

УДК: 573.7, 57.016.4

Стволовые раковые клетки: «служба спасения» для опухолей в условиях генерализованного клеточного стресса

**Ефремов Я.Р.^{1,2}, Проскурина А.С.¹, Поттер Е.А.¹, Долгова Е.В.¹,
Ефремова О.В.², Ощепков Д.Ю.¹, Колчанов Н.А.¹, Богачев С.С.^{1*}**

¹*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия*

²*Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия*

Аннотация. В работе проведен анализ условий и возможных механизмов активации 96 генов, обеспечивающих злокачественный/плюрипотентный фенотип стволовых раковых клеток опухоли Кребс-2. Определены три стрессовых фактора, объединенные в одно понятие «генерализованного клеточного стресса», которые, как предполагается, регулируют механизмы экспрессии данных генов. Также для указанных генов установлено наличие сайтов связывания транскрипционных факторов, активирующихся в ответ на факторы генерализованного клеточного стресса. Полученные данные позволяют предположить существование механизма *de novo* формирования плюрипотентного/стволового фенотипа опухолевых клеток в условиях генерализованного клеточного стресса.

Ключевые слова: *стволовая раковая клетка, индукция плюрипотентности, гипоксия, оксидативный стресс, ксенобиотики, канцерогенез.*

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования являются объектом пристального изучения уже не одно столетие, при этом многие аспекты возникновения и развития опухолей до сих пор остаются загадкой. Одним из таких аспектов является развитие опухоли из единичного предшественника. Клональная природа опухолей известна достаточно давно: впервые это было показано для человеческих лимфом [1–3] и впоследствии подтверждено для других типов опухолей [4, 5]. Тем не менее, известно, что, несмотря на клональное происхождение, опухоль – это не просто однородная масса клеток, а сложно организованная ткань, состоящая из клеток, отличающихся, причем иногда очень сильно, и по фенотипу, и по физиологическим и пролиферативным признакам [6, 7].

В начале 90-х годов прошлого столетия в молекулярной онкологии сложилась устойчивая парадигма опухолевого роста, в соответствии с которой утверждалось, что опухоль растет за счет небольшой субпопуляции активно делящихся клеток, а остальная масса клеток, составляющих большую часть опухоли, является своего рода

*labmolbiol@mail.ru

балластом, который образуется в результате высокой генетической нестабильности опухолевых клеток [8].

Дальнейшая эволюция наших знаний об опухолях показала, что клеточный состав опухоли в достаточной степени определяется некими внутренними законами, аналогично развитию нормальных органов, и привела к возникновению новой парадигмы, в соответствии с которой опухоль рассматривается как абберрантный орган, развивающийся из субпопуляции опухолевых клеток, обладающих бесконечным пролиферативным потенциалом и низкодифференцированным фенотипом. Для такого типа клеток, по аналогии с нормальными стволовыми клетками, был введен новый термин «стволовая раковая клетка» (СРК) [9, 10].

Известно, что нормальные стволовые клетки могут существовать только в условиях так называемой ниши стволовых клеток [11], где они могут поддерживать размер и целостность популяции [12, 13]. Выход за пределы такой ниши приводит к неизбежной потере стволовости и дифференцировке в тот тип ткани, куда данная стволовая клетка мигрировала [14–16].

Клональная природа опухолей подразумевает, что вся масса опухоли – суть потомство одной клетки. Если бы свойства СРК аналогично нормальным стволовым клеткам зависели от стволовой ниши, то по мере пролиферации и роста опухоли «стволовая ниша» оказалась бы в самом центре опухоли, что, логичным образом, должно было бы привести либо к полной остановке роста опухоли, либо к такому ее замедлению, которое практически равнозначно остановке. Наблюдаемый же на практике рост опухолей предполагает наличие достаточно большого числа стволовых раковых клеток, более или менее равномерно распределенных по всему объему опухоли. Как показывают наши многочисленные эксперименты на мышах и культурах человеческих раковых клеток, равно как и результаты других исследователей, содержание СРК в ткани опухоли варьирует от нескольких сотых процента до нескольких процентов, причем они распределены дисперсно в опухолевой массе или в асцитной жидкости [17–19]. Это означает, что при нормальных условиях развития опухолевой ткани одна СРК обеспечивает существование и биологическую активность порядка 100–1000 опухолевых клеток. В связи с вышесказанным возникает вопрос, каким образом формируется такой характер распределения СРК по мере развития опухолевого квазиоргана при условии клонального происхождения всех клеток опухоли.

Общепринято считать, что основным источником новых стволовых раковых клеток, как и в случае нормальных плюри/мультипотентных стволовых клеток, является симметричное деление как проявление одного из базовых свойств стволовой клетки. Существование и базовые свойства СРК не зависят от стволовой ниши, СРК легко покидает не только свое изначальное место локализации в опухоли, но и сформированную опухолевую ткань, и без потери своих злокачественных свойств может мигрировать либо в другие отделы растущего опухолевого квазиоргана, либо в отдаленные участки организма. Иными словами, в результате симметричного деления образуется постоянный приток плюрипотентных стволовых раковых клеток из первичной «стволовой ниши», которые мигрируют на периферию опухоли, формируя там новые фокусы роста, и крайним случаем таких миграций являются метастазы. Данная гипотеза, объясняющая способность СРК увеличивать численность своей популяции по мере роста опухоли путем симметричного деления, подтверждается, в частности, и результатами, полученными нами ранее. Мы ежедневно анализировали количество СРК в асците Кребс-2 по мере его развития до гибели животных (14 суток). Была обнаружена характерная осцилляция количества СРК (TAMRA+) в пределах трех суток, сопровождающаяся увеличением объема асцитной жидкости и количества раковых клеток [19]. Количество TAMRA+ клеток возрастало в 3 раза и затем возвращалось к исходному. Была предложена следующая схема. В ходе первого

симметричного деления формируются две равнозначные СРК. В следующее деление входит одна из них и формируются две дочерних клетки, сохраняющие способность захватывать меченый TAMRA ДНК зонд. В результате третьего деления потомки СРК утрачивают способность захватывать меченый материал и процент TAMRA+ клеток возвращается к исходному. Таким образом поддерживается популяция стволовых раковых клеток, необходимая для поддержания общей клеточной массы раковых клеток в определенном объеме асцитной жидкости [18, 19].

Тем не менее, существуют многочисленные данные, которые предполагают существование иного механизма формирования и поддержания популяции СРК.

Так, в цитируемом выше нашем исследовании мы обнаружили несоответствие, которое не укладывалось в теорию, объясняющую увеличение количества СРК в результате их симметричного деления в развивающемся асците. Оказалось, что у большинства проанализированных мышей наблюдались дни пиковых значений, когда количество СРК значительно превышало пороговые значения, характерные для наблюдаемой осцилляции количества СРК [18, 19].

В работе Лавровского и др., было показано, что потомство клонов, полученных при клонировании мышинных сарком, формирует опухоль при трансплантации сингенным мышам не только в случае высокоопухолеродных клонов, которые демонстрировали основные признаки СРК, но и в случае так называемых псевдонормальных, или, как их еще называют авторы, ревертантных клонов. Эти ревертантные клоны демонстрировали такие свойства коммитированных, то есть запрограммированных на определенное направление дифференцировки, клеток, как контактное торможение и дифференцировка в адипоциты при длительном аресте в G_0 . Различие между опухолевыми и псевдонормальными клонами было только в частоте возникновения опухолей и времени, необходимом для этого [7].

Также известно, что многие иммортализованные («бессмертные») клеточные линии, демонстрирующие нормальный фенотип коммитированных клеток, например, типа 3T3, дают опухоли при трансплантации в сингенных или иммунодефицитных животных [20, 21]. Иными словами, приведенные данные предполагают, что при трансплантации коммитированных клеток типа 3T3, т.е. обладающих бесконечным пролиферативным потенциалом, но не обладающих низкодифференцированным фенотипом, *in vivo* стволовые раковые клетки могут возникать *de novo*, давая начало опухоли. Такая модель «динамической стволовости» показана, в частности, для меланом, клетки которых могут временно приобретать «рак-иницирующие» свойства, а также переходить из состояния «иницирующих клеток» в более дифференцированное в зависимости от опухолевого контекста [22].

В других работах также была показана возможность перехода раковых клеток в обоих направлениях от клеток с признаками стволовых клеток к дифференцированным клеткам и обратно [23, 24].

Многочисленные наблюдения «динамической стволовости» позволяют предположить эмерджентную природу если не всей, то, по крайней мере, части популяции СРК, а их появление связать с некими условиями микро- и гуморального окружения, приводящими к активации сигнальных путей, необходимых для индукции плюрипотентного/стволового фенотипа. Такое представление предполагает возможность обратной смены злокачественной идентичности клеток опухоли и объясняет присутствие СРК, равномерно распределенных по всей опухоли, включая ее дистальные районы.

Ранее мы проанализировали 167 генов, демонстрирующих повышенную экспрессию в клетках асцитной карциномы Кребс2, проявляющих все свойства СРК [25] и на основании литературных данных определили 96 из них, являющихся потенциальными индукторами «плюрипотентного» фенотипа этих клеток [26]. В данной работе мы

предприняли попытку проанализировать условия и механизмы активации экспрессии этих генов. Полученные результаты позволяют предположить существование механизма *de novo* формирования плюрипотентного/стволового фенотипа опухолевых клеток.

ИНДУКЦИЯ «ГЕНОВ СТОЛОВОСТИ» В УСЛОВИЯХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО КЛЕТОЧНОГО СТРЕССА

Ранее мы определили 96 генов, которые тем или иным образом формируют признаки злокачественности СРК асцитной карциномы Кребс-2. Кроме того, мы сделали вывод, что за формирование злокачественности и стволовости/плюрипотентности отвечают практически одни и те же гены [26].

Кроме уже сделанных в указанной статье выводов, идентификация генов, отвечающих за стволовость СРК опухоли Кребс-2, позволяет сделать определенные предположения о причинах и механизмах индукции стволового фенотипа у некоторой части клеток опухоли. Мы предположили, что переход опухолевых клеток из одного состояния в другое связан с некими изменениями внешних условий. Известно, что по мере развития и роста опухоли в ней возникают очаги гипоксии [27, 28], развивается оксидативный стресс, связанный с различными воспалительными и иммунными процессами [29, 30] а также повышается содержание эндогенных ксенобиотиков, таких, например, как кинуренин [31], которые могут активировать AhR [32] и другие ксеносенсоры. Соответственно, мы решили проанализировать литературные данные с целью выяснить, насколько перечисленные факторы способны активировать стволовость опухолевых клеток в целом и экспрессию выбранных нами «генов стволовости» в частности.

Тот факт, что гипоксия является мощным стимулом, усиливающим агрессивное поведение опухолей, известен достаточно давно [27]. Более поздние исследования показали, что гипоксия – необходимое условие существования нормальных плюри/мультипотентных стволовых клеток [33–35], а также индуцирует формирование стволового фенотипа в опухолевых клетках [36–39]. Анализ литературных данных показал, что 35 из 96 идентифицированных нами «генов стволовости» так или иначе активируются в условиях локальной или системной гипоксии: *Abca1* [40], *Acpp* [41], *Aldh1a1* [42], *Alox15* [43], *Amy1* [44], *Arg2* [45], *Blnk* [46], *Cacna1d* [47], *Ccr3* [48], *Cd55* [49], *Cldn1* [50], *Cp* [51], *Fgfr1* [52, 53], *Gas6* [54], *Gata6* [55], *Gdf6* [56], *Igf1* [57], *Igf2* [58], *Il10* [59], *Lyve1* [60], *Mmp2* [61], *Nfatc2* [62], *Nrcam* [61], *Nt5e* [63], *Nts* [64], *Pde4d* [65], *Pdk4* [66], *Per2* [67], *Pf4* [68], *Prok2* [69], *Pvr1l* [70], *Slc2a4* [71], *Slco4a1* [72], *Trpv4* [73], *Wnt5a* [74].

Данные о роли оксидативного стресса в регуляции стволовости опухолевых клеток в целом достаточно противоречивы. Многие исследования говорят о подавлении стволового фенотипа опухолевых клеток в условиях оксидативного стресса [75, 76]. Однако существуют и достаточно убедительные прямые доказательства индукции стволовости в ответ на оксидативный стресс [77–79]. Мы нашли доказательства активирующего действия оксидативного стресса для 34 генов из нашего списка: *Abca1* [80], *Acpp* [81], *Aldh1a1* [82], *Alox15* [83], *Arg2* [84], *Blnk* [46], *Ccr3* [85], *Cd200* [86], *Cd55* [87], *Col3a1* [88], *Comp* [89], *Cp* [90], *Eef1a2* [91], *Fgfr1* [92], *Gas6* [93], *Gstm3* [94], *Igf1* [95], *Igf2* [96], *Il10* [97], *Lyve1* [95], *Mmp2* [98], *Nfatc2* [99], *Pde4d* [100], *Pdk4* [101], *Per2* [102], *Pon1* [103], *Prg4* [104], *Rragd* [105], *Selp* [106], *Serpinb1a* [107], *Serpinb2* [108, 109], *Slc2a4* [110], *Tall* [111], *Wnt5a* [112].

Ну и наконец, мы нашли подтверждения, пусть и крайне немногочисленные, тому, что ксенобиотики также способны индуцировать стволовость опухолевых клеток [113, 114], а также активировать экспрессию 21 из 96 «генов стволовости» TAMRA+ клеток опухоли Кребс-2: *Abca1* [115], *Acpp* [81], *Aldh1a1* [42], *Cp* [116], *Cyp7a1* [117], *Fgfr1*

[118], *Gas6* [119], *Gstm3* [120], *Igf1* [121], *Igf2* [122], *Il10* [123, 124], *Mmp2* [125], *Nrcam* [126], *Pde4d* [127], *Pdk4* [128], *Per2* [129], *Pf4* [130], *Pon1* [131], *Rragd* [105], *Serpinb2* [132], *Wnt5a* [133].

Таким образом, анализ литературных данных показал, что 48 из 96 генов, которые мы обозначили, как потенциально значимые для формирования низкодифференцированного / стволового фенотипа опухолевых клеток, активируются в ответ на, по крайней мере, один из трех стрессовых стимулов – гипоксию, оксидативный стресс или ксенобиотики, при этом 14 (*Aldh1a1*, *Abca1*, *Igf1*, *Igf2*, *Il10*, *Gas6*, *Fgfr1*, *Wnt5a*, *Pdk4*, *Per2*, *Cp*, *Pde4d*, *Mmp2*, *Acpp*) отвечают повышенной экспрессией на все три стимула.

Известно, что *in vivo* ни один из упомянутых стрессовых стимулов не существует отдельно, а всегда неразрывно связан с другими. Так гипоксия, как и присутствие ксенобиотиков, приводят к оксидативному стрессу [134, 135]. С другой стороны, оксидативный стресс приводит к нарушению метаболизма, что, в свою очередь, вызывает появление различных эндогенных ксенобиотиков, таких как кинуренин [136, 137] или триптамин-4,5-дион [138]. Поэтому мы решили объединить эти три стрессовых фактора в одно понятие «генерализованного клеточного стресса».

КАК ПРОЙТИ В БИБЛИОТЕКУ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИНДУКЦИИ СТВОЛОВОСТИ

Совершенно очевидно, что отсутствие литературных данных относительно влияния стрессовых стимулов на остальные 48 генов не означает, что такого влияния действительно нет. Определенным подтверждением нашей гипотезы о роли стресса в активации стволовости могли бы быть данные о наличии регуляторных элементов, обеспечивающих связывание транскрипционных факторов и активацию транскрипции данных генов в ответ на факторы генерализованного клеточного стресса. Для проведения такого анализа мы использовали открытый веб-ресурс «Enrichr: interactive and collaborative HTML5 gene list enrichment analysis tool»: <http://amp.pharm.mssm.edu/Enrichr/> [139, 140]. Данный инструмент содержит исчерпывающую компиляцию результатов, полученных в экспериментах по ChIP-Seq (Chromatin ImmunoPrecipitation – Sequencing) анализу. Это позволяет использовать его не только для определения степени обогащения выборки по критерию наличия функциональных сайтов связывания для тех или иных транскрипционных факторов, но и для того, чтобы в принципе определить наличие всех установленных сайтов в исследуемых генах. Мы проанализировали все 96 «генов стволовости» на наличие таких сайтов (раздел ChEA 2016). Одним из главных результатов этого анализа оказалось то, что 72 гена из нашего списка содержат сайты связывания транскрипционного фактора SOX2, 59 – OCT4/POU5F1, 54 – NANOG, 45 – KLF4 и 52 – c-MYC (табл. 1). Фактически, только 7 генов из 96 (*Lyve1*, *Il17rb*, *Fam107a*, *Nrcam*, *Vsig4*, *Pf4*, *Amy1*, *Eif2s3y*) не содержали сайтов связывания ни одного из перечисленных факторов.

Таблица 1. Результаты анализа инструментом «Enrichr» 96 «генов стволовости», демонстрирующих повышенную экспрессию в TAMRA+ клетках относительно TAMRA–клеток опухоли Кребс-2, на присутствие функциональных сайтов связывания для транскрипционных факторов SOX2, KLF4, NANOG, c-MYC и OCT4/POU5F1

TrF	Overlap	P-value	Гены
SOX2	21/2564	0.009245	<i>Arg2; Crabp2; Ankrd22; Pde4d; Gata6; Cldn1; Dusp23; Myo1b; Nt5e; Fmnl2; Rab15; Ppap2b; Aldh1a1; Rragd; Pdk4; Maged2; Asb4; S100a14; Gas6; Cd55; Fgfr1</i>

TrF	Overlap	P-value	Гены
SOX2	17/1991	0.013342	<i>Il10; Gstm3; Tcf7l2; Fblim1; Wnt5a; Alox15; Clec11a; Igf1; Tnfrsf13c; Nt5e; Adrb3; Ppap2b; Kcnq2; Rragd; Blnk; Asb4; Fgfr1</i>
SOX2	16/2000	0.028265	<i>Il10; Serpinb2; Itln1; Nfatc2; Prg4; Dock10; Selp; Per2; Dusp23; Col3a1; Myo1b; Fmnl2; Tnn; Kcnq2; Lhx4; Cd55</i>
SOX2	8/1278	0.270262	<i>Per2; Tcf7l2; Tal1; Rab15; Rragd; Maged2; Pvr11; Fgfr1</i>
SOX2	14/2000	0.096132	<i>Gstm3; Fblim1; Clec11a; Gata6; Itln1; Nfatc2; Cyp7a1; Per2; Lassa4; Aldh1a1; Pdk4; Blnk; Gas6; Atp6v0d2</i>
SOX2	14/2000	0.096132	<i>Il10; Abca1; Cd5l; Abca9; Cacna1d; Igf1; Cp; Thpo; Rab37; Slco4a1; Tubb1; Maged2; Atp6v0d2; Cd200</i>
SOX2	13/2000	0.160414	<i>Il10; Tcf7l2; Aldh1l1; Arg2; Wnt5a; Nfatc2; Cacna1d; Cp; Tal1; Grb10; Lhx4; Acpp; Cd55</i>
SOX2	5/863	0.399596	<i>Per2; Gata6; Gdf6; Ltbp1; Itga9</i>
SOX2	19/3319	0.235257	<i>Il10; Gstm3; Tcf7l2; Fblim1; Alox15; Clec11a; Wnt5a; Igf1; Tnfrsf13c; Nt5e; Adrb3; Slco4a1; Ppap2b; Kcnq2; Rragd; Blnk; Asb4; Fgfr1; Itga9</i>
SOX2	2/497	0.692959	<i>Per2; Myo1b</i>
SOX2	3/785	0.732379	<i>Il10; Per2; Ppap2b</i>
SOX2	19/3420	0.278900	<i>Pde4d; Hpn; Nfatc2; Cacna1d; Gdf6; Abca13; Ltbp1; Rasgrp3; Dock10; Fmnl2; Bmper; Tnn; Slco4a1; Rab37; Kcnq2; Aldh1a1; Lhx4; Pvr11; Ccr3</i>
SOX2	10/2000	0.495379	<i>Aldh1l1; Adamts2; Bmper; Rab15; Eef1a2; Hpn; Tubb1; Abca9; Gpha2; Pvr11</i>
OCT4	20/2000	0.001144	<i>Il10; Serpinb2; Wnt5a; Itln1; Prg4; Igf1; Nts; Abca13; Dock10; Selp; Per2; Dusp23; Col3a1; Myo1b; Adamts2; Tnn; Col6a2; Grb10; Lhx4; Cd55</i>
OCT4	16/2000	0.028265	<i>Il10; Serpinb2; Itln1; Nfatc2; Prg4; Dock10; Selp; Per2; Dusp23; Col3a1; Myo1b; Fmnl2; Tnn; Kcnq2; Lhx4; Cd55</i>
OCT4	13/1992	0.157087	<i>Il10; Gstm3; Tcf7l2; Wnt5a; Alox15; Nfatc2; Nt5e; Adrb3; Kcnq2; Rragd; Asb4; Pvr11; Fgfr1</i>
OCT4	13/2000	0.160414	<i>Tnxb; Cacna1d; Slc2a4; Comp; Adamts2; Tdo2; Adrb3; Slco4a1; Trpv4; Kcnq2; Rragd; Pvr11; Itga9</i>
OCT4	7/2000	0.856909	<i>Tcf7l2; Eef1a2; Hpn; Grb10; Igf1; Acpp; Rasgrp3</i>
POU5F1	12/1550	0.067193	<i>Adamts2; Crabp2; Bmper; Thpo; Adrb3; Pde4d; Rragd; Pdk4; Cacna1d; Mycbpap; Asb4; Fgfr1</i>
POU5F1	6/622	0.078803	<i>Nt5e; Tal1; Mmp2; Gata6; Maged2; Fgfr1</i>
POU5F1	12/2109	0.311132	<i>Il10; Myo1b; Nt5e; Fmnl2; Adrb3; Fblim1; Tal1; Ppap2b; Cacna1d; Maged2; Asb4; Igf1</i>
POU5F1	3/753	0.705916	<i>Il10; Per2; Cyp26a1</i>
POU5F1	1/567	0.937187	<i>Slco4a1</i>
POU5F1	1/555	0.933343	<i>Prok2</i>
POU5F1	2/559	0.753373	<i>Cyp26a1; Abca13</i>
POU5F1	18/4232	0.755639	<i>Il10; Gstm3; Tcf7l2; Fblim1; Alox15; Wnt5a; Nfatc2; Tnfrsf13c; Nt5e; Adrb3; Slco4a1; Ppap2b; Kcnq2; Rragd; Asb4; Pvr11; Fgfr1; Itga9</i>
NANOG	15/1989	0.051785	<i>Tcf7l2; Wnt5a; Igf2; Igf1; Tnfrsf13c; Serpinb1a; Nt5e; Adrb3; Ppap2b; Kcnq2; Rragd; Blnk; Asb4; Pvr11; Fgfr1</i>
NANOG	14/2000	0.096132	<i>Il10; Serpinb2; Itln1; Nfatc2; Prg4; Dock10; Selp; Dusp23; Col3a1; Myo1b; Fmnl2; Tnn; Lhx4; Cd55</i>

TrF	Overlap	P-value	Гены
NANOG	19/3052	0.137575	<i>Tcf7l2; Wnt5a; Igf2; Igf1; Tnfrsf13c; Ltbp1; Serpinb1a; Nt5e; Adrb3; Rab15; Slco4a1; Ppap2b; Kcnq2; Rragd; Blnk; Asb4; Pvr1l; Itga9; Fgfr1</i>
NANOG	13/2000	0.160414	<i>Il10; Tcf7l2; Aldh1l1; Arg2; Wnt5a; Nfatc2; Cacna1d; Cp; Tal1; Grb10; Lhx4; Acpp; Cd55</i>
NANOG	9/1686	0.420900	<i>Tcf7l2; Tdo2; Rab15; Tal1; Mmp2; Gata6; Lhx4; Cldn1; Fgfr1</i>
NANOG	5/840	0.377515	<i>Clec11a; Blnk; Igf1; Acpp; Itga9</i>
NANOG	16/3520	0.636674	<i>Pde4d; Igf1; Cp; Lass4; Col3a1; Myo1b; Nt5e; Bmper; Adrb3; Rab37; Ppap2b; Pdk4; Grb10; Pvr1l; Fgfr1; Itga9</i>
NANOG	11/1908	0.307350	<i>Tcf7l2; Serpinb1a; Adrb3; Fblim1; Ppap2b; Rragd; Igf2; Blnk; Igf1; Itga9; Fgfr1</i>
NANOG	1/344	0.811672	<i>Igf2</i>
NANOG	2/542	0.737895	<i>Serpinb1a; Dusp23</i>
NANOG	3/1232	0.940192	<i>Slco4a1; Blnk; Igf1</i>
NANOG	8/2000	0.756029	<i>Tcf7l2; Dusp23; Arg2; Tal1; Prok2; Igf1; Gpha2; Ccr3</i>
KLF4	12/1211	0.013033	<i>Col3a1; Adamts2; Nt5e; Fblim1; Ankrd22; Gata6; Prok2; Slc2a4; Ltbp1; Cd200; Ccr3; Itga9</i>
KLF4	16/2000	0.028265	<i>Il10; Serpinb2; Itln1; Nfatc2; Prg4; Dock10; Selp; Per2; Dusp23; Col3a1; Myo1b; Fmnl2; Tnn; Slco4a1; Lhx4; Cd55</i>
KLF4	13/2000	0.160414	<i>Il10; Gstm3; Tcf7l2; Chrm1; Fblim1; Gata6; Cyp26a1; Myo1b; Rab37; Slco4a1; Ppap2b; Pvr1l; Cd55</i>
KLF4	8/1502	0.433701	<i>Cyp26a1; Bmper; Tal1; Ppap2b; Gata6; Igf2; S100a14; Cd55</i>
KLF4	6/2444	0.982047	<i>Per2; Lass4; Bmper; Col6a2; Tnfrsf13c; Acpp</i>
KLF4	7/1700	0.717649	<i>Myo1b; Lass4; Slco4a1; Igf2; Nfatc2; Pvr1l; Cd55</i>
KLF4	10/2000	0.495379	<i>Comp; Myo1b; Lass4; Slco4a1; Tal1; Pon1; Gata6; Grb10; Lhx4; Pvr1l</i>
CMYC	16/2000	0.028265	<i>Il10; Serpinb2; Itln1; Nfatc2; Prg4; Dock10; Selp; Per2; Dusp23; Col3a1; Myo1b; Fmnl2; Tnn; Kcnq2; Lhx4; Cd55</i>
MYC	14/2000	0.096132	<i>Ddx3y; Tnfrsf13c; Gdf6; Rasgrp3; Selp; Cyp26a1; Adamts2; Tal1; Rragd; Blnk; Asb4; Gas6; Pvr1l; Fgfr1</i>
MYC	16/2979	0.354148	<i>Gstm3; Tcf7l2; Tnxb; Crabp2; Mmp2; Wnt5a; Gata6; Igf2; Igf1; Ltbp1; Adamts2; Thpo; Rab15; Asb4; Lhx4; Cd55</i>
MYC	3/797	0.741816	<i>Blnk; Nfatc2; Tnfrsf13c</i>
MYC	2/3413	1.000000	<i>Per2; Adrb3</i>
MYC	6/3868	0.999934	<i>Tcf7l2; Clec11a; Wnt5a; Grb10; Gata6; Gdf6</i>
MYC	2/1458	0.994109	<i>Lass4; Fgfr1</i>
MYC	2/746	0.877854	<i>Rab37; Prok2</i>
MYC	4/1406	0.912685	<i>Mmp2; Ppap2b; Prok2; Tnfrsf13c</i>
MYC	11/2000	0.364090	<i>Ddx3y; Myo1b; Arg2; Slco4a1; Ankrd22; Hpn; Igf2; Grb10; Prg4; Igf1; Rasgrp3</i>

Известно, что SOX2, OCT4/POU5F1, Nanog, KLF4 и c-Мyc – пять основных транскрипционных факторов, формирующих транскрипционный профиль стволовых клеток, и их активация является достаточным событием для репрограммирования обычной соматической клетки в плюри/мультипотентную стволовую клетку [141, 142]. Показано, что эти транскрипционные факторы активируются в условиях гипоксии [36, 38, 39, 143], оксидативного стресса [77, 144–148] и в присутствии ксенобиотиков [113,

114, 149]. Таким образом, можно предположить механизм формирования стволового фенотипа опухолевых клеток, подразумевающий активацию этих ключевых факторов в условиях генерализованного клеточного стресса, которая приводит к повышенной экспрессии специфических мишеней, в число которых, вероятно, попадают и гены, обеспечивающие стволовой фенотип клеток Кребс-2.

Кроме того, мы решили проверить возможность активации «генов стволовости» в условиях генерализованного клеточного стресса посредством альтернативного механизма, независимого от SOX2/OCT4/Nanog/KLF4/c-Мус пути.

Основными транскрипционными факторами, обеспечивающими клеточный ответ на гипоксию, являются белки семейства HIF (hypoxia-inducible factor) [150]. Однако, такие факторы как NFκB, CREB, AP-1, Egr-1, NF-IL6/C/EBPβ, RTEF-1, GATA2, STAT5, ETS1 [151] и RUNX1 [152] также принимают непосредственное участие в регуляции транскрипции в условиях гипоксии/аноксии. Анализ показал, что 92 из 96 генов содержат сайты связывания по крайней мере одного из указанных транскрипционных факторов со следующим распределением: CREB1 – 25 генов, RELA (NFκB) – 9 генов, cJUN (AP-1) – 31 ген, MAF (AP-1) – 15 генов, EGR1 – 42 гена, C/EBPβ – 59 генов, ETS1 – 11 генов, STAT5 – 4 гена, GATA2 – 33 гена, RTEF-1/TEAD4 – 15 генов, RUNX1/AML1 – 45 генов (данные не приведены).

Кроме того, 88 генов содержат сайт(ы) связывания таких ксеносенсоров или их посредников, как PPARα/δ/γ (58 генов), NFE2L2/NRF2 (14 генов), AHR (6 генов), NR1I2/PXR (9 генов), FOXO1/3 (17 генов) [153], MITF (25 генов) [154], EGR1 (42 гена) [155, 156], а также андрогенового рецептора (AR) (55 генов), который, как было показано, может активироваться не только стероидными гормонами, но и различными ксенобиотиками, в том числе и эндогенными [157] (данные не показаны).

Оксидативный стресс активирует достаточно широкий, по сравнению с остальными компонентами генерализованного клеточного стресса, набор транскрипционных факторов, среди которых NFE2L2/NRF2, NFκB, cJUN, MAF, FOXO1/3, STAT1/3, ELK1, MEF2A [153, 158–160], FLI1 и HOXB4 [161], C/EBPα [162, 163], C/EBPδ [164, 165], Myb [166], GATA3 [167] и IRF8 [168, 169]. Оказалось, что все 96 генов из нашего списка содержат сайт(ы) как минимум одного из перечисленных транскрипционных факторов. Наиболее представленным был фактор FLI1 (56 генов), далее шли GATA3 (53 гена) и STAT3 (52 гена). Еще 9 факторов попали в группу средней представленности: cJUN – 31 ген, IRF8 – 22 гена, C/EBPα – 22 гена, C/EBPδ – 21 ген, Myb – 19 генов, MAF – 15 генов, NFE2L2/NRF2 – 14 генов, FOXO1 и STAT1 – по 12 генов. Оставшиеся 5 факторов были низкопредставлены: NFκB/RELA – 9 генов, ELK1 – 8 генов, FOXO3 – 7 генов, и, наконец, HOXB4 и MEF2A – по 5 генов (данные не показаны).

Таким образом, Enrichr-анализ показал, что практически все гены, потенциально обеспечивающие стволовой фенотип TAMRA+ клеток опухоли Кребс-2, могут активироваться в условиях генерализованного клеточного стресса, причем такая активация может происходить как через индукцию стволовости факторами SOX2, OCT4/POU5F1, Nanog, KLF4 и c-Мус, так и напрямую через специфических посредников клеточного ответа на гипоксию-ксенобиотики-оксидативный стресс. С другой стороны, очевидно, что наличие сайтов связывания определенных транскрипционных факторов не гарантирует активации транскрипции, которая очень сильно зависит от общего эпигенетического/физиологического контекста, поэтому необходим комплексный анализ данных. Выше мы уже упоминали, что существуют экспериментальные подтверждения активации ряда генов из нашего списка в условиях стресса, соответственно, анализ сайтов связывания дает нам представление о возможных механизмах такой активации и позволяет экстраполировать эти механизмы на остальные «гены стволовости».

СУЩЕСТВУЕТ ЛИ ТРЕТИЙ ВАРИАНТ: ОБСУЖДЕНИЕ

Вопрос о механизмах возникновения СРК и способах самоподдержания и увеличения их популяции в развивающихся злокачественных новообразованиях – один из важнейших для современной онкологии, поскольку является ключевым для разработки методов противоопухолевой терапии.

Классическая модель формирования субпопуляции СРК основана на способности плюрипотентных клеток к симметричному делению, как основному способу самообновления популяции [170, 171]. Дополнительная способность СРК сохранять свои «плюрипотентные» свойства в отсутствие условий «стволовой ниши» и характерная для большинства низкодифференцированных клеток способность к амебоидной миграции [172] обеспечивает равномерное распределение вновь образующихся после симметричного деления иницирующих клеток по всему объему новообразования и, соответственно, создает условия для непрерывного экспоненциального роста опухолевой массы.

Предложенная нами модель индукции стволовости в условиях генерализованного клеточного стресса дополняет классическую модель и позволяет объяснить определенные несоответствия имеющихся экспериментальных данных с моделью «симметричное деление – миграция» [7, 20, 21]. При этом надо учитывать, что наше представление о генерализованном клеточном стрессе не ограничивается выбранными выше факторами и вполне может быть дополнено такими компонентами, как воспаление, ионизирующее излучение, тепловой шок и т.д. Кроме того, такая модель в принципе объясняет канцерогенный эффект хронического оксидативного стресса, воспаления и действия канцерогенных ксенобиотиков через *de novo* индукцию «плюрипотентности» с последующей трансформацией в злокачественность.

Одновременное существование двух независимых и взаимодополняющих механизмов формирования и поддержания субпопуляции СРК подразумевает, что могут существовать и третий, и четвертый варианты. Для полного представления о возможных механизмах возникновения СРК необходимо упомянуть и другие гипотезы.

Одна из таких гипотез объясняет феномен *de novo* возникновения СРК вследствие характерной для опухолевых клеток генетической нестабильности, в результате которой могут формироваться клетки со стволовым фенотипом, дисперсно локализованные по всему объему опухолевой массы [173]. Однако данное объяснение имеет существенный недостаток, поскольку плохо согласуется с результатами многочисленных наблюдений, указывающих на то, что опухоли сохраняют свои гистологические и биохимические свойства, а значит и общий транскрипционный профиль на протяжении развития, при метастазировании и при трансплантации в модельных животных [174, 175]. Этот факт свидетельствует о сохранении определенной «генетической индивидуальности» клеток, обеспечивающих рост опухоли, что в известной степени противоречит стохастической модели формирования туморогенной популяции вследствие генетической нестабильности.

Другим возможным механизмом формирования плюрипотентного фенотипа у опухолевых клеток может быть феномен «генометастазирования» [176]. Предполагается, что экстраклеточная двуцепочечная ДНК, выделившаяся из клеток, погибших в результате апоптоза или некроза, как первичного, так и вторичного, может поглощаться раковыми клетками, прошедшими первые стадии дифференцировки/коммитирования, но еще сохранившими такую базовую характеристику СРК, как способность захватывать фрагменты экстраклеточной двуцепочечной ДНК. Появление во внутренних компартментах таких клеток ДНК с определенными генетическими или структурными характеристиками может приводить к возврату плюрипотентного потенциала коммитированных клеток и их реверсивному превращению в новые СРК. Предполагаемый «реверсивный механизм» не

противоречит предлагаемой нами концепции индукции стволовости в условиях генерализованного клеточного стресса, а дополняет ее, поскольку действие факторов генерализованного клеточного стресса всегда сопровождается интенсивной гибелью раковых клеток, в результате которой в раковой ткани всегда присутствует достаточное количество экстраклеточной двуцепочечной ДНК [177]. Данная гипотеза рассматривает механизм ретрансформации ближайших коммитированных потомков уже существующих СРК. Недостатком данной модели, как и предыдущей, основанной на генетической нестабильности, можно считать неопределенный, случайный характер результатов событий, в которые была вовлечена клетка (множественные мутации, случайный генетический состав интернализированной ДНК).

В поддержку модели репрограммирования в направлении восстановления плюрипотентного статуса коммитированных клеток может рассматриваться также феномен формирования жизнеспособной СРК из апоптотических телец СРК в результате активации «программы восстановления» в сформированных так называемых «блеббшилдах» (blebbishields). Было обнаружено, что после индуцированного апоптоза одно из апоптотических телец, возникших в результате распада СРК, становится центром объединения других апоптотических телец. В результате такой активности формируется структура «блеббшилда», состоящая из ассоциированных в один конгломерат апоптотических пузырьков. После их слияния формируется новая СРК, способная сливаться с иммунными клетками. В результате таких трансформаций формируется вторичный очаг опухоли, клетки которой характеризуются большей агрессивностью и туморогенностью [178, 179].

В целом, все рассмотренные гипотезы, начиная генетической нестабильностью и заканчивая слиянием апоптотических телец, описывают формирование плюрипотентного/стволового фенотипа опухолевых клеток как вероятностное событие с непредсказуемым результатом, так или иначе связанное с изменениями в их генетическом материале. Наблюдаемая нами картина колебаний доли стволовых раковых клеток в экспериментальных опухолях [19] говорит о том, что скорее всего основной причиной «динамической стволовости» являются не геномные, а эпигенетические изменения.

Предложенная нами модель индукции стволовости в ответ на такие составляющие генерализованного клеточного стресса как гипоксия, оксидативный стресс и действие ксенобиотиков описывает, по-видимому, некие базовые механизмы реакции клеток на стресс. Можно предположить, что СРК являются своего рода «скорой помощью» опухоли, возникающими *de novo* и обеспечивающими ее выживание в случае возникновения неблагоприятных условий. При этом остается ряд вопросов и главный из них – почему доля стволовых раковых клеток по отношению ко всей массе опухоли остается достаточно низкой несмотря на наличие условий стресса? Кроме того, не ясно, как долго стволовая раковая клетка может поддерживать стволовой фенотип, и зависит ли сохранение стволовости от внешних условий или же это постепенно затухающее состояние независимо от наличия/отсутствия индуцирующих агентов?

Учитывая все вышесказанное, мы вынуждены признать, что подавляющее большинство современных схем противоопухолевой медикаментозной и радиотерапии приводят к формированию условий генерализованного клеточного стресса, и, следовательно, с достаточной степенью вероятности индуцируют формирование стволовых раковых клеток *de novo* [180]. Возможно, это объясняет тот факт, что несмотря на определенный прогресс, в целом эффективность лечения рака остается крайне неудовлетворительной, и рак остается одной из основных причин смертности населения Земного шара.

Работа выполнена в рамках государственного задания по бюджетному проекту № 0324-2019-0042.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fialkow P.J., Klein G., Gartler S.M., Clifford P. Clonal origin for individual Burkitt tumours. *The Lancet*. 1970. V. 1. P. 384–386.
2. Fialkow P.J., Gartler S.M., Yoshida A., Clonal origin of chronic myelocytic leukemia in man. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1967. V. 58. P. 1468–1471.
3. Steele M.W. Clonal origin for individual Burkitt tumours. *Lancet*. 1970. V. 1. P. 677.
4. Baylin S.B., Gann D.S., Hsu S.H. Clonal origin of inherited medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma. *Science*. 1976. V. 193. P. 321–323.
5. Nowell P.C. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science*. 1976. V. 194. P. 23–28.
6. Mendez G., Quencer R., Post M., Stokes N. Malignant external otitis: a radiographic-clinical correlation. *Am. J. Roentgenol*. 1979. V. 132. P. 957–961.
7. Lavrovsky V.A., Guvakova M.A., Lavrovsky Y.V. High frequency of tumour cell reversion to non-tumorigenic phenotype. *Eur. J. Cancer*. 1992. V. 28. P. 17–21.
8. Pathak S. Cytogenetic abnormalities in cancer: with special emphasis on tumor heterogeneity. *Cancer Metastasis Rev*. 1990. V. 8. P. 299–318.
9. Mattox D.E., Von Hoff D.D. Culture of human head and neck cancer stem cells using soft agar. *Arch. Otolaryngol*. 1980. V. 106. P. 672–674.
10. Reya T., Morrison S.J., Clarke M.F., Weissman I.L. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature*. 2001. V. 414. P. 105–111.
11. Schofield R. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell. *Blood Cells*. 1978. V. 4. P. 7–25.
12. Schofield R. The stem cell system. *Biomed. Pharmacother*. 1983. V. 37. P. 375–380.
13. Lin H. The stem-cell niche theory: lessons from flies. *Nat. Rev. Genet*. 2002. V. 3. P. 931–940.
14. Marthiens V., Kazanis I., Moss L., Long K., Ffrench-Constant C. Adhesion molecules in the stem cell niche - more than just staying in shape? *J. Cell Sci*. 2010. V. 123. P. 1613–1622.
15. Voog J., Jones D.L. Stem cells and the niche: A dynamic duo. *Cell Stem Cell*. 2010. V. 6. P. 103–115.
16. O'Brien L.E., Bilder D. Beyond the niche: tissue-level coordination of stem cell dynamics. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol*. 2013. V. 29. P. 107–136.
17. Dolgova E.V., Alyamkina E.A., Efremov Y.R., Nikolin V.P., Popova N.A., Tyrinova T.V., Kozel A.V., Minkevich A.M., Andrushkevich O.M., Zavyalov E.L. et al. Identification of cancer stem cells and a strategy for their elimination. *Cancer Biol. Ther*. 2014. V. 15. P. 1378–1394.
18. Potter E.A., Dolgova E.V., Proskurina A.S., Minkevich A.M., Efremov Y.R., Taranov O.S., Omigov V.V., Nikolin V.P., Popova N.A., Bayborodin S.I. et al. A strategy to eradicate well-developed Krebs-2 ascites in mice. *Oncotarget*. 2016. V. 7. P. 11580–11594.
19. Potter E.A., Dolgova E.V., Proskurina A.S., Efremov Y.R., Taranov O.S., Nikolin V.P., Popova N.A., Dubatolova T.D., Petrova D.D., Vereschagin E.I. et al. Development of the therapeutic regimen based on the synergistic activity of cyclophosphamide and doublestranded DNA preparation which results in complete cure of mice engrafted with Krebs-2 ascites. *Vavilov J. Genet. Breed*. 2016. V. 20. P. 723–735.
20. Greig R.G., Koestler T.P., Trainer D.L., Corwin S.P., Miles L., Kline T., Sweet R., Yokoyama S., Poste G. Tumorigenic and metastatic properties of “normal” and ras-transfected NIH/3T3 cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1985. V. 82. P. 3698–3701.
21. Melchiori A., Colacci A., Lollini P.L., De Giovanni C., Carlone S., Grilli S., Parodi S., Albini A. Induction of invasive and experimental metastasis potential in BALB/c 3T3 cells by benzo(a)pyrene transformation. *Invasion Metastasis*. 1992. V. 12. P. 1–11.

22. Tuccitto A., Tazzari M., Beretta V., Rini F., Miranda C., Greco A., Santinami M., Patuzzo R., Vergani B., Villa A. et al. Immunomodulatory factors control the fate of melanoma tumor initiating cells. *Stem Cells*. 2016. V. 34. P. 2449–2460.
23. ElShamy W.M., Duhé R.J. Overview: Cellular plasticity, cancer stem cells and metastasis. *Cancer Lett*. 2013. V. 341. P. 2–8.
24. Campos-Sánchez E., Cobaleda C. Tumoral reprogramming: Plasticity takes a walk on the wild side. *Biochim. Biophys. Acta*. 2015. V. 1849. P. 436–447.
25. Potter E., Dolgova E., Proskurina A., Efremov Y., Minkevich A., Rozanov A., Peltek S., Nikolin V., Popova N., Seledtsov I. et al. Gene expression profiling of tumor-initiating stem cells from mouse Krebs-2 carcinoma using a novel marker of poorly differentiated cells. *Oncotarget*. 2017. V. 8. P. 9425–9441.
26. Ефремов Я.Р., Проскурина А.С., Поттер Е.А., Долгова Е.В., Ефремова О.В., Богачев С.С. Инь и янь плюрипотентности: результаты анализа генов, демонстрирующих повышенную экспрессию в иницирующих опухолевых клетках асцитной карциномы Кребс-2. *Математическая биология и биоинформатика*. 2019. Т. 14. № 1. С. 160–187.
27. Bertout J.A., Patel S.A., Simon M.C. The impact of O₂ availability on human cancer. *Nat. Rev. Cancer*. 2008. V. 8. P. 967–975.
28. Moulder J.E., Rockwell S. Tumor hypoxia: its impact on cancer therapy. *Cancer Metastasis Rev*. 1987. V. 5. P. 313–341.
29. Murr C., Fuith L.C., Widner B., Wirleitner B., Baier-Bitterlich G., Fuchs D. Increased neopterin concentrations in patients with cancer: Indicator of oxidative stress? *Anticancer Res*. 1999. V. 19. P. 1721–1728.
30. Laviano A., Meguid M.M., Preziosa I., Fanelli F.R. Oxidative stress and wasting in cancer. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2007. V. 10. P. 449–456.
31. Kurz K., Schroecksnel S., Weiss G., Fuchs D. Association between increased tryptophan degradation and depression in cancer patients. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2011. V. 14. P. 49–56.
32. Poormasjedi-Meibod M.S., Salimi Elizei S., Leung V., Baradar Jalili R., Ko F., Ghahary A. Kynurenine modulates MMP-1 and type-I collagen expression via aryl hydrocarbon receptor activation in dermal fibroblasts. *J. Cell. Physiol*. 2016. V. 231. P. 2749–2760.
33. Hammoud A.A., Kirstein N., Mournetas V., Darracq A., Broc S., Blanchard C., Zeineddine D., Mortada M., Boeuf H. Murine embryonic stem cell plasticity is regulated through klf5 and maintained by metalloproteinase mmp1 and hypoxia. *PLoS One*. 2016. V. 11. P. e0146281.
34. López-Iglesias P., Alcaina Y., Tapia N., Sabour D., Arauzo-Bravo M.J., Sainz de la Maza D., Berra E., O'Mara A.N., Nistal M., Ortega S. et al. Hypoxia induces pluripotency in primordial germ cells by HIF1 α stabilization and Oct4 deregulation. *Antioxid. Redox Signal*. 2015. V. 22. P. 205–223.
35. Mohyeldin A., Garzón-Muvdi T., Quiñones-Hinojosa A. Oxygen in stem cell biology: A critical component of the stem cell niche. *Cell Stem Cell*. 2010. V. 7. P. 150–161.
36. Bae K.-M., Dai Y., Vieweg J., Siemann D.W. Hypoxia regulates SOX2 expression to promote prostate cancer cell invasion and sphere formation. *Am. J. Cancer Res*. 2016. V. 6. P. 1078–1088.
37. Seo E.J., Kim D.K., Jang I.H., Choi E.J., Shin S.H., Lee S.I., Kwon S.-M., Kim K.-H., Suh D.-S., Kim J.H. Hypoxia-NOTCH1-SOX2 signaling is important for maintaining cancer stem cells in ovarian cancer. *Oncotarget*. 2016. V. 7. P. 55624–55638.
38. Iida H., Suzuki M., Goitsuka R., Ueno H. Hypoxia induces CD133 expression in human lung cancer cells by up-regulation of OCT3/4 and SOX2. *Int. J. Oncol*. 2012. V. 40. P. 71–79.

39. Li Z., Rich J.N. Hypoxia and hypoxia inducible factors in cancer stem cell maintenance. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2010. P. 21–30.
40. Plösch T., Gellhaus A., Van Straten E.M.E., Wolf N., Huijkman N.C.A., Schmidt M., Dunk C.E., Kuipers F., Winterhager E. The liver X receptor (LXR) and its target gene ABCA1 are regulated upon low oxygen in human trophoblast cells: A reason for alterations in preeclampsia? *Placenta*. 2010. V. 31. P. 910–918.
41. Liu T., Wang X., Bai Y., Liao H., Qiu S., Yang Y., Yan X., Chen J., Guo H., Zhang S. The HIF-2alpha dependent induction of PAP and adenosine synthesis regulates glioblastoma stem cell function through the A2B adenosine receptor. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2014. V. 49. P. 8–16.
42. Hough R.B., Piatigorsky J. Preferential transcription of rabbit Aldh1a1 in the cornea: implication of hypoxia-related pathways. *Mol. Cell. Biol.* 2004. V. 24. P. 1324–1340.
43. Lundqvist A., Sandstedt M., Sandstedt J., Wickelgren R., Hansson G.I., Jeppsson A., Hultén L.M. The arachidonate 15-lipoxygenase enzyme product 15-HETE is present in heart tissue from patients with ischemic heart disease and enhances clot formation. *PLoS One*. 2016. V. 11. P. e0161629.
44. Jam I., Shoham M., Wolf R.O., Mishkin S. Elevated serum amylase activity in the absence of clinical pancreatic or salivary gland disease: possible role of acute hypoxemia. *Am. J. Gastroenterol.* 1978. V. 70. P. 480–488.
45. Chen B., Xue J., Meng X., Slutzky J.L., Calvert A.E., Chicoine L.G. Resveratrol prevents hypoxia-induced arginase II expression and proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells via Akt-dependent signaling. *Am. J. Physiol. Cell. Mol. Physiol.* 2014. V. 307. P. L317–L325.
46. Han W., Takano T., He J., Ding J., Gao S., Noda C., Yanagi S., Yamamura H. Role of BLNK in oxidative stress signaling in B cells. *Antioxidants Redox Signal.* 2001. V. 3. P. 1065–1073.
47. Li R., Wang Y., Yang Z., He Y., Zhao T., Fan M., Wang X., Zhu L., Wang X. Hypoxia-inducible factor-1 α regulates the expression of L-type voltage-dependent Ca(2+) channels in PC12 cells under hypoxia. *Cell Stress Chaperones*. 2015. V. 20. P. 507–516.
48. Ricciardi A., Elia A.R., Cappello P., Puppo M., Vanni C., Fardin P., Eva A., Munroe D., Wu X., Giovarelli M., Varesio L. Transcriptome of hypoxic immature dendritic cells: Modulation of chemokine/receptor expression. *Mol. Cancer Res.* 2008. V. 6. P. 175–185.
49. Botto L., Beretta E., Bulbarelli A., Rivolta I., Lettiero B., Leone B.E., Miserocchi G., Palestini P., Lettiero B., Barbara L. et al. Hypoxia-induced modifications in plasma membranes and lipid microdomains in A549 cells and primary human alveolar cells. *J. Cell. Biochem.* 2008. V. 105. P. 503–513.
50. Brown R.C., Mark K.S., Egleton R.D., Huber J.D., Burroughs A.R., Davis T.P. Protection against hypoxia-induced increase in blood-brain barrier permeability: role of tight junction proteins and NFkappaB. *J. Cell Sci.* 2003. V. 116. P. 693–700.
51. Martin F., Linden T., Katschinski D.M., Oehme F., Flamme I., Mukhopadhyay C.K., Eckhardt K., Tröger J., Barth S., Camenisch G., Wenger R.H. Copper-dependent activation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1: implications for ceruloplasmin regulation. *Blood*. 2005. V. 105. P. 4613–4619.
52. Ganat Y., Soni S., Chacon M., Schwartz M.L., Vaccarino F.M. Chronic hypoxia up-regulates fibroblast growth factor ligands in the perinatal brain and induces fibroblast growth factor-responsive radial glial cells in the sub-ependymal zone. *Neuroscience*. 2002. V. 112. P. 977–991.
53. Mouillet J.-F., Donker R.B., Mishima T., Cronqvist T., Chu T., Sadovsky Y. The unique expression and function of miR-424 in human placental trophoblasts1. *Biol. Reprod.* 2013. V. 89. P. 25.
54. Mishra A., Wang J., Shiozawa Y., McGee S., Kim J., Jung Y., Joseph J., Berry J.E.,

- Havens A., Pienta K.J., Taichman R.S. Hypoxia stabilizes GAS6/Axl signaling in metastatic prostate cancer. *Mol. Cancer Res.* 2012. V. 10. P. 703–712.
55. Hsiao K.-Y., Wu M.-H., Chang N., Yang S.-H., Wu C.-W., Sun H.S., Tsai S.-J. Coordination of AUF1 and miR-148a destabilizes DNA methyltransferase 1 mRNA under hypoxia in endometriosis. *Mol. Hum. Reprod.* 2015. V. 21. P. 894–904.
 56. Li X., Yang Y., Fang J., Zhang H. FIZZ1 could enhance the angiogenic ability of rat aortic endothelial cells. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2013. V. 6. P. 1847–1853.
 57. Yang Q., Sun M., Ramchandran R., Raj J.U. IGF-1 signaling in neonatal hypoxia-induced pulmonary hypertension: Role of epigenetic regulation. *Vascul. Pharmacol.* 2015. V. 73. P. 20–31.
 58. Jögi A., Vallon-Christersson J., Holmquist L., Axelson H., Borg Å., Pählman S. Human neuroblastoma cells exposed to hypoxia: induction of genes associated with growth, survival, and aggressive behavior. *Exp. Cell Res.* 2004. V. 295. P. 469–487.
 59. Xu L., Wang X., Wang J., Liu D., Wang Y., Huang Z., Tan H. Hypoxia-induced secretion of IL-10 from adipose-derived mesenchymal stem cell promotes growth and cancer stem cell properties of Burkitt lymphoma. *Tumor Biol.* 2016. V. 37. P. 7835–7842.
 60. Chaudary N., Milosevic M., Hill R.P. Suppression of vascular endothelial growth factor receptor 3 (VEGFR3) and vascular endothelial growth factor C (VEGFC) inhibits hypoxia-induced lymph node metastases in cervix cancer. *Gynecol. Oncol.* 2011. V. 123. P. 393–400.
 61. Slevin M., Krupinski J., Rovira N., Turu M., Luque A., Baldellou M., Sanfeliu C., de Vera N., Badimon L. Identification of pro-angiogenic markers in blood vessels from stroked-affected brain tissue using laser-capture microdissection. *BMC Genomics.* 2009. V. 10. P. 113.
 62. Wang P., Xu J., Hou Z., Wang F., Song Y., Wang J., Zhu H., Jin H. miRNA-34a promotes proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells by targeting PDGFRA. *Cell Prolif.* 2016. V. 49. P. 484–493.
 63. Fu S., Davies K.P. Opiorphin-dependent upregulation of CD73 (a key enzyme in the adenosine signaling pathway) in corporal smooth muscle cells exposed to hypoxic conditions and in corporal tissue in pre-priapic sickle cell mice. *Int. J. Impot. Res.* 2015. V. 27. P. 140–145.
 64. Shen D., Wang Y. Changes of plasma level of neurotensin, somatostatin, and dynorphin A in pilots under acute hypoxia. *Mil. Med.* 1998. V. 163. P. 120–121.
 65. Pullamsetti S.S., Banat G.A., Schmall A., Szibor M., Pomagruk D., Hänze J., Kolosionek E., Wilhelm J., Braun T., Grimminger F. et al. Phosphodiesterase-4 promotes proliferation and angiogenesis of lung cancer by crosstalk with HIF. *Oncogene.* 2013. V. 32. P. 1121–1134.
 66. Van Thienen R., Masschelein E., D’Hulst G., Thomis M., Hespel P. Twin resemblance in muscle HIF-1 α responses to hypoxia and exercise. *Front. Physiol.* 2017. V. 7. P. 676.
 67. Peek C.B., Levine D.C., Cedernaes J., Taguchi A., Kobayashi Y., Tsai S.J., Bonar N.A., McNulty M.R., Ramsey K.M., Bass J. Circadian clock interaction with HIF1 α mediates oxygenic metabolism and anaerobic glycolysis in skeletal muscle. *Cell Metab.* 2017. V. 25. P. 86–92.
 68. Shen D., Wang Y. Effects of hypoxia on platelet activation in pilots. *Aviat. Space. Environ. Med.* 1994. V. 65. P. 646–648.
 69. LeCouter J., Lin R., Tejada M., Frantz G., Peale F., Hillan K.J., Ferrara N. The endocrine-gland-derived VEGF homologue Bv8 promotes angiogenesis in the testis: Localization of Bv8 receptors to endothelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2003. V. 100. P. 2685–2690.
 70. Friedman G.K., Haas M.C., Kelly V.M., Markert J.M., Gillespie G.Y., Cassady K.A.

- Hypoxia moderates γ 134.5-deleted herpes simplex virus oncolytic activity in human glioma xenoline primary cultures. *Transl. Oncol.* 2012. V. 5. P. 200–207.
71. Royer C., Lachuer J., Crouzoulon G., Roux J., Peyronnet J., Mamet J., Pequignot J., Dalmaz Y. Effects of gestational hypoxia on mRNA levels of Glut3 and Glut4 transporters, hypoxia inducible factor-1 and thyroid hormone receptors in developing rat brain. *Brain Res.* 2000. V. 856. P. 119–128.
 72. Applebaum M.A., Jha A.R., Kao C., Hernandez K.M., DeWane G., Salwen H.R., Chlenski A., Dobratic M., Mariani C.J., Godley L.A. et al. Integrative genomics reveals hypoxia inducible genes that are associated with a poor prognosis in neuroblastoma patients. *Oncotarget.* 2016. V. 7. P. 76816–76826.
 73. Wu Q.-F., Qian C., Zhao N., Dong Q., Li J., Wang B.-B., Chen L., Yu L., Han B., Du Y.-M., Liao Y.-H. Activation of transient receptor potential vanilloid 4 involves in hypoxia/reoxygenation injury in cardiomyocytes. *Cell Death Dis.* 2017. V. 8. P. e2828.
 74. Chen L., Fink T., Ebbesen P., Zachar V. Temporal transcriptome of mouse ATDC5 chondroprogenitors differentiating under hypoxic conditions. *Exp. Cell Res.* 2006. V. 312. P. 1727–1744.
 75. Ma Y., Yu W., Shrivastava A., Alemi F., Lankachandra K., Srivastava R.K., Shankar S. Sanguinarine inhibits pancreatic cancer stem cell characteristics by inducing oxidative stress and suppressing sonic hedgehog-Gli-Nanog pathway. *Carcinogenesis.* 2017. V. 38. P. 1047–1056.
 76. Cipak A., Mrakovcic L., Ciz M., Lojek A., Mihaylova B., Goshev I., Jaganjac M., Cindric M., Sitic S., Margaritoni M. et al. Growth suppression of human breast carcinoma stem cells by lipid peroxidation product 4-hydroxy-2-nonenal and hydroxyl radical-modified collagen. *Acta Biochim. Pol.* 2010. V. 57. P. 165–171.
 77. Saijo H., Hirohashi Y., Torigoe T., Horibe R., Takaya A., Murai A., Kubo T., Kajiwara T., Tanaka T., Shionoya Y. et al. Plasticity of lung cancer stem-like cells is regulated by the transcription factor HOXA5 that is induced by oxidative stress. *Oncotarget.* 2016. V. 7. P. 50043–50056.
 78. Gopal K., Gupta N., Zhang H., Alshareef A., Alqahtani H., Bigras G., Lewis J., Douglas D., Kneteman N., Lavasanifar A., Lai R. Oxidative stress induces the acquisition of cancer stem-like phenotype in breast cancer detectable by using a Sox2 regulatory region-2 (SRR2) reporter. *Oncotarget.* 2016. V. 7. P. 3111–3127.
 79. Dayem A.A., Choi H.-Y., Kim J.-H., Cho S.-G. Role of oxidative stress in stem, cancer, and cancer stem cells. *Cancers (Basel).* 2010. V. 2. P. 859–884.
 80. Davies N.A., Watkeys L., Butcher L., Potter S., Hughes M.G., Moir H., Morris K., Thomas A.W., Webb R. The contributions of oxidative stress, oxidised lipoproteins and AMPK towards exercise-associated PPAR γ signalling within human monocytic cells. *Free Radic. Res.* 2015. V. 49. P. 45–56.
 81. Obianime A.W., Roberts I.I. Antioxidants, cadmium-induced toxicity, serum biochemical and the histological abnormalities of the kidney and testes of the male Wistar rats. *Niger. J. Physiol. Sci.* 2009. V. 24. P. 177–185.
 82. Strzalka-Mrozik B., Prudlo L., Kimsa M.W., Kimsa M.C., Kapral M., Nita M., Mazurek U. Quantitative analysis of SOD2, ALDH1A1 and MGST1 messenger ribonucleic acid in anterior lens epithelium of patients with pseudoexfoliation syndrome. *Mol. Vis.* 2013. V. 19. P. 1341–1349.
 83. Jung J.E., Karatas H., Liu Y., Yalcin A., Montaner J., Lo E.H., Van Leyen K. STAT-dependent upregulation of 12/15-lipoxygenase contributes to neuronal injury after stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2015. V. 35. P. 2043–2051.
 84. Touyz R.M. Linking LOX-1 and arginase II through mitochondria: A novel paradigm in endothelial dysfunction. *Circ. Res.* 2014. V. 115. P. 412–414.
 85. Michalec L., Choudhury B.K., Postlethwait E., Wild J.S., Alam R., Lett-Brown M.,

- Sur S. CCL7 and CXCL10 orchestrate oxidative stress-induced neutrophilic lung inflammation. *J. Immunol.* 2002. V. 168. P. 846–852.
86. Gupta S., Silva T.S., Osizugbo J.E., Tucker L., Spratt H.M., Garg N.J. Serum-mediated activation of macrophages reflects TcVac2 vaccine efficacy against chagas disease. *Infect. Immun.* 2014. V. 82. P. 1382–1389.
87. Iborra A., Mayorga M., Llobet N., Martínez P. Expression of complement regulatory proteins [membrane cofactor protein (CD46), decay accelerating factor (CD55), and protectin (CD59)] in endometrial stressed cells. *Cell. Immunol.* 2003. V. 223. P. 46–51.
88. Luna C., Li G., Qiu J., Epstein D.L., Gonzalez P. Role of miR-29b on the regulation of the extracellular matrix in human trabecular meshwork cells under chronic oxidative stress. *Mol. Vis.* 2009. V. 15. P. 2488–2497.
89. Wahba M.G.F., Messiha B.A.S., Abo-Saif A.A. Protective effects of fenofibrate and resveratrol in an aggressive model of rheumatoid arthritis in rats. *Pharm. Biol.* 2016. V. 54. P. 1705–1715.
90. Dzugkoeva F.S., Mozhaeva I. V., Dzugkoev S.G., Margieva O.I., Tedtoeva A.I., Otiev M.A., Oxidative stress and biochemical markers of endothelial dysfunction and organ damage under conditions of experimental nonferrous metal intoxication. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016. V. 162. P. 199–202.
91. Chen E., Proestou G., Bourbeau D., Wang E. Rapid up-regulation of peptide elongation factor EF-1 α protein levels is an immediate early event during oxidative stress-induced apoptosis. *Exp. Cell Res.* 2000. V. 259. P. 140–148.
92. Alizadeh M., Wada M., Gelfman C.M., Handa J.T., Hjelmeland L.M. Downregulation of differentiation specific gene expression by oxidative stress in ARPE-19 cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001. V. 42. P. 2706–2713.
93. Tsai W.-B., Long Y., Park J.-R., Chang J.T., Liu H., Rodriguez-Canales J., Savaraj N., Feun L.G., Davies M.A., Wistuba I.I., Kuo M.T. Gas6/Axl is the sensor of arginine-auxotrophic response in targeted chemotherapy with arginine-depleting agents. *Oncogene.* 2016. V. 35. P. 1632–1642.
94. Gibson L.A., Lavoie R.A., Bissegger S., Campbell L.M., Langlois V.S. A positive correlation between mercury and oxidative stress-related gene expression (GPX3 and GSTM3) is measured in female Double-crested Cormorant blood. *Ecotoxicology.* 2014. V. 23. P. 1004–1014.
95. Jiao H., Natoli R., Valter K., Provis J.M., Rutar M. Spatiotemporal cadence of macrophage polarisation in a model of light-induced retinal degeneration. *PLoS One.* 2015. V. 10. P. e0143952.
96. Yang B., Wagner J., Damaschke N., Yao T., Wuerzberger-Davis S.M., Lee M.H., Svaren J., Miyamoto S., Jarrard D.F. A novel pathway links oxidative stress to loss of Insulin Growth Factor-2 (IGF2) imprinting through NF- κ B activation. *PLoS One.* 2014. V. 9. P. e88052.
97. Joseph Martin S., Evan Prince S. Comparative modulation of levels of oxidative stress in the liver of anti-tuberculosis drug treated Wistar rats by vitamin B12, beta-carotene, and Spirulina fusiformis: Role of NF- κ B, iNOS, IL-6, and IL-10. *J. Cell. Biochem.* 2017. V. 118. P. 3825–3833.
98. Liu D., Zhang R., Wu J., Pu Y., Yin X., Cheng Y., Wu J., Feng C., Luo Y., Zhang J. Interleukin-17A promotes esophageal adenocarcinoma cell invasiveness through ROS-dependent, NF- κ B-mediated MMP-2/9 activation. *Oncol. Rep.* 2017. V. 37. P. 1779–1785.
99. Nomura M., Yoshimura Y., Kikuri T., Hasegawa T., Taniguchi Y., Deyama Y., Koshiro K., Sano H., Suzuki K., Inoue N. Platinum nanoparticles suppress osteoclastogenesis through scavenging of reactive oxygen species produced in RAW264.7 cells. *J. Pharmacol. Sci.* 2011. V. 117. P. 243–252.

100. Kim H.K., Hwang S.H., Abdi S. Tempol ameliorates and prevents mechanical hyperalgesia in a rat model of chemotherapy-induced neuropathic pain. *Front. Pharmacol.* 2017. V. 7. P. 532.
101. Lake A.D., Wood C.E., Bhat V.S., Chorley B.N., Carswell G.K., Sey Y.M., Kenyon E.M., Padnos B., Moore T.M., Tennant A.H. et al. Dose and effect thresholds for early key events in a PPAR α -mediated mode of action. *Toxicol. Sci.* 2016. V. 149. P. 312–325.
102. Davis B.T., Voigt R.M., Shaikh M., Forsyth C.B., Keshavarzian A. CREB protein mediates alcohol-induced circadian disruption and intestinal permeability. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2017. V. 41. P. 2007–2014.
103. Desai S., Baker S.S., Liu W., Moya D.A., Browne R.W., Mastrandrea L., Baker R.D., Zhu L. Paraoxonase 1 and oxidative stress in paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int.* 2014. V. 34. P. 110–117.
104. Lee K.-Y., Feng P.-H., Ho S.-C., Chuang K.-J., Chen T.-T., Su C.-L., Liu W.-T., Chuang H.-C. Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 4: a novel biomarker for environmental exposure to particulate air pollution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015. V. 10. P. 831–841.
105. Sasaki H., Shitara M., Yokota K., Hikosaka Y., Moriyama S., Yano M., Fujii Y. RagD gene expression and NRF2 mutations in lung squamous cell carcinomas. *Oncol. Lett.* 2012. V. 4. P. 1167–1170.
106. Takano M., Meneshian A., Sheikh E., Yamakawa Y., Wilkins K.B., Hopkins E.A., Bulkley G.B. Rapid upregulation of endothelial P-selectin expression via reactive oxygen species generation. *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.* 2002. V. 283. P. H2054–H2061.
107. Frühbeck G., Sáinz N., Rodríguez A., Catalán V., Becerril S., Ramírez B., Gómez-Ambrosi J. Leptin administration downregulates the increased expression levels of genes related to oxidative stress and inflammation in the skeletal muscle of ob/ob mice. *Mediators Inflamm.* 2010. V. 2010. P. 1–15.
108. Vo T.K.D., de Saint-Hubert M., Morrhaye G., Godard P., Geenen V., Martens H.J., Debacq-Chainiaux F., Swine C., Toussaint O. Transcriptomic biomarkers of the response of hospitalized geriatric patients admitted with heart failure. Comparison to hospitalized geriatric patients with infectious diseases or hip fracture. *Mech. Ageing Dev.* 2011. V. 132. P. 131–139.
109. van Leeuwen D.M., van Agen E., Gottschalk R.W., Vlietinck R., Gielen M., van Herwijnen M.H., Maas L.M., Kleinjans J.C., van Delft J.H. Cigarette smoke-induced differential gene expression in blood cells from monozygotic twin pairs. *Carcinogenesis.* 2006. V. 28. P. 691–697.
110. Li M., Zhao J., Hu Y., Lu H., Guo J. Oxygen free radicals regulate energy metabolism via AMPK pathway following cerebral ischemia. *Neurol. Res.* 2010. V. 32. P. 779–784.
111. Ogino T., Kobuchi H., Fujita H., Matsukawa A., Utsumi K. Erythroid and megakaryocytic differentiation of K562 erythroleukemic cells by monochloramine. *Free Radic. Res.* 2014. V. 48. P. 292–302.
112. Andersson-Sjöland A., Karlsson J.C., Rydell-Törmänen K. ROS-induced endothelial stress contributes to pulmonary fibrosis through pericytes and Wnt signaling. *Lab. Investig.* 2016. V. 96. P. 206–217.
113. Liu Y., Lu R., Gu J., Chen Y., Zhang X., Zhang L., Wu H., Hua W., Zeng J. Aldehyde dehydrogenase 1A1 up-regulates stem cell markers in benzo[a]pyrene-induced malignant transformation of BEAS-2B cells. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2016. V. 45. P. 241–250.
114. Stanford E.A., Wang Z., Novikov O., Mulas F., Landesman-Bollag E., Monti S., Smith B.W., Seldin D.C., Murphy G.J., Sherr D.H. The role of the aryl hydrocarbon receptor in the development of cells with the molecular and functional characteristics of

- cancer stem-like cells. *BMC Biol.* 2016. V. 14. P. 20.
115. Ma Y., Liu D. Activation of pregnane X receptor by pregnenolone 16 α -carbonitrile prevents high-fat diet-induced obesity in AKR/J mice. *PLoS One.* 2012. V. 7. P. e38734.
 116. Auslander M., Yudkovski Y., Chalifa-Caspi V., Herut B., Ophir R., Reinhardt R., Neumann P.M., Tom M. Pollution-affected fish hepatic transcriptome and its expression patterns on exposure to cadmium. *Mar. Biotechnol.* 2008. V. 10. P. 250–261.
 117. Lambert C.B., Spire C., Claude N., Guillouzo A. Dose- and time-dependent effects of phenobarbital on gene expression profiling in human hepatoma HepaRG cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2009. V. 234. P. 345–360.
 118. Łazarenkow A., Michalska M., Mirowski M., Słomiak K., Nawrot-Modranka J. The effect of hydrazine derivatives of 3-formylchromones on angiogenic basic fibroblast growth factor and fibroblast growth factor receptor-1 in human melanoma cell line WM-115. *Acta Biochim. Pol.* 2017. V. 64. P. 585–590.
 119. Bruchova H., Vasikova A., Merkerova M., Milcova A., Topinka J., Balascak I., Pastorkova A., Sram R.J., Brdicka R. Effect of maternal tobacco smoke exposure on the placental transcriptome. *Placenta.* 2010. V. 31. P. 186–191.
 120. Li C.Y., Renaud H.J., Klaassen C.D., Cui J.Y. Age-specific regulation of drug-processing genes in mouse liver by ligands of xenobiotic-sensing transcription factors. *Drug Metab. Dispos.* 2016. V. 44. P. 1038–1049.
 121. Wohlfahrt-Veje C., Audouze K., Brunak S., Antignac J.P., le Bizec B., Juul A., Skakkebaek N.E., Main K.M. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins, furans, and biphenyls (PCDDs/PCDFs and PCBs) in breast milk and early childhood growth and IGF1. *Reproduction.* 2014. V. 147. P. 391–399.
 122. Wang J., Liu X., Li T., Liu C., Zhao Y. Increased hepatic Igf2 gene expression involves C/EBP β in TCDD-induced teratogenesis in rats. *Reprod. Toxicol.* 2011. V. 32. P. 313–321.
 123. Khalil A., Villard P.-H., Dao M.A., Burcelin R., Champion S., Fouchier F., Savouret J.-F., Barra Y., Seree E. Polycyclic aromatic hydrocarbons potentiate high-fat diet effects on intestinal inflammation. *Toxicol. Lett.* 2010. V. 196. P. 161–167.
 124. Pacheco K.A., Tarkowski M., Sterritt C., Negri J., Rosenwasser L.J., Borish L. The influence of diesel exhaust particles on mononuclear phagocytic cell-derived cytokines: IL-10, TGF-beta and IL-1 beta. *Clin. Exp. Immunol.* 2001. V. 126. P. 374–383.
 125. Kamaraj S., Anandakumar P., Jagan S., Ramakrishnan G., Devaki T. Modulatory effect of hesperidin on benzo(a)pyrene induced experimental lung carcinogenesis with reference to COX-2, MMP-2 and MMP-9. *Eur. J. Pharmacol.* 2010. V. 649. P. 320–327.
 126. Gato W.E., Hales D.B., Means J.C. Hepatic gene expression analysis of 2-aminoanthracene exposed Fisher-344 rats reveal patterns indicative of liver carcinoma and type 2 diabetes. *J. Toxicol. Sci.* 2012. V. 37. P. 1001–1016.
 127. Yeo C.D., Kim Y.A., Lee H.Y., Kim J.W., Kim S.J., Lee S.H., Kim Y.K. Roflumilast treatment inhibits lung carcinogenesis in benzo(a)pyrene-induced murine lung cancer model. *Eur. J. Pharmacol.* 2017. V. 812. P. 189–195.
 128. Luckhurst C.A., Ratcliffe M., Stein L., Furber M., Botterell S., Laughton D., Tomlinson W., Weaver R., Chohan K., Walding A. Synthesis and biological evaluation of N-alkylated 8-oxybenz[c]azepine derivatives as selective PPAR δ agonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011. V. 21. P. 531–536.
 129. Manzella N., Bracci M., Staffolani S., Strafella E., Rapisarda V., Valentino M., Amati M., Copertaro A., Santarelli L. Styrene altered clock gene expression in serum-shocked cultured human fibroblasts. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2013. V. 77. P. 1296–1298.
 130. Sithu S.D., Srivastava S., Siddiqui M.A., Vladykovskaya E., Riggs D.W., Conklin D.J., Haberzettl P., O'Toole T.E., Bhatnagar A., D'Souza S.E. Exposure to acrolein by inhalation causes platelet activation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2010. V. 248. P. 100–

- 110.
131. Gouédard C., Barouki R., Morel Y. Dietary polyphenols increase paraoxonase 1 gene expression by an aryl hydrocarbon receptor-dependent mechanism. *Mol. Cell. Biol.* 2004. V. 24. P. 5209–5222.
 132. Brauze D., Zawierucha P., Kiwerska K., Bednarek K., Oleszak M., Rydzanicz M., Jarmuz-Szymczak M. Induction of expression of aryl hydrocarbon receptor-dependent genes in human HepaRG cell line modified by shRNA and treated with β -naphthoflavone. *Mol. Cell. Biochem.* 2017. V. 425. P. 59–75.
 133. Hrubá E., Vondráček J., Líbalová H., Topinka J., Bryja V., Souček K., Machala M. Gene expression changes in human prostate carcinoma cells exposed to genotoxic and nongenotoxic aryl hydrocarbon receptor ligands. *Toxicol. Lett.* 2011. V. 206. P. 178–188.
 134. Pizzino G., Irrera N., Cucinotta M., Pallio G., Mannino F., Arcoraci V., Squadrito F., Altavilla D., Bitto A. Oxidative stress: harms and benefits for human health. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017. V. 2017. P. 1–13.
 135. Netzer N., Gatterer H., Faulhaber M., Burtscher M., Pramsöhler S., Pesta D. Hypoxia, oxidative stress and fat. *Biomolecules.* 2015. V. 5. P. 1143–1150.
 136. Wigner P., Czarny P., Galecki P., Su K.P., Sliwinski T. The molecular aspects of oxidative & nitrosative stress and the tryptophan catabolites pathway (TRYCATs) as potential causes of depression. *Psychiatry Res.* 2018. V. 262. P. 566–574.
 137. Ramírez-Ortega D., Ramiro-Salazar A., González-Esquivel D., Ríos C., Pineda B., Pérez de la Cruz V. 3-Hydroxykynurenine and 3-hydroxyanthranilic acid enhance the toxicity induced by copper in rat astrocyte culture. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017. V. 2017. P. 1–12.
 138. Jiang X.R., Wrona M.Z., Dryhurst G. Tryptamine-4,5-dione, a putative endotoxic metabolite of the superoxide-mediated oxidation of serotonin, is a mitochondrial toxin: Possible implications in neurodegenerative brain disorders. *Chem. Res. Toxicol.* 1999. V. 12. P. 429–436.
 139. Chen E.Y., Tan C.M., Kou Y., Duan Q., Wang Z., Meirelles G., Clark N.R., Ma'ayan A. Enrichr: interactive and collaborative HTML5 gene list enrichment analysis tool. *BMC Bioinformatics.* 2013. V. 14. P. 128.
 140. Kuleshov M. V., Jones M.R., Rouillard A.D., Fernandez N.F., Duan Q., Wang Z., Koplev S., Jenkins S.L., Jagodnik K.M., Lachmann A. et al. Enrichr: a comprehensive gene set enrichment analysis web server 2016 update. *Nucleic Acids Res.* 2016. V. 44. P. W90–W97.
 141. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006. V. 126. P. 663–676.
 142. Heng J.C.D., Orlov Y.L., NG H.H. Transcription factors for the modulation of pluripotency and reprogramming. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 2010. V. 75. P. 237–244.
 143. Mathieu J., Zhang Z., Zhou W., Wang A.J., Heddleston J.M., Pinna C.M.A., Hubaud A., Stadler B., Choi M., Bar M. et al. HIF induces human embryonic stem cell markers in cancer cells. *Cancer Res.* 2011. V. 71. P. 4640–4652.
 144. Chang Q., Chen B., Thakur C., Lu Y., Chen F. Arsenic-induced sub-lethal stress reprograms human bronchial epithelial cells to CD61⁻ cancer stem cells. *Oncotarget.* 2014. V. 5. P. 1290–1303.
 145. Balvan J., Gumulec J., Raudenska M., Krizova A., Stepka P., Babula P., Kizek R., Adam V., Masarik M. Oxidative stress resistance in metastatic prostate cancer: Renewal by self-eating. *PLoS One.* 2015. V. 10. P. e0145016.
 146. Kim M.-C., Cui F.-J., Kim Y. Hydrogen peroxide promotes epithelial to mesenchymal transition and stemness in human malignant mesothelioma cells. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2013. V. 14. P. 3625–3630.

147. Cullingford T.E., Butler M.J., Marshall A.K., Tham E.L., Sugden P.H., Clerk A. Differential regulation of Krüppel-like factor family transcription factor expression in neonatal rat cardiac myocytes: Effects of endothelin-1, oxidative stress and cytokines. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Res.* 2008. V. 1783. P. 1229–1236.
148. Kang J., Gemberling M., Nakamura M., Whitby F.G., Handa H., Fairbrother W.G., Tantin D. A general mechanism for transcription regulation by Oct1 and Oct4 in response to genotoxic and oxidative stress. *Genes Dev.* 2009. V. 23. P. 208–222.
149. Jang J., Wang Y., Kim H.S., Lalli M.A., Kosik K.S. Nrf2, a regulator of the proteasome, controls self-renewal and pluripotency in human embryonic stem cells. *Stem Cells.* 2014. V. 32. P. 2616–2625.
150. Peet D.J., Kittipassorn T., Wood J.P., Chidlow G., Casson R.J. HIF signalling: The eyes have it. *Exp. Cell Res.* 2017. V. 356. P. 136–140.
151. Cummins E.P., Taylor C.T. Hypoxia-responsive transcription factors. *Pflügers Arch. - Eur. J. Physiol.* 2005. V. 450. P. 363–371.
152. Lee S.H., Manandhar S., Lee Y.M. Roles of RUNX in hypoxia-induced responses and angiogenesis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017. P. 449–469.
153. Klotz L.-O., Steinbrenner H. Cellular adaptation to xenobiotics: Interplay between xenosensors, reactive oxygen species and FOXO transcription factors. *Redox Biol.* 2017. V. 13. P. 646–654.
154. Huang L., Wang C., Zhang Y., Wu M., Zuo Z. Phenanthrene causes ocular developmental toxicity in zebrafish embryos and the possible mechanisms involved. *J. Hazard. Mater.* 2013. V. 261. P. 172–180.
155. Sullivan B.P., Cui W., Copple B.L., Luyendyk J.P. Early growth response factor-1 limits biliary fibrosis in a model of xenobiotic-induced cholestasis in mice. *Toxicol. Sci.* 2012. V. 126. P. 267–274.
156. Thiel G., Cibelli G. Regulation of life and death by the zinc finger transcription factor Egr-1. *J. Cell. Physiol.* 2002. V. 193. P. 287–292.
157. Araki N., Ohno K., Takeyoshi M., Iida M. Evaluation of a rapid in vitro androgen receptor transcriptional activation assay using AR-EcoScreenTM cells. *Toxicol. Vitro.* 2005. V. 19. P. 335–352.
158. Sies H., Berndt C., Jones D.P. Oxidative stress. *Annu. Rev. Biochem.* 2017. V. 86. P. 715–748.
159. Nemmiche S. Oxidative signaling response to cadmium exposure. *Toxicol. Sci.* 2017. V. 156. P. 4–10.
160. Zhang J., Wang X., Vikash V., Ye Q., Wu D., Liu Y., Dong W. ROS and ROS-mediated cellular signaling. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016. V. 2016. P. 1–18.
161. Monzen S., Tashiro E., Kashiwakura I. Megakaryocytopoiesis and thrombopoiesis in hematopoietic stem cells exposed to ionizing radiation. *Radiat. Res.* 2011. V. 176. P. 716–724.
162. Puri N., Sodhi K., Haarstad M., Kim D.H., Bohinc S., Foglio E., Favero G., Abraham N.G. Heme induced oxidative stress attenuates sirtuin1 and enhances adipogenesis in mesenchymal stem cells and mouse pre-adipocytes. *J. Cell. Biochem.* 2012. V. 113. P. 1926–1935.
163. Xu Y., Saegusa C., Schehr A., Grant S., Whitsett J.A., Ikegami M. C/EBP α is required for pulmonary cytoprotection during hyperoxia. *Am. J. Physiol. Cell. Mol. Physiol.* 2009. V. 297. P. L286–L298.
164. Hour T.-C., Lai Y.-L., Kuan C.-I., Chou C.-K., Wang J.-M., Tu H.-Y., Hu H.-T., Lin C.-S., Wu W.-J., Pu Y.-S. et al. Transcriptional up-regulation of SOD1 by CEBPD: A potential target for cisplatin resistant human urothelial carcinoma cells. *Biochem. Pharmacol.* 2010. V. 80. P. 325–334.
165. Banerjee S., Aykin-Burns N., Krager K.J., Shah S.K., Melnyk S.B., Hauer-Jensen M.,

- Pawar S.A. Loss of C/EBP δ enhances IR-induced cell death by promoting oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Free Radic. Biol. Med.* 2016. V. 99. P. 296–307.
166. Wan J., Badham H.J., Winn L. The role of c-MYB in benzene-initiated toxicity. *Chem. Biol. Interact.* 2005. V. 153–154. P. 171–178.
167. Li J., Zhao L., Zhang Y., Li W., Duan X., Chen J., Guo Y., Yang S., Sun G., Li B. Imbalanced immune responses involving inflammatory molecules and immune-related pathways in the lung of acute and subchronic arsenic-exposed mice. *Environ. Res.* 2017. V. 159. P. 381–393.
168. Sakai E., Morita M., Ohuchi M., Kido M.A., Fukuma Y., Nishishita K., Okamoto K., Itoh K., Yamamoto M., Tsukuba T. Effects of deficiency of Kelch-like ECH-associated protein 1 on skeletal organization: a mechanism for diminished nuclear factor of activated T cells cytoplasmic 1 during osteoclastogenesis. *FASEB J.* 2017. V. 31. P. 4011–4022.
169. Li Q., Zhang P., Yu X., Zhao Y., Li Q., Zhang Y., Yang Z., Xie Y., Xue P., Sun S. et al. Lead transiently promotes granulocyte-macrophage progenitor differentiation and subsequently suppresses common myeloid progenitor differentiation. *Toxicol. Sci.* 2017. V. 160. P. 268–283.
170. Rich J.N. Cancer stem cells: Understanding tumor hierarchy and heterogeneity. *Medicine (Baltimore)*. 2016. V. 95. P. S2–S7.
171. Franco S.S., Szczesna K., Iliou M.S., Al-Qahtani M., Mobasheri A., Kobolák J., Dinnyés A. In vitro models of cancer stem cells and clinical applications. *BMC Cancer*. 2016. V. 16. P. 738.
172. Sakamoto Y., Prudhomme S., Zaman M.H. Viscoelastic gel-strip model for the simulation of migrating cells. *Ann. Biomed. Eng.* 2011. V. 39. P. 2735–2749.
173. Lagasse E. Cancer stem cells with genetic instability: the best vehicle with the best engine for cancer. *Gene Ther.* 2008. V. 15. P. 136–142.
174. Franzén B., Linder S., Alaiya A.A., Eriksson E., Fujioka K., Bergman A.-C., Jörnvall H., Auer G. Analysis of polypeptide expression in benign and malignant human breast lesions. *Electrophoresis*. 1997. V. 18. P. 582–587.
175. Süsskind D., Hurst J., Rohrbach J.M., Schnichels S. Novel mouse model for primary uveal melanoma: a pilot study. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 2017. V. 45. P. 192–200.
176. García-Casas A., García-Olmo D.C., García-Olmo D. Further the liquid biopsy: Gathering pieces of the puzzle of genomestasis theory. *World J. Clin. Oncol.* 2017. V. 8. P. 378–388.
177. Wen F., Curlango-Rivera G., Huskey D.A., Xiong Z., Hawes M.C. Visualization of extracellular DNA released during border cell separation from the root cap. *Am. J. Bot.* 2017. V. 104. P. 970–978.
178. Jinesh G.G., Kamat A.M. Blebbishield emergency program: an apoptotic route to cellular transformation. *Cell Death Differ.* 2016. V. 23. P. 757–758.
179. Jinesh G.G., Kamat A.M. The blebbishield emergency program overrides chromosomal instability and phagocytosis checkpoints in cancer stem cells. *Cancer Res.* 2017. V. 77. P. 6144–6156.
180. Chang J.C. Cancer stem cells: Role in tumor growth, recurrence, metastasis, and treatment resistance. *Medicine (Baltimore)*. 2016. V. 95. P. S20–S25.

Рукопись поступила в редакцию 29.03.2019.
Дата опубликования 18.06.2019.