

С.П. Осинский
Л.Д. Гуменюк
Д.С. Осинский
С.П. Меренцев

Институт экспериментальной
патологии, онкологии
и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого
НАН Украины

Институт онкологии
АМН Украины, Киев, Украина

Ключевые слова: рак желудка, гипоксия-индуцибельный фактор (ГИФ-1 α), экспрессия, прогноз.

ЭКСПРЕССИЯ ГИПОКСИЯ-ИНДУЦИБЕЛЬНОГО ФАКТОРА-1 α В ТКАНИ РАКА ЖЕЛУДКА ЧЕЛОВЕКА И ЕЕ СВЯЗЬ С НЕКОТОРЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Резюме. Гипоксия-индуцибельный фактор (ГИФ-1 α) является транскрипционным фактором, который обеспечивает адаптацию опухолевых клеток к гипоксии и инициирует различные пути, поддерживающие рост опухоли и ее прогрессию. Цель исследования — определение уровня экспрессии ГИФ-1 α в ткани рака желудка (РЖ) человека и оценка его прогностического значения. Экспрессия ГИФ-1 α определена при иммуногистохимическом исследовании у 82 больных РЖ I–IV стадии. Больные подвергались оперативному вмешательству. У 91,5% больных РЖ опухоль являлась ГИФ-1 α -положительной. По количеству клеток, экспрессирующих ГИФ-1 α , опухоли подразделялись следующим образом: низкий уровень экспрессии — 57,3% случаев, средний — 30%, высокий — 3,7%. Экспрессия ГИФ-1 α не связана с клинико-гистологическими показателями, хотя отмечена ее корреляция со степенью дифференцировки опухоли. Экспрессия ГИФ-1 α ассоциировалась с лучшими показателями общей выживаемости, но эта связь оказалась статистически недостоверной ($p > 0,05$).

ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее характерных особенностей злокачественной опухоли, которая отличает ее от нормальных тканей и доброкачественных опухолей, является высокий уровень внутриопухолевой гипоксии. В работах последних лет установлено, что клеточная гипоксия индуцирует мозаичную адаптивную реакцию, которая первично опосредуется гипоксия-индуцибельным фактором-1 α (ГИФ-1 α) [1, 2]. ГИФ-1 α является гетеродимером, состоящим из α - и β -субъединиц. Экспрессия ГИФ-1 α относится к внутриклеточному кислородному статусу, тогда как ГИФ-1 β субъединица конститутивно экспрессируется независимо от внутриклеточной гипоксии [3]. ГИФ-1 α димеризуется с ГИФ-1 β в ядре и транскрипционно активирует ряд генов путем связывания с гипоксия-реакционными элементами (ГРЭ). Субъединица ГИФ-1 α стабилизируется при гипоксии, но при нормоксии α -субъединица гетеродимера (ГИФ-1 α) быстро деградирует с помощью убиквитин-протеосомной системы [4]. Этот процесс первично регулируется гидроксилированием пролина. Для убиквитинизации требуется присутствие функционального белка von Hippel-Lindau (VHL), известного как белок — супрессор опухолевого роста. В опухолях с мутациями VHL, таких как рак почки и гемангиобластома мозжечка, выявлено накопление ГИФ-1 α [5].

Экспрессия генов, которые являются мишенями для ГИФ-1 α , нужна для поддержания клеточного гомеостаза, в частности в результате стимуляции анаэробного гликолиза, индукции эритропоэза и усиления локального кровотока путем вазодилатации и ангиогенеза. Данные исследований, в основном на экспериментальных животных, позволяют рассматривать гипоксию опухоли как мощный стимул для ангиогенеза и связывать ее с опухолевой прогрессией и способностью к метастазированию. Известно, что опухолевая прогрессия базируется на селекции клеток с соматическими мутациями, которые вызывают активацию онкогенов и инактивацию генов — супрессоров опухолевого роста. Эти мутации приводят к неконтролируемому прохождению клетками митотического цикла и ингибированию апоптоза. В настоящее время признано, что существуют два адаптационных феномена, являющихся универсальными характеристиками солидных опухолей и важнейшими для опухолевой прогрессии — гликолиз и ангиогенез. Следует отметить, что оба феномена причинно связаны с гипоксией.

Весьма важными являются данные о том, что 1) в опухолях человека усиленная экспрессия ГИФ-1 α индуцируется как генетическими изменениями, так и физиологическими стимулами; 2) экспрессия ГИФ-1 α может играть большую роль в стимуляции ангиогенеза и метаболической адаптации клеток солидных опухолей; 3) на фоне большой ва-

риабельности тех генетических изменений в опухолях человека, которые влияют на пути сигнальной трансдукции, повышенная экспрессия ГИФ-1 α может отражать общий конечный путь передачи сигналов; 4) если ангиогенез и метаболическая адаптация, которые опосредованы ГИФ-1 α , играют важную роль в опухолевой прогрессии, фармакологическая ингибция активности ГИФ-1 α может быть полезной для лечения онкологических больных [2].

Экспрессия ГИФ-1 α является общим признаком опухолей человека. Zhong и соавторы [6] иммуногистохимически определили экспрессию ГИФ-1 α в 179 образцах опухолей человека и установили, что он гиперэкспрессируется в 13 из 19 типов опухолей. Они включают опухоли толстого кишечника, молочной железы, легкого, кожи, яичника, поджелудочной, предстательной железы, почки и желудка. Окрашивание ГИФ-1 α было установлено в ткани при предопухолевых заболеваниях, таких как аденома толстого кишечника, протоковая карцинома молочной железы *in situ* и внутриэпителиальная гиперплазия предстательной железы. В то же время в большинстве доброкачественных опухолей не выявлена экспрессии ГИФ-1 α , хотя слабая экспрессия выявлена в ряде тканей, таких как клетки кортикального слоя надпочечников, ацинарные клетки поджелудочной железы. Локализация экспрессии ГИФ-1 α в злокачественной ткани предпочтительно внутриядерная.

В последние годы появились работы, в которых показано, что повышенная экспрессия ГИФ-1 α ассоциируется с прогрессией ряда опухолей человека и неблагоприятным прогнозом заболевания при злокачественных опухолях эндометрия, почки, верхних мочевых путей, шейки матки, головного мозга, молочной железы, пищевода, поджелудочной железы, носоглотки, колоректальном раке [7–14]. В то же время сообщается, что гиперэкспрессия генов ГИФ-1 α в клетках карциномы яичника человека не влияет на выживаемость больных [15]. На отсутствие корреляции между уровнем экспрессии ГИФ-1 α и продолжительностью безрецидивного периода у больных раком шейки матки указывается в одной из работ [16]. В этой связи интересны данные о том, что при немелкоклеточном раке легкого, плоскоклеточном раке головы и шеи (гортань, полость рта, ротоглотка) и светлоклеточном раке почки экспрессия ГИФ-1 α в опухолевой ткани является фактором благоприятного течения заболевания, что авторы объясняют наличием различных гипоксия-ассоциированных путей в разных по своей природе опухолях, которые не всегда регулируются исключительно ГИФ-1 α [17–20]. Данные относительно экспрессии ГИФ-1 α в ткани рака желудка человека практически отсутствуют, за исключением сообщения [6], авторами которого были исследованы два образца опухолевой ткани. Экспрессия ГИФ-1 α была выявлена также в ткани стромальных опухолей желудка. Уровень ее коррелировал с раз-

мером опухоли, наличием отдаленных метастазов и прогнозом [21, 22]. Необходимость восполнить этот пробел и предопределила цель нашего исследования: изучить значение экспрессии ГИФ-1 α для прогрессии рака желудка и оценить ее роль в прогнозе течения заболевания.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Больные

Образцы опухолевой ткани у больных были получены после их информирования о задачах исследования и получения согласия. Больные лечились в отделении абдоминальной онкологии Института онкологии АМН Украины и Киевской городской онкологической больнице. Обследовано 82 больных (клиническая характеристика приведена в табл. 1).

Таблица 1

Характеристика обследованных больных

Показатель	Количество больных, n (%)
Возраст, лет, среднее (разброс)	60 (31–80)
Муж.	55 (67)
Жен.	27 (33)
pT категория	
T1	4 (4,9)
T2	11 (13,4)
T3	50 (61,0)
T4	17 (20,7)
pN категория	
N0	38 (46,4)
N1	21 (25,6)
N2	23 (28,0)
Стадия TNM	
I	15 (18,4)
II	20 (24,4)
III	40 (48,8)
IV	7 (8,6)
Гистологическая структура	
Аденокарцинома	63 (76,8)
Слизистый рак	3 (3,7)
Перстневидно-клеточный	4 (4,9)
Недифференцированный	12 (14,6)
Степень дифференцировки	
G1	3 (3,8)
G2	14 (18,0)
G3	35 (44,9)
G4	26 (33,3)
Всего	82 (100)

Иммуногистохимические методы

Экспрессию ГИФ-1 α определяли при иммуногистохимическом исследовании парафиновых срезов ткани, фиксированных в 4% забуференном формалине. Гистологические срезы толщиной 4 μ m депарафинизировали в ксилоле. Для иммуногистохимического выявления белка ГИФ-1 α был применен иммунопероксидазный метод (EnVision/HRP, «Dako Cytomation», Denmark). Использовали методику демаскирования антигенных детерминант путем нагревания срезов в цитратном буфере (0,1 М; рН 6,0). Препараты охлаждали в течение 20 мин и промывали в 0,1 М растворе PBS. Эндогенную пероксидазу блокировали 0,03% раствором перекиси водорода в течение 20 мин с последующим промыванием в буферном растворе. Затем инкубировали с нормальной кроличьей сывороткой («Dako Cytomation», Denmark). В качестве первичных антител использовали мышинные моноклональные антитела (МкАТ) против ГИФ-1 α (H1-alpha-67-

sup, Abcam, UK) в разведении 1 : 800, образцы инкубировали в течение ночи при 4 °С. Затем на препараты наносили второй слой, содержащий антимышинные кроличьи антитела и пероксидазу хрена, связанные с гидрофильной молекулой декстрана (EnVision). После инкубации с первичными и вторичными МкАТ срезы промывали в 0,1 М PBS. В качестве хромогена использовали 3,3'-диаминобензидин (ДАБ). Позитивным контролем служили МкАТ против цитокератинов (Anti-Human Cytokeratin, Clone MNF116, «Dako Cytomation», Denmark), в негативном контроле первичные МкАТ не наносили. Ядра клеток докрашивали гематоксилином. Подсчитывали количество ГИФ-1α-позитивных клеток на 1000 клеток. Опухоли, в которых окрашенные клетки составляли 10% и более, считались положительными. Результат окрашивания оценивали в соответствии с рекомендациями К. Nakanishi и соавторов [14]: 10–25% положительных клеток — 1+; 26–50% — 2+; > 50% — 3+. Подсчет иммунореактивных клеток проводили независимо друг от друга два исследователя.

Статистические методы

Выживаемость больных определяли методом Каплана — Майера, различия между кривыми выживаемости анализировали с помощью теста log rank. Корреляционные связи оценивали коэффициентами Pearson [r] и Spearman [rho] и критерием χ^2 . Различия между показателями оценивали тестом Mann — Whitney.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из общего числа обследованных больных 13 умерли в результате опухолевого процесса в период 24–107 нед после операции (среднее — 55 нед; медиана — 46 нед). Один больной умер от инфаркта миокарда через 3 нед после операции и не был включен в общий анализ выживаемости. Оставшиеся больные, которые находятся под наблюдением, живут от 7 до 164 нед после операции (среднее — 59 нед; медиана — 51 нед).

Опухоли были классифицированы как «иммунореактивные», если было выявлено отчетливое ядерное окрашивание. Экспрессия ГИФ-1α была определена в 100% опухолей. В нормальной слизистой оболочке, взятой на расстоянии 5–7 см от края резекции опухоли, экспрессия белка не была выявлена. В то же время позитивная экспрессия ГИФ-1α (экспрессия более чем в 10% опухолевых клеток) была выявлена в 75 (91,5%) опухолях. У 7 (8,5%) больных опухоли зарегистрированы как негативные по ГИФ-1α. У 47 (57,3%) пациентов в ядрах опухолевых клеток отмечали слабое окрашивание (категория 1+), в 25 (30,5%) случаях — средний уровень окрашивания (категория 2+) и в 3 (3,7%) — сильное окрашивание (категория 3+) (табл. 2). Эти данные указывают на то, что уровень гипоксии в ткани рака желудка относительно невысокий, что соответствует результатам наших исследований по оценке гипоксии

в опухолях желудка человека с помощью ядерной магнитно-резонансной спектроскопии [23].

Таблица 2

Экспрессия ГИФ-1α в ткани рака желудка человека

Показатель	Условный уровень экспрессии ГИФ-1α			
	Не выявл.	1+	2+	3+
Число опухолей, n (%)	7 (8,5)	47 (57,3)	25 (30,5)	3 (3,7)
Количество ГИФ-1α-положительных клеток, M ± m (разброс)	7,5 ± 1,1 (5,25–9)	18,0 ± 3,3 (10–25)	33,5 ± 4,3 (26–45)	63,7 ± 6,9 (55–74)

В табл. 3 представлены данные относительно корреляционных связей между уровнем экспрессии ГИФ-1α и основными характеристиками опухоли. Так, уровень экспрессии ГИФ-1α в опухоли не коррелирует с размером опухоли, статусом лимфатических узлов, стадией процесса и степенью дифференцировки опухолевых клеток, хотя в последнем случае отмечена тенденция к позитивной корреляции.

Таблица 3

Взаимосвязь экспрессии ГИФ-1α с клинико-патологическими характеристиками у больных раком желудка

Признак	Условный уровень экспрессии ГИФ-1α*			Величина p (χ ² тест)
	1+ (n = 47)	2+ (n = 25)	3+ (n = 3)	
Степень дифференцировки				
G1	1	—	—	> 0,05
G2	9	4	—	
G3	19	10	2	
G4	13	11	1	
T категория				
I	3	—	—	0,1
II	7	2	—	
III	29	17	2	
IV	7	7	1	
N категория				
N0	20	11	2	0,1
N1	11	7	1	
N2	15	8	—	
TNM стадия				
I	10	2	—	0,1
II	10	7	1	
III	24	12	2	
IV	2	5	—	

*Цифры отражают количество больных.

При оценке общей выживаемости учитывались данные, полученные у 75 больных. Однофакторный анализ выживаемости свидетельствует, что уровень экспрессии ГИФ-1α обратно коррелирует с продолжительностью жизни больных, хотя различия недостоверны ($p > 0,05$, log rank (рисунок)). Есть основания полагать, что достоверность различий может быть достигнута при увеличении числа наблюдений. Факт обратной зависимости между экспрессией ГИФ-1α и выживаемостью оказался неожиданным с учетом известных данных о прямой корреляции между уровнем экспрессии ГИФ-1α и выживаемостью больных с опухолями эндометрия, верхних мочевых путей, головного мозга, молочной железы, пищевода, поджелудочной железы, колоректальным раком [7–14]. Отмечено, что и при опухолях легкого, головы и шеи, раке почки показатели общей выживаемости выше у больных, в клетках опухолей которых отмечен значительный уровень экспрессии ГИФ-1α [17–20].

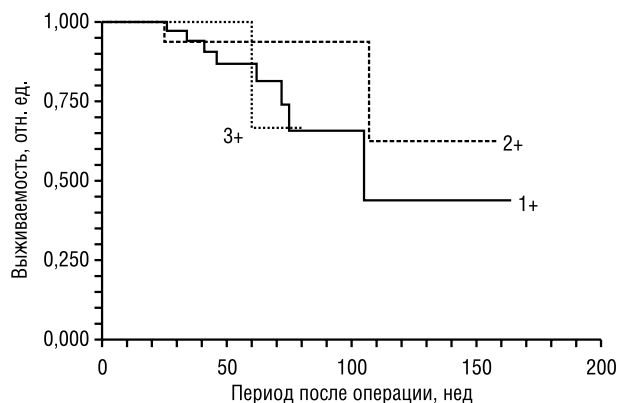


Рисунок. Кривые общей выживаемости больных раком желудка (сгруппированы в соответствии с уровнем экспрессии ГИФ-1 α : 1+ — 10–25% ГИФ-позитивных клеток (n = 47), 2+ — 26–50% (n = 25), 3+ — больше 50% (n = 3))

Примечательны результаты анализа связи между категорией N, экспрессией ГИФ-1 α и выживаемостью больных. Категория N₀ отмечена у 33 больных, в опухолях которых в среднем 17% клеток экспрессировали ГИФ-1 α , при этом смертность составила 3%. В группе пациентов с категорией N₁₋₂ (42 больных), в опухолях которых в среднем 26% клеток экспрессировали ГИФ-1 α (p = 0,05), смертность составила 33%. Выявленные корреляции оказались недостоверными, но наблюдение за больными продолжается.

Ранее полученные нами данные о том [23], что уровень гипоксии является независимым фактором прогноза при раке желудка и высокий уровень гипоксии в опухоли достоверно коррелирует с низкими показателями выживаемости, не противоречат представленным в этой статье. Они свидетельствуют о том, что гипоксия является общим ключевым фактором опухолевой прогрессии. Она инициирует различные механизмы, позволяющие опухоли адаптироваться к недостатку кислорода, в том числе неоангиогенез и сопутствующие ему процессы, что в целом и обуславливает прогрессию новообразования. Можно предположить, что экспрессия ГИФ-1 α происходит на ранних стадиях формирования агрессивного фенотипа опухоли, обуславливая тем самым невозможность зафиксировать связи ГИФ-1 α с клиническими характеристиками опухоли на том этапе, когда обследуется больной. При этом необходимо отметить, что, по нашим данным, рак желудка не является глубоко гипоксической опухолью, но наличие гипоксии является плохим прогностическим признаком.

ВЫВОД

Установлено, что у 91,5% больных раком желудка опухоль оказалась ГИФ-1 α -положительной. По количеству клеток, экспрессирующих белок, опухоли подразделялись так: низкий уровень экспрессии — 57,3% случаев, средний — 30%, высокий — 3,7%. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что рак желудка не является опухолью, характеризующейся высоким уровнем экспрессии ГИФ-1 α .

Экспрессия ГИФ-1 α в ткани рака желудка не связана с клинико-патологическими характеристиками процесса, хотя наблюдается тенденция к наличию корреляции экспрессии ГИФ-1 α со степенью дифференцировки опухоли. Низкий уровень экспрессии ГИФ-1 α является фактором неблагоприятного течения заболевания, что может быть обусловлено особенностями взаимодействия гипоксия-ассоциированных путей в ткани рака желудка в отличие от большинства других опухолей. Для получения четких и достоверных прогностических корреляций необходимо большее количество наблюдений.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность старшему научному сотруднику Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины кандидату биологических наук Ольге Васильевне Юрченко за оказание методической помощи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Semenza GL. Hypoxia, Clonal Selection, and the Role of HIF-1 in Tumor Progression. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2000; 35: 71–103.
2. Zhong H, Chiles K, Feldser D, et al. Modulation of hypoxia-inducible factor 1 α expression by the epidermal growth factor/phosphatidylinositol 3-kinase/PTEN/AKT/FRAP pathway in human prostate cancer cells: implications for tumor angiogenesis and therapeutics. *Cancer Res* 2000; 60: 1541–5.
3. O'Rourke JF, Dachs GU, Gleadle JM, et al. Hypoxia-response elements. *Oncol Res* 1997; 9: 327–32.
4. Pugh CW, O'Rourke JF, Nagao M, et al. Activation of hypoxia-inducible factor-1: definition of regulatory domains within the alpha subunit. *J Biol Chem* 1997; 272: 11205–14.
5. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, et al. The tumor suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature* 1999; 399: 271–5.
6. Zhong H, De Marzo AM, Laughner E, et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1 α in common human cancers and their metastases. *Cancer Res* 1999; 59: 5830–5.
7. Griffiths EA, Pritchard SA, Welch IM, et al. Is the hypoxia-inducible factor pathway important in gastric cancer? *Eur J Cancer* 2005; 41: 2792–805.
8. Zagzag D, Zhong H, Scalzitti JM, et al. Expression of hypoxia-inducible factor 1 α in brain tumors. *Cancer* 2000; 88: 2606–18.
9. Harris L, Giatromanolaki A, Gatter KG, et al. Association of hypoxia-inducible factors 1 α and 2 α with activated angiogenic pathways and prognosis in patients with endometrial carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 1055–63.
10. Wiesener MS, Munchenhagen PM, Berger I, et al. Constitutive activation of hypoxia-inducible genes related to overexpression of hypoxia-inducible factor-1 α in clear renal carcinomas. *Cancer Res* 2001; 61: 5215–22.
11. Kurokawa T, Miyamoto M, Kato K, et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) in esophageal squamous cell carcinoma correlates with lymph node metastasis and pathological stage. *Br J Cancer* 2003; 89: 1042–7.
12. Shibaji T, Nagao M, Ikeda N, et al. Prognostic significance of HIF-1 α overexpression in human pancreatic cancer. *Anticancer Res* 2003; 23: 4721–7.
13. Kitada T, Seki S, Sakaguchi H, et al. Clinicopathological significance of hypoxia-inducible factor-1 α expression in human pancreatic carcinoma. *Histopathology* 2003; 43: 550–5.

14. Nakanishi K, Hiroi S, Tominaga S, *et al.* Expression of hypoxia-inducible factor-1 α protein predicts survival in patients with transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Clin Cancer Res* 2005; **11**: 2583–90.

15. Nakayama K, Kanzaki A, Hata K, *et al.* Hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) gene expression in human ovarian carcinoma. *Cancer Lett* 2002; **176**: 215–23.

16. Haugland HK, *et al.* Expression of hypoxia-inducible factors 1 α in cervical carcinomas: correlation with tumor oxygenation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; **53**: 854–61.

17. Volm M, Koomagi R. Hypoxia-inducible factor (HIF-1) and its relationship to apoptosis and proliferation in lung cancer. *Anticancer Res* 2000; **20**: 1527–33.

18. Beasley NJP, Leck R, Alam M, *et al.* Hypoxia-inducible factors HIF-1 α and HIF-2 α in head and neck cancer: relationship to tumor biology and treatment outcome in surgically resected patients. *Cancer Res* 2002; **62**: 2493–7.

19. Fillies T, Werkmeister R, van Diest PJ, *et al.* HIF-1 α overexpression indicates a good prognosis in early stage squamous-cell carcinomas of the oral floor. *BMC Cancer* 2005; **5**: 84.

20. Lidgren A, Hedberg Y, Grankvist K, *et al.* The expression of hypoxia-inducible factor 1 α is a favorable independent prognostic factor in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2005; **11**: 1129–35.

21. Takahashi R, Tanaka S, Hiyama T, *et al.* Hypoxia-inducible factor-1 α expression and angiogenesis in gastrointestinal stromal tumor of the stomach. *Oncol Rep* 2003; **10**: 797–802.

22. Chen WT, Huang CJ, Wu MT, *et al.* Hypoxia-inducible factor-1 α is associated with risk of aggressive behavior and tumor angiogenesis in gastrointestinal stromal tumor. *Jpn J Clin Oncol* 2005; **35**: 207–13.

23. Osinsky SP, Bubnovskaya LN, Ganusevich II, *et al.* Hypoxia-regulated proteins (HRPs) and matrix metalloproteinases (MMP) in gastric cancer: impact on malignant progression. *Br J Cancer* 2004; **91** (suppl. 1): 83.

EXPRESSION OF HYPOXIA-INDUCIBLE FACTOR-1 ALPHA IN HUMAN STOMACH CANCER TISSUES AND ITS LINKS WITH SOME CLINICAL CHARACTERISTICS OF STOMACH CANCER

S.P. Osynsky, L.D. Gumenyuk,
D.S. Osynsky, S.P. Merentsev

Summary. Hypoxia-inducible factor-1 alpha (HIF-1 α) is a transcription factor which ensures tumor cells' adaptation to hypoxia and triggers various pathways that support tumor growth and progression. The study was aimed at measuring the level of HIF-1 α expression in human stomach cancer (SC) tissues and assessing its prognostic significance. HIF-1 α expression was measured as part of immunohistochemical examination performed in 82 stomach cancer patients (stages I to IV). The patients have undergone surgery. Tumors were shown to be HIF-1 α positive in 91,5% patients. In terms of the number of cells expressing HIF-1 α , tumors distributed as follows: this indicator was low in 57,3% cases; medium in 30,0% cases; and high in 3,7% cases. HIF-1 α expression was shown to be associated with neither clinical nor histological characteristics. However, a tendency was revealed towards a correlation with the level of tumor differentiation. HIF-1 α expression was shown to be associated with better general survival rates, but this association was not statistically significant ($p > 0,05$).

Key Words: stomach cancer, hypoxia-inducible factor-1 alpha (HIF-1 α), expression, prognosis.

Адрес для переписки:

Осинский С.П.
03022, Киев, ул. Васильковская, 45
Институт экспериментальной патологии,
онкологии и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины