявлена активация эритроидного ростка кроветворения, сопровождающаяся выбросом в периферическую кровь физиологически незрелых эритроцитов. Высокая (30 %) смертность в ближайший период (1–2 мес) после лечения регистрируется именно у таких больных. Эти результаты, которые ввиду малой выборки следует считать предварительными, позволяют полагать, что изученные показатели могут иметь важное значение при определении тактики лечения, поскольку могут свидетельствовать о наличии агрессивного фенотипа опухоли. В связи с этим запланировано продолжение работ в данном направлении.

ЛИТЕРАТУРА

- Edge S., Byrd D.R., Compton C.C., Fritz A.G., Greene F.L., Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7-th ed. New York: Spriger. 2010; 730 p.
- Семина О.В., Семенов Т.Н., Замулаева И.А., Селиванова Е.И., Ильина Т.П., Малютина Я.В., Семин Д.Ю., Дейгин В.И., Саенко А.С. Дипептид гамма D-GLU-D-TRP (Тимодепрессин) ингибирует миграцию CD34+ клеток из костного мозга в периферическую кровь в процессе роста опухоли. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2008; 7 (146): 105–108.
- Осинский С., Ваупель П. Микрофизиология опухолей (метаболическое микроокружение опухолевых клеток: характеристика, влияние на опухолевую прогрессию, клиническое приложение). Киев, 2009; 254 с.
- Jiang J., Tang Y.L., Liang X.H. EMT: a new vision of hypoxia promoting cancer progression. *Cancer Biol Ther*. 2011 Apr 15; 11 (8): 714–23.
- Lopez-Lazaro M. A new view of carcinogenesis and an alternative approach to cancer therapy. *Mol Med*. 2010 Mar; 16 (3–4): 144–53. doi: 10.2119/molmed.2009.00162.
- Mucaj V., Shay J.E., Simon M.C. Effects of hypoxia and HIFs on cancer metabolism. *Int J Hematol*. 2012 May; 95 (5): 464–70. doi: 10.1007/s12185-012-1070-5.
- Nozawa-Suzuki N., Nagasawa H., Ohnishi K., Morishige K. The inhibitory effect of hypoxic cytotoxin on the expansion of cancer stem cells in ovarian cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015 Feb 20; 457 (4): 706–11. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.01.053.

- 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.
- Zhao J., Du F., Luo Y., Shen G., Zheng F., Xu B. The emerging role of hypoxia-inducible factor-2 involved in chemo/radioresistance in solid tumors. *Cancer Treat Rev*. 2015 Jul; 41 (7): 623–33. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.05.004.
- Терсков И.А., Гительзон И.И. Метод химических (кислотных) эритрограмм. *Биофизика*. 1957; 11 (2): 259–266.
- Измestьева О.С., Лузянина А.А., Ершова И.Л., Жаворонков Л.П. Изучение влияния низкодозового γ-облучения на функциональное состояние эритроцитов периферической крови. *Радиационная биология. Радиозология*. 2014; 5 (54): 493.
- Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело*. 1988; 1: 16–19.
- Semenza G.L. Involvement of Hypoxia-Inducible Factor 1 in Human Cancer. *Internal Medicine*. 2002; 41 (2): 79–83.
- Semenza G.L. Involvement of oxygen-sensing pathways in physiologic and pathologic erythropoiesis. *Blood*. 2009; 114 (10): 2015–2019.
- Hung J.J., Yang M.H., Hsu H.S., Hsu W.H., Liu J.S., Wu K.J. Prognostic significance of hypoxia-inducible factor 1 alpha, TWIST1 and Snail expression in resectable non-small cell lung cancer. *Thorax*. 2009; 64 (12): 1082–1089.

Поступила 14.09.16
Принята в печать 16.01.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рагулин Юрий Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области с группой лечения заболеваний молочной железы, Медицинский радиологический научный

центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» (г. Обнинск, Россия). E-mail: yuri.ragulin@mail.ru. SPIN-код: 6453-6594.

Измestьева Ольга Семеновна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории радиопатологии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» (г. Обнинск, Россия). E-mail: olgaizmestieva@mail.ru. SPIN-код: 4725-2550.

Вапняр Владимир Вениаминович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения анестезиологии и реанимации, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» (г. Обнинск, Россия). E-mail: vap@obninsk.com.

Северская Наталья Викторовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением «in vitro» радионуклидной диагностики, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» (г. Обнинск, Россия). E-mail: severskn@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 3999-8816.

Полуэктова Марина Викторовна, кандидат биологических наук, заведующая отделом лабораторной диагностики, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» (г. Обнинск, Россия). E-mail: poluaktova@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 1882-5429.

Глебова Светлана Евгеньевна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лабораторной диагностики, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). E-mail: svetglebova@mail.ru.

Ершова Ирина Леонидовна, научный сотрудник «in vitro» радионуклидной диагностики, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» (г. Обнинск, Россия). E-mail: manu98ra@yandex.ru.

Дербугов Виктор Николаевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии и реанимации, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» (г. Обнинск, Россия). E-mail: derbug@mail.ru.

Жворонков Леонид Петрович, доктор медицинских наук, заместитель директора по организации научно-экспериментальной работы, заведующий лабораторией радиопатологии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» (г. Обнинск, Россия). E-mail: leonid.petrovich@inbox.ru. SPIN-код: 8957-7367.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

ERYTHROPOIESIS REACTION TO TUMOR GROWTH IN LUNG CANCER PATIENTS

**Y.A. Ragulin, O.S. Izmestieva, V.V. Vapnyar, N.V. Severskaya, M.V. Poluektova,
S.E. Glebova, I.L. Ershova, V.N. Derbugov, L.P. Zhavoronkov**

A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
4, Korolev street, 249036-Obninsk, Kaluga region, Russia. E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru, yuri.ragulin@mail.ru

Abstract

Background. In addition to the transport of oxygen in tissues, erythrocytes participate in maintaining homeostasis therefore their qualitative and quantitative characterization may reflect a number of changes occurring in the body. **The aim of the study** was to investigate the erythrone state and reaction of red blood cells of hematopoiesis in patients with lung cancer with the assessment of ability to use such reactions as predictive signs of aggressiveness of the tumor process. **Results.** Clinical material indicating the presence of reaction of erythropoiesis and enzymatic antioxidant system to tumor growth in patients with lung cancer was obtained. Pathological changes in the erythrone system, including changes in the concentration of hypoxia-inducible factor 1 α , quantitative and morphological characteristics of red blood cells and reticulocytes, hemoglobin concentration and the activity of superoxide dismutase correlated with tumor aggressiveness and more severe clinical status of patients. **Conclusion.** A comprehensive assessment of erythropoiesis is believed can be used in selection of criteria for predicting treatment response and patients survival.

Key words: lung cancer, tumor aggressiveness, hypoxia-inducible factor 1 α , erythroid hematopoiesis stimulation, polycythemia, high acid resistance of erythrocytes.

REFERENCES

1. Edge S., Byrd D.R., Compton C.C., Fritz A.G., Greene F.L., Trotti A. AJCC Cancer Staging Manual, 7-th ed. New York: Spriger. 2010; 730 p.
2. Semina O.V., Semenets T.N., Zamulaeva I.A., Selivanova E.I., Ilina T.P., Malyutina Ya.V., Semin D.Yu., Deigin V.I., Saenko A.S. Gamma dipeptide D-GLU-D-TRP (thymodepressin) inhibits migration of CD34+ cells from the bone marrow into the peripheral blood during tumor growth. Bull Exp Biol Med. 2008; 7 (146): 105–108. [in Russian]
3. Osinskiy S., Vaupel P. Micriphysiology of tumors (metabolic microenvironment of tumor cells: characteristics, influence on tumor progression, clinical application). Kiev, 2009; 254 p. [in Russian]
4. Jiang J., Tang Y.L., Liang X.H. EMT: a new vision of hypoxia promoting cancer progression. Cancer Biol Ther. 2011 Apr 15; 11 (8): 714–23.
5. Lopez-Lazaro M. A new view of carcinogenesis and an alternative approach to cancer therapy. Mol Med. 2010 Mar; 16 (3–4): 144–53. doi: 10.2119/molmed.2009.00162.
6. Mujaj V., Shay J.E., Simon M.C. Effects of hypoxia and HIFs on cancer metabolism. Int J Hematol. 2012 May; 95 (5): 464–70. doi: 10.1007/s12185-012-1070-5.
7. Nozawa-Suzuki N., Nagasawa H., Ohnishi K., Morishige K. The inhibitory effect of hypoxic cytotoxin on the expansion of cancer stem cells in ovarian cancer. Biochem Biophys Res Commun. 2015 Feb 20; 457 (4): 706–11. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.01.053.
8. 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.
9. Zhao J., Du F., Luo Y., Shen G., Zheng F., Xu B. The emerging role of hypoxia-inducible factor-2 involved in chemo/radioresistance in solid tumors. Cancer Treat Rev. 2015 Jul; 41 (7): 623–33. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.05.004.
10. Terskov I.A., Gitelzon I.I. The method of chemical (acid) erythrograms. Biophysics. 1957; 11 (2): 259–266. [in Russian]
11. Izmestyeva O.S., Luzyanina A.A., Ershova I.L., Zhavoronkov L.P. Study of the effect of low-dose γ -irradiation on functional state of peripheral blood erythrocytes. Radiat Biol. Radioecology. 2014; 5 (54): 493. [in Russian]
12. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Maiorova I.G., Tokarev V.E. A method of determining the catalase activity. Laboratornoe delo. 1988; 1: 16–19. [in Russian]
13. Semenza G.L. Involvement of Hypoxia-Inducible Factor 1 in Human Cancer. Internal Medicine. 2002; 41 (2): 79–83.
14. Semenza G.L. Involvement of oxygen-sensing pathways in physiologic and pathologic erythropoiesis. Blood. 2009; 114 (10): 2015–2019.
15. Hung J.J., Yang M.H., Hsu H.S., Hsu W.H., Liu J.S., Wu K.J. Prognostic significance of hypoxia-inducible factor 1 alpha, TWIST1 and Snail expression in resectable non-small cell lung cancer. Thorax. 2009; 64 (12): 1082–1089.

Received 14.09.16
Accepted 16.01.17

ABOUT THE AUTHORS

- Ragulin Yuri A.**, MD, PhD, Head of the Department of Radiation Therapy and Thoracic and Breast Surgery, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Russia). E-mail: yuri.ragulin@mail.ru. SPIN-code: 6453-6594.
- Izmestyeva Olga S.**, PhD, Leading Researcher, Radiopathology Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Russia). E-mail: olgaizmestieva@mail.ru. SPIN-code: 4725-2550.
- Vapnyar Vladimir V.**, MD, DSc, Leading Researcher, Department of Anesthesiology and Intensive Care, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Russia). E-mail: vap@obninsk.com.
- Severskaya Natalia V.**, MD, PhD, Head of the Department of Nuclear Medicine In Vitro, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Russia). E-mail: severskn@mrrc.obninsk.ru. SPIN-code: 3999-8816.
- Poluektova Marina V.**, PhD, Head of the Department of Laboratory Diagnostics, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Russia). E-mail: poluaktova@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 1882-5429.
- Glebova Svetlana E.**, MD, PhD, Leading Researcher, Department of Laboratory Diagnostics, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Russia). E-mail: svetglebova@mail.ru.
- Ershova Irina L.**, Research Scientist, Department of Nuclear Medicine In Vitro, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Russia). E-mail: manu98ra@yandex.ru.
- Derbugov Viktor N.**, MD, PhD, Head of Department of Anesthesiology and Intensive Care, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Russia). E-mail: derbug@mail.ru.
- Zhavoronkov Leonid P.**, Md. DSc, Deputy Director for Science, Head of Radiopathology Laboratory, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Russia). E-mail: leonid.petrovich@inbox.ru. SPIN-code: 8957-7367.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests