

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ФАКТОРА АДАПТАЦИИ К ГИПОКСИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

УДК 615.015:616-001.8

© В. Е. Новиков, Е. В. Пожилова, О. С. Левченкова

ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Ключевые слова:

гипоксией индуцированный фактор (HIF-1 α); гипоксия опухолевых клеток; ингибиторы HIF-1 α .

Резюме

В механизмах адаптации тканей организма к состоянию гипоксии, включая гипоксию опухолевых клеток, ведущую роль играет белковый регуляторный фактор HIF-1 α (гипоксией индуцированный фактор-1 альфа). HIF-1 α является мощным индуктором ангиогенеза в области опухолевого роста. В статье обсуждается вопрос значимости HIF-1 α в развитии опухолей и возможности таргетного фармакологического воздействия на HIF-1 α и связанные с ним ростовые факторы с помощью ингибиторов. Такой подход представляется перспективным направлением патогенетической фармакотерапии онкологических, ревматических и других заболеваний, в патогенезе которых состояния гипоксии и ишемии играют индуцирующую роль.

ВВЕДЕНИЕ

Гипоксия, как типовой патологический процесс, в той или иной мере инициирует развитие и сопутствует течению многих заболеваний [7, 8, 10, 22]. Развитие гипоксии усугубляет течение основного заболевания и способствует его прогрессированию. Например, гипоксии отводится индуцирующая роль в патогенезе опухолевого роста, ревматических заболеваний [37, 42]. Следует отметить, что гипоксию относят к наиболее характерным чертам опухоли, в связи с чем она стала объектом многих научных исследований, целью которых является повышение эффективности противоопухолевой терапии [2].

Сегодня изучены фундаментальные механизмы формирования гипоксии различного генеза и индуцируемых ею нарушений метаболических и функциональных процессов на уровне клетки и субклеточных структур [4, 11, 18]. Выявлен ряд регуляторных факторов, обеспечивающих формирование срочной и долговременной адаптации клетки и всего организма к гипоксии [5, 6, 15, 17]. Среди них привлекает внимание регуляторный пептидный фактор адаптации к гипоксии — HIF-1 α (гипоксией индуцированный фактор), активность которого увеличивается при снижении напряжения кислорода в крови. Показано, что этот фактор играет главную роль в системном ответе организма на гипоксию. Фактор HIF-1 α от-

ветственен за формирование основы долговременной адаптации к гипоксии, в том числе обеспечивает адаптацию опухолевых клеток к гипоксии, стимулирует ангиогенез [13, 42]. HIF-1 α представляется удобной мишенью для фармакологического воздействия [12, 16]. Разработка лекарственных веществ, способных ингибировать активность HIF-1 α и связанных с ним ростовых факторов, позволит более эффективно лечить онкологические и другие заболевания, в патогенезе которых индуцирующую роль играет кислородная недостаточность. Такой подход является актуальным направлением в экспериментальной фармакологии и имеет большое практическое значение для онкологии и ревматологии.

РОЛЬ HIF-1 α В РАЗВИТИИ ОПУХОЛЕЙ

Как известно, при гипоксии в результате снижения внутриклеточного напряжения кислорода развиваются сначала функциональные, а затем структурные изменения в органах и тканях [9, 19]. Это относится и к гипоксии опухолевых клеток (внутриопухолевая гипоксия). Многие раковые опухоли включают области гипоксии. Внутриопухолевая гипоксия существенно ухудшает прогноз заболевания, поскольку в опухолевых тканях ангиогенез протекает очень интенсивно. Это, по-видимому, является одной из причин быстрого роста злокачественных опухолей. Кроме того, усиленный ангиогенез в опухоли способствует метастазированию ее клеток, что в конечном счете увеличивает смертность среди таких пациентов [42].

В развитии раковых опухолей гипоксия является важным (лимитирующим) фактором. Уменьшенная диффузия кислорода из окружающих тканей лимитирует рост опухоли. Однако со временем гипоксические условия стимулируют васкуляризацию и тем самым увеличивают рост опухоли и метастазирование. Для роста более 2 мм в диаметре опухоль нуждается в развитии собственных кровеносных сосудов, что достигается путем неоангиогенеза, управляемого транскрипционными факторами роста. В норме в организме существует равновесие между активаторами и ингибиторами неоангиогенеза [1, 26]. Активатором неоангиогенеза может выступать HIF-1 α . В условиях тканевой гипоксии возрастает концентрация свободного HIF-1 α в тканях. Повышенная экспрессия HIF-1 α зарегистрирована

при всех онкологических заболеваниях человека и подтверждается иммуногистохимическим изучением биопсий опухолевых тканей [54]. Повышенный уровень HIF-1 α в тканях опухоли по сравнению с уровнем в окружающих нормальных тканях обычно коррелирует со степенью развития рака и смертностью.

Повышение концентрации HIF-1 α ведет к транскрипции гипоксия-зависимых генов и экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), плацентарного фактора роста (PDGF) и эритропоэтина (EPO). Этот механизм развития сосудистого русла задействован в естественных условиях образования сосудов и при канцерогенезе. Молекулы факторов роста (VEGF, PDGF) присоединяются к внеклеточному домену трансмембранного рецептора тирозинкиназы. Происходит передача трансмембранного сигнала внутрь клетки, где запускаются сложные молекулярные реакции, приводящие к интенсивной пролиферации эндотелиальных клеток и развитию дополнительной капиллярной сети. Таким образом, в процессах пролиферации и ангиогенеза ткани опухоли неоспорима роль HIF-1 α . Например, установлено, что концентрация HIF-1 α и VEGF в тканях опухолей почек в несколько раз выше, чем в здоровых тканях [39].

Показано, что многие ростовые факторы являются HIF-индуцируемыми генами [45]. Например, важнейшим ростовым фактором, участвующим в развитии и прогрессии рака эндометрия, является VEGF. Семейство сосудистых эндотелиальных факторов роста представлено 5 членами: VEGF-A, VEGF-b, VEGF-C, VEGF-D и плацентарным ростовым фактором. Процесс неангиогенеза обеспечивает фактор VEGF-A, который и называют VEGF [36]. С другой стороны, ростовые факторы индуцируют активируемый гипоксией транскрипционный фактор — HIF-1 (так называемый независимый от гипоксии путь активации HIF-1) [28]. На клеточной линии глиобластомы показана возможность инактивации этого сигнального пути при использовании ингибиторов рецептора фактора роста [32].

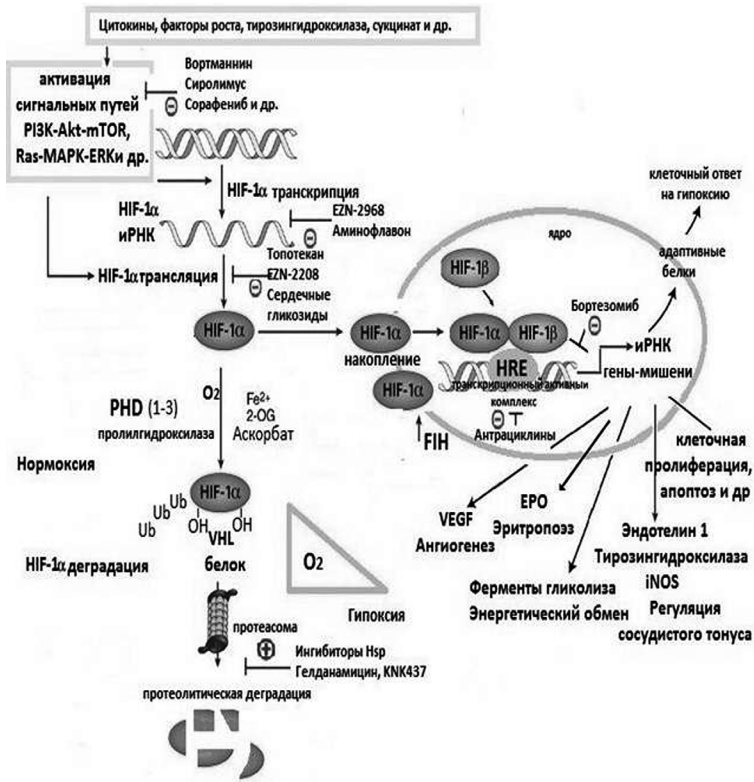
В условиях гипоксии происходит стабилизация HIF-1 α , снижение степени деградации фактора и формирование функционально активных гетеродимеров с повышением ДНК-связывающей активности транскрипционного фактора, с чем часто связывают повышение экспрессии HIF-1-индуцированных генов в опухолях. Иными словами, недостаток кислорода инактивирует ферменты, гидроксимирующие HIF, что ведет к его активации. Кроме гипоксической стимуляции, HIF-1 α также активируется фактором роста и онкогенами, которые стимулируют клеточную выживаемость и пролиферацию, тем самым влияя на потенциальную связь между ростом тканей и их обеспечением кислородом. Каскады фосфорилирования, такие как метаболические пути митоген-активированной протеинкиназы MAPK (mitogen activated protein kinase) и фосфоинозитид 3-киназы

PI3K (phosphoinositide 3-kinase), активируются фактором роста и усиливают ответ HIF на гипоксию с помощью как посттрансляционного, так и трансляционного контроля [35].

Известно, что внутриклеточная деградация белков в протеасомах является регуляторным этапом многих физиологических и патологических процессов. Протеасомы принимают участие в деградации HIF-1 α . Установлена определенная взаимосвязь между HIF-1 α , ростовыми факторами и активностью протеасом в клетках. Показано, что в опухолях достаточно много факторов регулируют стабилизацию HIF-1 α , однако роль протеасом в этом процессе также существенна [45]. Так, снижение деградации HIF-1 α при использовании ингибиторов протеасом или при гипоксии приводит к значительному повышению экспрессии как мРНК VEGF, так и самого белка в опухолевых клетках [52]. Таким образом, возможно опосредованное участие протеасом в механизмах развития опухоли через изменение активности транскрипционных факторов и соответствующее изменение синтеза ростовых факторов.

Своеобразные результаты обнаружены при опухолях эндометрия. Так, при раке эндометрия имело место сочетанное повышение тотальной протеасомной активности и ее пулов и повышение экспрессии HIF-1 α . Возможно, это связано с существованием так называемого независимого от гипоксии пути активации HIF-1 α . Стабилизация HIF-1 α и, соответственно, увеличение его количества в ядерных экстрактах могут происходить при активации рецепторных тирозинкиназ при связывании с соответствующими ростовыми факторами, прежде всего с эпидермальным фактором роста и инсулиноподобным фактором роста [45]. Имеются также данные о наличии альтернативных протеасом-независимых путей деградации HIF-1 α другими протеолитическими системами, прежде всего кальпаин-опосредованной [55]. Вероятно, при раке эндометрия активация HIF-1 α происходит преимущественно альтернативным путем.

При исследовании больных с морфологически верифицированным раком эндометрия было установлено наличие взаимосвязи между химотрипсин-подобной активностью протеасом и содержанием ростовых факторов (VEGF) и HIF-1 в тканях опухоли. Обнаружены корреляционные связи между активностью пулов протеасом и экспрессией HIF-1 в опухолевой ткани, которые свидетельствуют о возможной регуляции содержания ростового и транскрипционного факторов протеасомами [21]. Другим важным протеолитическим регулятором содержания ростовых факторов, а возможно, и HIF-1 α в клетках является металлопротеиназа PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein-A). Экспрессия HIF-1 α и зависящая от него экспрессия VEGF в опухолях эндометрия связаны не только с активностью пула протеасом, но и с экспрессией металлопротеиназы PAPP-A [21]. Положительные корреляционные



■ Рисунок 1. Регуляция синтеза и деградации HIF-1α с указанием возможных точек приложения для действия лекарственных веществ:

HRE (hypoxia-response element) — транскрипционный активный комплекс; PHD — пролилгидроксилаза; VHL — белок фон Хиппель-Линдау; Ub — убиквитин; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов; EPO — эритропоэтин; iNOS — индуцибельная NO-синтаза; PI3K (phosphoinositide 3-kinase) — фосфоинозитол-3-киназа; Akt — протеинкиназа B; mTOR (mammalian target of rapamycin) — белок «мишень рапамицина у млекопитающих»; MAPK (mitogen-activated protein kinase) — митогенактивируемая протеинкиназа; ERK (extracellular receptor-stimulated kinase) — регулируемая внеклеточным сигналом киназа; Hsp — белок теплового шока; FIH (factor-inhibiting HIF-1α) — аспарагинил гидроксилаза

связи между содержанием HIF-1, VEGF и металло-протеиназой PAPP-A дают основание считать, что этот протеолитический фермент является важным регулятором содержания ростовых и транскрипционного факторов.

В условиях опухолевой гипоксии HIF-1α вызывает экспрессию гена, кодирующего киназу 1 пируватдегидрогеназы (PDK1), которая ограничивает количество пирувата, входящего в цикл трикарбоновых кислот, что приводит к уменьшению усвоения кислорода митохондриями. Эта адаптивная реакция клеток опухоли на низкое содержание кислорода в тканях экономит молекулярный кислород, когда его недостаточно, и делает его доступным для других критических клеточных процессов. Эти данные позволяют предположить, что ингибирование HIF-1α или PDK1 *in vivo* может изменить метаболизм опухоли и должно приводить к снижению уровня оксигенации опухоли. В этих условиях можно ожидать повышения эффективности гипоксия-таргетной терапии, в частности гипоксического цитотоксина тирапазамина. Экспериментальная проверка на опухолевых клетках и ксенотрансплантатах с применением эхиномицина (низкомолекулярного ингибитора HIF-1α) и дихлорацетата (низкомолекулярного ингибитора PDK1) подтвердила данную гипотезу. Отмечено увеличение усвоения кислорода опухолевыми клетками, приведшее к снижению уровня оксигенации опухоли, что сопровождалось выраженным повышением эффективности тирапазамина.

Таким образом, HIF-1α опосредует решающие физиологические ответы клетки на гипоксию. Использование этого гомеостатического механиз-

ма в клинической фармакотерапии может вести к существенному повышению эффективности лечения наиболее распространенных заболеваний [3, 14, 20]. Активация HIF-1α фактора является принципиальным механизмом адаптации раковых клеток к гипоксии. В условиях опухолевой гипоксии HIF-1α выступает индуктором ростовых факторов, стимулирует ангиогенез и опухолевый рост. Поэтому для предотвращения развития раковой опухоли представляется необходимым тормозить активацию HIF-1α. Вместе с тем возможны различные подходы к регулированию активности HIF-1α и связанных с ним ростовых факторов при различных видах патологии.

ИНГИБИТОРЫ HIF-1α И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ В ОНКОЛОГИИ

Выяснение патогенетической роли фактора HIF-1α в развитии опухолей делает возможным проведение целенаправленной, или таргетной, терапии злокачественных новообразований, поскольку с помощью лекарственных средств можно угнетать продукцию HIF-1α. Предпринято достаточно много попыток изменить активность HIF-1α с помощью лекарственных веществ [37, 48]. Учеными разных стран обсуждается вопрос о значимости ингибиторов HIF-1α в патогенетической терапии раковых опухолей. Многие современные лекарственные средства таргетной терапии опосредованно блокируют функции HIF-1α-фактора и оказывают антиангиогенное действие (рис. 1). Например, трастузумаб (гер-

цептин), gefitinib, цалфостин С (ингибитор протеинкиназы С), вортманнин (ингибитор PI3K), PD98095 (ингибитор MAPK), рапамицин (сиролимус, ингибитор FRAP/mTOR), сорафениб и сунитиниб (мультикиназные ингибиторы) [25, 41].

Учитывая непосредственное влияние протеинов HIF-1 α на процессы ангиогенеза и опухолевый рост, ведется поиск прямых блокаторов HIF-1 α . Предложен экспериментальный препарат AMG 386 (нейтрализующий полипептид), который останавливает проангиогенные эффекты HIF-1 α [44]. Изучая проблему создания селективных противоопухолевых препаратов, рассматривается возможность блокады экспрессии HIF-1 α с помощью низкомолекулярных веществ и моноклональных антител. Так, разработан препарат WX-G250 — химерное моноклональное антитело, нацеленное на HIF-1 α [29].

Интерес исследователей обращен также к факторам роста, их рецепторам и путям, которые находятся под влиянием HIF-1 α . В настоящее время активно изучаются ингибиторы сигнальных путей рецепторов ростовых факторов, PI3K, MAPK и их downstream белков, таких, как mTOR, причем в ряде экспериментов был показан определенный терапевтический эффект. Среди веществ, способных подавлять активность HIF-1 α или снижать его клеточный уровень, следует отметить его природный антагонист p35srj, ингибиторы белка теплового шока 90 (радикал, гедданамицин), топоизомеразы I и II, PI3K, в частности вортманнин, а также винкристин, таксол, 2-метоксиэстрадиол, производные карбомицина. В исследованиях с культурами опухолевых клеток и с опухолями мышей установлен противоопухолевый эффект некоторых из упомянутых веществ.

Разработаны механизмы стабилизации HIF-1 α путем изменения скорости его метаболизма (уменьшение синтеза и/или ускорение распада) [46].

Уменьшение образования HIF-1 α . HIF-1 α является субъединицей гетеродимерного белка HIF-1, бета-субъединица которого экспрессируется постоянно, альфа же субъединица регулируется кислородом (рис. 1). Синтез HIF-1 α может реализовываться через кислород-независимые механизмы. Так, HIF-1 α синтезируется в реакциях, контролируемых такими сигнальными системами, как MAPK (mitogen activated proteinkinase — активируется на сигналы, способствующие пролиферации) и PI3K (фосфатидилинозитол-3-киназа — регуляторный белок, находящийся на пересечении различных сигнальных путей и контролирующей ключевые функции клетки, особое значение имеет в регуляции таких функций, как рост, выживаемость, опухолевая трансформация). Активируются сигнальные системы MAPK и PI3K через рецептор тирозинкиназы, специфический сукцинат-зависимый рецептор GPR-91 и др. [6].

Снижать синтез HIF-1 α можно разными путями. Выделяют ингибиторы образования белка еще на этапе мРНК. Так действует олигонуклеотид

под шифром EZN-2968, который снижает уровень HIF-1 α как *in vitro*, так и *in vivo*. В клинических исследованиях вещество показало свою эффективность, получены положительные результаты у пациентов с почечной карциномой с метастазами. Другим соединением, ингибирующим РНК экспрессию HIF-1 α , является аминофлавоноид. Второй подход — блокада синтеза HIF-1 α на рибосомах на матрице информационной РНК, то есть блокада трансляции HIF-1 α . К препаратам с таким механизмом относят топотекан, его более активный и более удобный по фармакокинетическим характеристикам аналог под шифром EZN-2208. Угнетают образование HIF-1 α сердечные гликозиды, что открывает новые возможности применения данной группы кардиотонических средств. Обсуждается вопрос использования сердечных гликозидов в качестве противораковых средств. Проводятся экспериментальные и клинические испытания некоторых из них [53].

В качестве еще одного перспективного средства, ингибирующего избыточную экспрессию HIF-1 α при некоторых солидных опухолях, рассматривается препарат носкапин (наркотин — производное бензилизохинолина). Этот алкалоид опия применяется как противокашлевое средство. Экспериментальное изучение носкапина показало его антиангиогенное действие при глиомах (нейроэпителиальных опухолях) [40]. Отечественными исследователями показана роль опиоидной системы (а именно, μ - и δ - опиоидных рецепторов) в повышении устойчивости миокарда к ишемии-реперфузии при адаптации к хронической нормобарической гипоксии. Предварительная блокада опиоидных рецепторов налтрексоном и другими более избирательными антагонистами опиоидных рецепторов предупреждала кардиопротекторный эффект адаптации [24].

Ускорение распада HIF-1 α . В условиях нормоксии деградация белкового фактора происходит путем гидроксирования аминокислотных остатков пролина молекулы HIF-1 α ферментом пролилгидроксилазой (PHD), который является молекулярным сенсором кислорода [38]. В дальнейшем измененная субъединица HIF-1 α подвергается протеасомной деградации. В состоянии гипоксии белковая молекула HIF-1 α не гидроксилируется, остается стабильной и накапливается. Субъединицы HIF-1 α и HIF-1 β объединяются. Образовавшийся в результате этого транскрипционный белок HIF-1 в ядре клетки связывается с особыми последовательностями ДНК в генах, экспрессия которых индуцируется гипоксией [46].

Усилить протеасомную деградацию HIF-1 α могут ингибиторы Hsp90 (белок теплового шока), например препарат гедданамицин. Белок Hsp90 участвует в укладке, активации и сборке белков, в том числе HIF-1 α . Связывание гедданамицина с Hsp90 нарушает взаимодействие Hsp90 с HIF-1 α , препятствуя

его правильной укладке и подвергая разрушению, опосредуемому протеасомой. Свойством ингибитора белка теплового шока обладает и бензилиден-лактаманное соединение KNK437, которое угнетает обусловленную гипоксией резистентность раковых клеток к лучевой терапии. Это связано с тем, что HIF-1 α в значительной степени отвечает за резистентность опухолевых клеток к ионизирующей радиации в условиях гипоксии [43].

Эхиномицин и антрациклиновые антибиотики (доксорубицин, даунорубицин) угнетают транскрипционную активность HIF-1-фактора, блокируя его связывание с компонентами транскрипционного активного комплекса (HRE). При множественной миеломе используют ингибитор транскрипционной активности HIF-1-фактора — бортезомиб. Данный препарат относится к ингибиторам протеасом. Угнетение активности протеасом ведет к такому типу накопления HIF-1 α , как в случае нормоксии. Парадоксально, но при блокаде протеасом накопленный HIF-1 α транскрипционно неактивен [42]. Применение ингибитора 20S протеасомы бортезомиба приводит к снижению экспрессии VEGF в культуре раковых клеток мочевого пузыря [33].

В последние годы определенные успехи достигнуты в фармакотерапии рака почки и мочевого пузыря, при которых HIF-1 α , факторы роста, тирозинкиназы, mTOR и управляемые ими процессы рассматриваются как основные мишени в медикаментозном лечении. Основные механизмы действия таргетных препаратов, блокирующих ангиогенез и пролиферацию при раке почки, можно представить такими группами [1]:

1. Блокада циркулирующих во внеклеточной среде молекул VEGF. Такой механизм действия характерен для препаратов бевацизумаб, афлиберцепт, леналидомид. Бевацизумаб (I_gG1-рекомбинантное моноклональное антитело) связывает все изоформы VEGF, ингибирует ангиогенез. Показана высокая эффективность применения бевацизумаба для лечения распространенного почечноклеточного рака (увеличение безрецидивного периода и уменьшение объема опухоли по сравнению с плацебо) [31]. Афлиберцепт избирательно связывает молекулы VEGF, препятствуя их взаимодействию с рецепторами тирозинкиназ. Леналидомид — ингибирует VEGF и фактор роста фибробластов (FGF), модулирует T-клеточное звено иммунитета [27].
2. Селективная блокада внеклеточных доменов рецепторов тирозинкиназ VEGFR, PDGFR, EGFR. Этот механизм характерен для препаратов пазопаниб, эрлотиниб, цетуксимаб, панитумумаб, акситиниб, ваталаниб и семаксаниб. Пазопаниб — селективный ингибитор VEGFR и PDGFR. Уменьшает размеры опухолей на 30% [49]. Эрлотиниб — селективный ингибитор рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR). Цетуксимаб (антитела к EGFR), панитумумаб (высокоспеци-

фичное человеческое антитело к EGFR). Остальные препараты проходят экспериментально-клинические исследования [23].

3. Одновременная блокада доменов рецепторов тирозинкиназ и внутриклеточных тирозинкиназ. Так действуют препараты сорафениб (ингибитор мультикиназ и рецепторов на поверхности клеток), сунитиниб (низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы VEGFR и PDGFR), лапатиниб (активный ингибитор EGFR и ErbB2-тирозинкиназ). Регорафениб и цедираниб проходят экспериментально-клинические исследования [51].
4. Блокада внутриклеточного энзима mTOR, активирующего киназы, ответственные за поддержку жизнедеятельности опухолевых клеток. При участии mTOR возрастает синтез HIF-1 α . Гиперпродукция HIF-1 α вызывает в свою очередь гиперэкспрессию VEGF и PDGF с последующей активацией ангиогенеза. Учитывая влияние mTOR на синтез HIF-1 α , блокада mTOR была избрана одной из мишеней таргетной терапии. Специфическими блокаторами mTOR являются темсиролimus и эверолимус [30].

Следует помнить, что стратегия использования ингибиторов HIF-1 α в онкологии может оказать неблагоприятное воздействие при сопутствующих ишемических состояниях. Если в терапии раковых опухолей существует необходимость угнетения активности HIF-1 α , то при ишемической болезни сердца и ишемии головного мозга патогенетически оправдано усиление активности данного фактора. Повышение экспрессии фактора роста эндотелия сосудов через активацию HIF-1 α индуцирует образование новых кровеносных сосудов в области ишемии мозга и сердца, усиливая кровоток и кислородное обеспечение, тем самым уменьшая ишемию [47].

ДРУГИЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ИНГИБИТОРОВ HIF-1 α

Помимо роста злокачественных новообразований и их метастазирования патологический ангиогенез лежит в основе ревматоидного артрита, ретинопатии, псориаза. Так, ревматоидный артрит характеризуется гипоксией и экспрессией гипоксией индуцируемых транскрипционных факторов. Наблюдаемая при ревматоидном артрите опухолеподобная гиперплазия синовиальной оболочки оказывает деструктивное действие на внутрисуставные ткани и формируется из новообразованных сосудов. При этом важную роль в ангиогенезе и пролиферации фибробластов играют факторы роста эндотелиоцитов, тромбоцитов, фибробластов, вырабатываемые макрофагоподобными и фибробластоподобными синовиоцитами. Пролилгидроксилаза (PHD-2) регулирует уровень HIF-1-фактора и экспрессию ангиогенных генов в клетках фибробластоподобных сино-

виоцитов, поэтому эта изоформа фермента может служить фармакологической мишенью при данном заболевании [37].

Есть исследования, показавшие, что селективное ингибирование HIF-1 α в адипоцитах может стать эффективным терапевтическим подходом в коррекции метаболической дисфункции при ожирении. Так, изучен ингибитор HIF-1 α под шифром PX-478, эффективно подавляющий активацию HIF-1 α в жировой ткани мышей, получавших богатую жирами диету. Ингибирование HIF-1 α приводило к снижению прибавки веса у животных в условиях липидной нагрузки. Кроме того, применение PX-478 уменьшало фиброз жировой ткани и количество воспалительных инфильтратов в ней [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В развитии ряда заболеваний гипоксия играет индуцирующую роль. Так, в онкологии отмечено, что гипоксия стимулирует ангиогенез в области опухолевого роста, способствует метастазированию опухолевых клеток. Объективным показателем развития гипоксии является активность белкового регуляторного фактора HIF-1 α (гипоксией индуцированный фактор-1 α), который играет ведущую роль в реализации процессов адаптации клеток, тканей и всего организма на гипоксию [34].

Поскольку HIF-1 α является патогенетически значимым фактором в развитии опухолей и ряда других заболеваний, то изучение регуляции его содержания необходимо для четкого понимания механизмов развития заболевания и поиска эффективных лекарственных средств для молекулярно-направленной терапии. HIF-1 α регулирует процессы адаптации тканей, в том числе тканей опухоли, к состоянию гипоксии, и его можно использовать в качестве специфической мишени для фармакологического воздействия. Такой подход открывает новые возможности для таргетной фармакотерапии в медицинской практике путем использования ингибиторов HIF-1 α и связанных с ним ростовых факторов. Применение ингибиторов HIF-1 α является актуальным для фармакотерапии онкологических, ревматических и других заболеваний, в патогенезе которых имеют место состояния гипоксии и ишемии, поэтому поиск ингибиторов экспрессии и стимуляторов деградации HIF-1 α также актуален, как и разработка селективных ингибиторов ростовых факторов и рецепторов к ним.

Модуляция активности HIF α в клетках опухолевого микроокружения может быть важным инструментом терапевтического воздействия. Сегодня в онкологической практике успешно применяется ряд препаратов, снижающих активность ростовых факторов, индуцированную HIF-1 α . Однако ингибирование одного лишь HIF-1 α может быть недостаточно для остановки ангиогенеза и роста опухоли, так как

имеются HIF-независимые пути развития заболевания, которые не позволят получить ожидаемый результат. В этом случае необходима комбинация ингибиторов HIF-1-фактора со средствами традиционной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баныра О. Б., Шуляк А. В. Блокада ангиогенеза в терапии рака почки: механизмы, особенности, перспективы. Эксперим. и клин. урология. 2011; 1: 59–68.
2. Левченкова О. С., Новиков В. Е. Антигипоксанты: возможные механизмы действия и клиническое применение. Вестн. Смоленской гос. мед. академии. 2011; 4: 43–57.
3. Левченкова О. С., Новиков В. Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии. Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И. П. Павлова. 2014; 32: 134–44.
4. Левченкова О. С., Новиков В. Е., Пожилова Е. В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов. Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. 2012; 10 (3): 3–12.
5. Левченкова О. С., Новиков В. Е., Пожилова Е. В. Митохондриальная пора как мишень фармакологического воздействия. Вестн. Смоленской гос. мед. академии. 2014; 13 (4): 24–33.
6. Лукьянова Л. Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. Пат. физиол. и эксперим. терапия. 2011; 1: 3–19.
7. Новиков В. Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме. Психофармакол. и биол. наркология. 2007; 7 (2): 1500–9.
8. Новиков В. Е., Илюхин С. А., Пожилова Е. В. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперименте. Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. 2012; 10 (4): 63–6.
9. Новиков В. Е., Катунина Н. П. Фармакология и биохимия гипоксии. Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. 2002; 1 (2): 73–8.
10. Новиков В. Е., Климкина Е. И. Влияние гипоксена на морфофункциональное состояние печени при экзогенной интоксикации. Эксперим. и клин. фармакология. 2009; 72 (5): 43–5.
11. Новиков В. Е., Ковалева Л. А. Влияние ноотропов на функцию митохондрий мозга в динамике черепно-мозговой травмы в возрастном аспекте. Эксперим. и клин. фармакология. 1998; 61 (2): 65–8.
12. Новиков В. Е., Левченкова О. С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия. Эксперим. и клин. фармакология. 2013; 76 (5): 37–47.
13. Новиков В. Е., Левченкова О. С. Гипоксией индуцированный фактор как мишень фармакологического воздействия. Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. 2013; 11 (2): 8–16.
14. Новиков В. Е., Левченкова О. С. Ингибиторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии. Вестн. Смоленской гос. мед. академии. 2014; 13 (1): 60–5.
15. Новиков В. Е., Левченкова О. С. Митохондриальные мишени для фармакологической регуляции адаптации клетки к воздействию гипоксии. Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. 2014; 12 (2): 28–35.
16. Новиков В. Е., Левченкова О. С. Перспективы применения индукторов фактора адаптации к гипоксии в терапии ишемических заболеваний. Вестн. Урал. мед. акад. науки. 2014; 5 (51): 132–8.
17. Новиков В. Е., Левченкова О. С., Пожилова Е. В. Роль митохондриального АТФ-зависимого калиевого ка-

- нала и его модуляторов в адаптации клетки к гипоксии. Вестн. Смоленской гос. мед. академии. 2014; 13 (2): 48–54.
18. Новиков В. Е., Лосенкова С. О. Фармакология производных 3-оксипиридина. Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. 2004; 3 (1): 2–14.
 19. Пожилова Е. В., Новиков В. Е., Левченкова О. С. Регуляторная роль митохондриальной поры и возможности ее фармакологической модуляции. Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. 2014; 12 (3): 13–9.
 20. Серебровская Т. В. Гипоксия-индуцибельный фактор: роль в патофизиологии дыхания. Укр. пульмонологич. журнал. 2005; 3: 77–81.
 21. Спирина Л. В., Юнусова Н. В., Кондакова И. В. и др. Протеолитическая регуляция экспрессии ростовых факторов и HIF-1 при раке эндометрия. Сибир. онкологич. журнал. 2012; 2 (50): 45–51.
 22. Тургенева Л. Б., Новиков В. Е., Пожилова Е. В. Лечение воспалительных заболеваний пародонта мексидолом. Патогенез. 2011; 9 (3): 67.
 23. Фильченков А. А. Терапевтический потенциал ингибиторов ангиогенеза. Онкология. 2007; 9: 321–8.
 24. Цибульников С. Ю. Исследование рецепторной природы опиоидергического компонента кардиопротекторного эффекта адаптации к хронической нормобарической гипоксии. Патогенез. 2011; 9 (3): 69.
 25. Шимановский Н. Л. Перспективы применения таргетной терапии при раке почек и печени. Междунар. мед. журнал. 2008; 3: 108–11.
 26. Abdollahi A., Schwager C., Kleeff J. et al. Transcriptional network governing the angiogenic switch in human pancreatic cancer. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2007; 104: 12890–5.
 27. Amato R. J., Hernandez-McCain J., Saxena S., Khan M. Lenalidomide Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma. American Journal of Clinical Oncology. 2008; 31(3): 244–9.
 28. Beppu K., Nakamura K., Linehan W. M. et al. Topotecan blocks hypoxia-inducible factor-1 alpha and vascular endothelial growth expression induced by insulin-like growth factor-1 in neuroblastoma cells. Cancer Res. 2005; 65 (11): 4775–81.
 29. Bleumer I., Knuth A., Oosterwijk E. et al. A phase II trial of chimeric monoclonal antibody WX-G250 for advanced renal cell carcinoma patients. Br. J. Cancer. 2004; 90(5): 985–90.
 30. Casciano R., Malangone E., Sherman S. et al. An indirect comparison of everolimus and sorafenib therapy in sunitinib-refractory mRCC patients. ASCO Annual Meeting. 2010; Abstract N 4611.
 31. Costa J. L., Drabkin H. A. Renal cell carcinoma: new developments in molecular biology and potential for targeted therapies. The oncologist. 2007; 12: 1404–15.
 32. Gariboldi M. B., Ravizza R., Monti E. The IGF1R inhibitor NVP-AEw541 disrupts a pro-survival and proangiogenic IGF-STAT3-HIF1 pathway in human glioblastoma cells. Biochem. Pharmacol. 2010; 80 (4): 455–62.
 33. Kamat A. M., Karashima T., Davis D. W. et al. The proteasome inhibitor bortezomib synergizes with gemtacin to block the growth of human 253JB-V bladder tumors in vivo. Mol. Cancer Ther. 2004; 3 (3): 279–90.
 34. Lukyanova L. D., Sukoyan G. V., Kirova Y. I. Role of proinflammatory factors, nitric oxide, and some parameters of lipid metabolism in the development of immediate adaptation to hypoxia and HIF-1 α accumulation. Bull. Exp. Biol. Med. 2013; 154 (5): 597–601.
 35. Masson N., Ratcliffe P. J. HIF prolyl and asparaginyl hydroxylases in the biological response to intracellular O₂ levels. J. Cell Sci. 2003; 116: 3041–9.
 36. Molitoris K. H., Kazi A. A., Koos R. D. Inhibition of oxygen-induced hypoxia-inducible factor-1 α degradation unmasks estradiol induction of vascular endothelial growth factor expression in ECC-1 cancer cells in vitro. Endocrinology. 2009; 150 (12): 5405–14.
 37. Muz B., Larsen H., Madden L. et al. Prolyl hydroxylase domain enzyme 2 is the major player in regulating hypoxic responses in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2012; 64 (9): 2856–67.
 38. Myllyharju J., Koivunen P. Hypoxia-inducible factor prolyl 4-hydroxylases: common and specific roles. Biol. Chem. 2013; 394 (4): 435–48.
 39. Na X., Wu G., Ryan C. K. et al. Overproduction of vascular endothelial growth factor related to Von Hippel-Lindau tumor suppressor gene mutations and hypoxia-inducible factor-1 alpha expression in renal cell carcinomas. J. Urol. 2003; 170 (2, Pt.1): 588–92.
 40. Newcomb E. W., Lukyanov Y., Schnee T. et al. Noscipine inhibits hypoxia-mediated HIF-1 α expression and angiogenesis in vitro: a novel function for an old drug. Int. J. Oncol. 2006; 28 (5): 1121–30.
 41. Nilsson M. B., Zage P. E., Zeng L. et al. Multiple receptor tyrosine kinases regulate HIF-1 α and HIF-2 α in normoxia and hypoxia in neuroblastoma: implications for antiangiogenic mechanisms of multikinase inhibitors. Oncogene. 2010; 29: 2938–49.
 42. Onnis B., Rapisarda A., Melillo G. Development of HIF-1 Inhibitors for cancer therapy. J. Cell Mol. Med. 2009; 13(9): 2780–6.
 43. Oommen D., Prise K. M. KNK437, abrogates hypoxia-induced radioresistance by dual targeting of the AKT and HIF-1 α survival pathways. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2012; 421 (3): 538–43.
 44. Rosen L. S., Hong D., Chap L. et al. First-in-human study of AMG 386, a selective angiopoietin1/2-neutralizing peptide, in adult patients th advanced solid tumors. J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts). 2007; 25 (18 suppl): Abstr. 3522.
 45. Seeber L. M., Zweemer R. P., Verheijen R. H. et al. Hypoxia-inducible factor-1 as a therapeutic target in endometrial cancer management. Obstet. Gynecol. Int. 2010. 2010; 580971–9.
 46. Semenza G. L. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. Physiology (Bethesda). 2009; 24: 97–106.
 47. Sen Banerjee S., Thirunavukkarasu M., Tipu Rishi M. et al. HIF-prolyl hydroxylases and cardiovascular diseases. Toxicol. Mech. Methods. 2012; 22 (5): 347–58.
 48. Shen X., Wan C., Ramaswamy G. et al. Prolyl hydroxylase inhibitors increase neoangiogenesis and callus formation following femur fracture in mice. J. Orthop. Res. 2009; 27 (10): 1298–1305.
 49. Sternberg C. N., Davis I. D., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal carcinoma: results of a randomized Phase III trial. J. Clin. Oncol. 2010; 28: 1061–8.
 50. Sun K., Halberg N., Khan M. Selective inhibition of hypoxia-inducible factor 1 α ameliorates adipose tissue dysfunction. Mol. Cell Biol. 2013; 33 (5): 904–17.
 51. Veeravagu A., Hsu A. R., Cai W. et al. Vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor as anti-angiogenic agents in cancer therapy. Recent Patients Anticancer Drug Discov. 2007; 2(1): 59–61.
 52. Yue C. X., Ma J., Zhou H. J. et al. The effect of RhoA and proteasome inhibitor MG132 on angiogenesis in tumors. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2011; 42 (4): 445–501.
 53. Zhang H., Qian D. Z., Tan Y. S. et al. Digoxin and other cardiac glycosides inhibit HIF-1 synthesis and block tumor growth. PNAS. 2008; 105 (50): 19579–86.
 54. Zhong H., Willard M., Simons J. NS398 reduces hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α and HIF-1 activity: multiple-level effects involving cyclooxygenase-2 dependent and independent mechanisms. Int. J. Cancer. 2004; 112(4): 585–95.
 55. Zou J., Kohl R., Herr B. et al. Calpain mediates a von Hippel-Lindau protein-independent destruction of hypoxia-inducible factor-1 α . Mol. Biol. Cell. 2006; 17 (4): 1549–58.

MEDICAL CLINICAL PERSPECTIVES OF THE HYPOXIA ADAPTATION FACTOR INHIBITORS

V. E. Novikov, E. V. Pozhilova, O. S. Levchenkova

◆ **Summary:** The protein regulatory factor HIF-1 α (hypoxia-inducible factor-1alpha) plays a leading role in mechanisms of adaptation of the organism tissue to hypoxia, including tumor hypoxia. HIF-1 α is a potent inducer of angiogenesis in the field of tumor growth. The importance of HIF-1 α in development of tumors and possibility of target pharmacological action on HIF-1 α and the related growth factors with help of their inhibitors is discussed in the article. Such approach is represented to have the perspectives in pharmacotherapy of oncological, rheumatic and other diseases in pathogenesis of which hypoxia and ischemia takes the inducing role.

◆ **Keywords:** hypoxia- inducible factor (HIF-1 α); tumor hypoxia; HIF-1 α inhibitors.

REFERENCES

1. Banyra O. B., Shulyak A. V. Blokada angiogeneza v terapii raka pochki: mekhanizmy, osobennosti, perspektivy [Blockade of angiogenesis in the therapy of kidney cancer: mechanisms, peculiarities, perspectives]. Eksperim. i klin. urologiya. 2011; 1: 59–68.
2. Levchenkova O. S., Novikov V. E. Antigipoksanty: vozmozhnye mekhanizmy deystviya i klinicheskoe primeneniye [Antihypoxants: possible mechanisms of action and clinical use]. Vestn. Smolenskoj gos. med. akademii. 2011; 4: 43–57.
3. Levchenkova O. S., Novikov V. E. Induktory reguljatornogo faktora adaptatsii k gipoksii [Inductors regulatory factor of adaptation to hypoxia]. Ros. med.-biol. vestn. im. akad. I. P. Pavlova. 2014; 32: 134–44.
4. Levchenkova O. S., Novikov V. E., Pozhilova E. V. Farmakodinamika i klinicheskoe primeneniye antigipoksantov [Pharmacodynamics and clinical application of antihypoxants]. Obz. po klin. farmakol. i lek. terapii. 2012; 10 (3): 3–12.
5. Levchenkova O. S., Novikov V. E., Pozhilova E. V. Mitokhondrial'naya pora kak mishen' farmakologicheskogo vozdeystviya [Mitochondrial pore as a target pharmacological effects]. Vestn. Smolenskoj gos. med. akademii. 2014; 13 (4): 24–33.
6. Luk'yanova L. D. Sovremennye problemy adaptatsii k gipoksii. Signal'nye mekhanizmy i ikh rol' v sistemnoj reguljatsii [Modern problems of adaptation to hypoxia. Signal mechanisms and their role in system regulation]. Pat. fiziol. i eksperim. terapiya. 2011; 1: 3–19.
7. Novikov V. E. Vozmozhnosti farmakologicheskoy neyroproteksii pri cherepno-mozgovoy travme [The possibilities of pharmacological neuroprotection in traumatic brain injury]. Psikhofarmakol. i biol. narkologiya. 2007; 7 (2): 1500–9.
8. Novikov V. E., Ilyukhin S. A., Pozhilova E. V. Vliyanie metaprotina i gipoksena na razvitie vospalitel'noj reaktsii v eksperimente [The influence of metadate and lipoxen on the development of the inflammatory response in the experiment]. Obz. po klin. farmakol. i lek. terapii. 2012; 10 (4): 63–6.
9. Novikov V. E., Katunina N. P. Farmakologiya i biokhimiya gipoksii [Pharmacology and biochemistry of hypoxia]. Obz. po klin. farmakol. i lek. terapii. 2002; 1 (2): 73–8.
10. Novikov V. E., Klimkina E. I. Vliyanie gipoksena na morfofunktsional'noe sostoyaniye pecheni pri ekzogennoj intoksikatsii [The influence of hypoxen on morpho-functional state of the liver if exogenous intoxication]. Eksperim. i klin. farmakologiya. 2009; 72 (5): 43–5.

11. Novikov V. E., Kovaleva L. A. Vliyanie nootropov na funktsiyu mitokhondriy mozga v dinamike cherepno-mozgovoy travmy v vozrastnom aspekte [The effect of nootropics on mitochondrial function of brain in dynamics of craniocerebral trauma from the age perspective]. Eksperim. i klin. farmakologiya. 1998; 61 (2): 65–8.
12. Novikov V. E., Levchenkova O. S. Novye napravleniya poiska lekarstvennykh sredstv s antigipoksicheskoy aktivnost'yu i misheni dlya ikh deystviya [New directions search of drugs with antihypoxic activity and targets for their actions]. Eksperim. i klin. farmakologiya. 2013; 76 (5): 37–47.
13. Novikov V. E., Levchenkova O. S. Gipoksiyey indutsirovannyj faktor kak mishen' farmakologicheskogo vozdeystviya [Hypoxia induced factor as a target pharmacological effects]. Obz. po klin. farmakol. i lek. terapii. 2013; 11 (2): 8–16.
14. Novikov V. E., Levchenkova O. S. Ingibitory reguljatornogo faktora adaptatsii k gipoksii [Inhibitors regulatory factors of adaptation to hypoxia]. Vestn. Smolenskoj gos. med. akademii. 2014; 13 (1): 60–5.
15. Novikov V. E., Levchenkova O. S. Mitokhondrial'nye misheni dlya farmakologicheskoy reguljatsii adaptatsii kletki k vozdeystviyu gipoksii [Mitochondrial targets for pharmacological regulation of cell adaptation to the effects of hypoxia]. Obz. po klin. farmakol. i lek. terapii. 2014; 12 (2): 28–35.
16. Novikov V. E., Levchenkova O. S. Perspektivy primeneniya induktorov faktora adaptatsii k gipoksii v terapii ishemicheskikh zabolevanij [Prospects for the use of inductors factor of adaptation to hypoxia in the therapy of ischemic diseases]. Vestn. Ural. med. akad. nauki. 2014; 5 (51): 132–8.
17. Novikov V. E., Levchenkova O. S., Pozhilova E. V. Rol' mitokhondrial'nogo ATF-zavisimogo kalievogo kanala i ego modulyatorov v adaptatsii kletki k gipoksii [The role of mitochondrial ATP-dependent potassium channel and its modulators in the adaptation of cells to hypoxia]. Vestn. Smolenskoj gos. med. akademii. 2014; 13 (2): 48–54.
18. Novikov V. E., Losenkova S. O. Farmakologiya proizvodnykh 3-okspipiridina [Фармакология производных 3-оксипиридина]. Obz. po klin. farmakol. i lek. terapii. 2004; 3 (1): 2–14.
19. Pozhilova E. V., Novikov V. E., Levchenkova O. S. Reguljatornaya rol' mitokhondrial'noy pory i vozmozhnosti ee farmakologicheskoy modulyatsii [Regulatory role of mitochondrial pores and possibilities of its pharmacological modulation]. Obz. po klin. farmakol. i lek. terapii. 2014; 12 (3): 13–9.
20. Serebrovskaya T. V. Gipoksiya-indutsibel'nyy faktor: rol' v patofiziologii dykhaniya [Hypoxia-inducible factor: roles in the pathophysiology of respiration]. Ukr. pul'monologich. zhurnal. 2005; 3: 77–81.
21. Spirina L. V., Yunusova N. V., Kondakova I. V. i dr. Proteoliticheskaya reguljatsiya ekspressii rostovykh faktorov i HIF-1 pri rake endometriya [Proteolytic regulation of expression of growth factors and HIF-1 for cancer of the endometrium]. Sibir. onkologich. zhurnal. 2012; 2 (50): 45–51.
22. Turgeneva L. B., Novikov V. E., Pozhilova E. V. Lechenie vospalitel'nykh zabolevanij parodonta meksidolom [Treatment of inflammatory diseases of parodont with Mexidol]. Patogenez. 2011; 9 (3): 67.
23. Fil'chenkov A. A. Terapevticheskij potentsial ingibitorov angiogeneza [The therapeutic potential of angiogenesis inhibitors]. Onkologiya. 2007; 9: 321–8.
24. Tsigul'nikov S. Yu. Issledovanie retseptornoy prirody opioidergicheskogo komponenta kardioprotekornogo efekta adaptatsii k khronicheskoy normobaricheskoy gipoksii [The study of receptor nature opioidergic component of cardioprotective effect of adaptation to chronic normobaric hypoxia]. Patogenez. 2011; 9 (3): 69.
25. Shimanovskiy N. L. Perspektivy primeneniya targetnoj terapii pri rake pochetki i pecheni [Prospects of application

- of targeted therapy for kidney cancer and liver]. *Mezhdu-nar. med. zhurnal.* 2008; 3: 108–11.
26. Abdollahi A., Schwager C., Kleeff J. et al. Transcriptional network governing the angiogenic switch in human pancreatic cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007; 104: 12890–5.
 27. Amato R.J., Hernandez-McCain J., Saxena S., Khan M. Lenalidomide Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma. *American Journal of Clinical Oncology.* 2008; 31(3): 244–9.
 28. Beppu K., Nakamura K., Linehan W.M. et al. Topotecan blocks hypoxia-inducible factor-1 alpha and vascular endothelial growth expression induced by insulin-like growth factor-1 in neuroblastoma cells. *Cancer Res.* 2005; 65 (11): 4775–81.
 29. Bleumer I., Knuth A., Oosterwijk E. et al. A phase II trial of chimeric monoclonal antibody WX-G250 for advanced renal cell carcinoma patients. *Br. J. Cancer.* 2004; 90(5): 985–90.
 30. Casciano R., Malangone E., Sherman S. et al. An indirect comparison of everolimus and sorafenib therapy in sunitinib-refractory mRCC patients. *ASCO Annual Meeting.* 2010; Abstract N 4611.
 31. Costa J.L., Drabkin H.A. Renal cell carcinoma: new developments in molecular biology and potential for targeted therapies. *The oncologist.* 2007; 12: 1404–15.
 32. Gariboldi M.B., Ravizza R., Monti E. The IGF1R inhibitor NVP-AEW541 disrupts a pro-survival and proangiogenic IGF-STAT3-HIF1 pathway in human glioblastoma cells. *Biochem. Pharmacol.* 2010; 80 (4): 455–62.
 33. Kamat A.M., Karashima T., Davis D.W. et al. The proteasome inhibitor bortezomib synergizes with gemtacinabine to block the growth of human 253JB-V bladder tumors in vivo. *Mol. Cancer. Ther.* 2004; 3 (3): 279–90.
 34. Lukyanova L.D., Sukoyan G.V., Kirova Y.I. Role of proinflammatory factors, nitric oxide, and some parameters of lipid metabolism in the development of immediate adaptation to hypoxia and HIF-1 α accumulation. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2013; 154 (5): 597–601.
 35. Masson N., Ratcliffe P.J. HIF prolyl and asparaginyl hydroxylases in the biological response to intracellular O₂ levels. *J. Cell Sci.* 2003; 116: 3041–9.
 36. Molitoris K.H., Kazi A.A., Koos R.D. Inhibition of oxygen-induced hypoxia-inducible factor-1alpha degradation unmasks estradiol induction of vascular endothelial growth factor expression in ECC-1 cancer cells in vitro. *Endocrinology.* 2009; 150 (12): 5405–14.
 37. Muz B., Larsen H., Madden L. et al. Prolyl hydroxylase domain enzyme 2 is the major player in regulating hypoxic responses in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (9): 2856–67.
 38. Myllyharju J., Koivunen P. Hypoxia-inducible factor prolyl 4-hydroxylases: common and specific roles. *Biol. Chem.* 2013; 394 (4): 435–48.
 39. Na X., Wu G., Ryan C.K. et al. Overproduction of vascular endothelial growth factor related to Von Hippel-Lindau tumor suppressor gene mutations and hypoxia-inducible factor-1 alpha expression in renal cell carcinomas. *J. Urol.* 2003; 170 (2, Pt. 1): 588–92.
 40. Newcomb E.W., Lukyanov Y., Schnee T. et al. Noscipine inhibits hypoxia-mediated HIF-1alpha expression and angiogenesis in vitro: a novel function for an old drug. *Int. J. Oncol.* 2006; 28 (5): 1121–30.
 41. Nilsson M.B., Zage P.E., Zeng L. et al. Multiple receptor tyrosine kinases regulate HIF-1 α and HIF-2 α in normoxia and hypoxia in neuroblastoma: implications for antiangiogenic mechanisms of multikinase inhibitors. *Oncogene.* 2010; 29: 2938–49.
 42. Onnis B., Rapisarda A., Melillo G. Development of HIF-1 Inhibitors for cancer therapy. *J. Cell Mol. Med.* 2009; 13(9): 2780–6.
 43. Oommen D., Prise K.M. KNK437, abrogates hypoxia-induced radioresistance by dual targeting of the AKT and HIF-1 α survival pathways. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012; 421 (3): 538–43.
 44. Rosen L.S., Hong D., Chap L. et al. First-in-human study of AMG 386, a selective angiopoietin1/2-neutralizing peptide, in adult patients th advanced solid tumors. *J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts).* 2007; 25 (18 suppl): Abstr. 3522.
 45. Seeber L.M., Zweemer R.P., Verheijen R.H. et al. Hypoxia-inducible factor-1 as a therapeutic target in endometrial cancer management. *Obstet. Gynecol. Int.* 2010. 2010; 580971–9.
 46. Semenza G.L. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Physiology (Bethesda).* 2009; 24: 97–106.
 47. Sen Banerjee S., Thirunavukkarasu M., Tipu Rishi M. et al. HIF-prolyl hydroxylases and cardiovascular diseases. *Toxicol. Mech. Methods.* 2012; 22 (5): 347–58.
 48. Shen X., Wan C., Ramaswamy G. et al. Prolyl hydroxylase inhibitors increase neoangiogenesis and callus formation following femur fracture in mice. *J. Orthop. Res.* 2009; 27 (10): 1298–1305.
 49. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal carcinoma: results of a randomized Phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1061–8.
 50. Sun K., Halberg N., Khan M. Selective inhibition of hypoxia-inducible factor 1 α ameliorates adipose tissue dysfunction. *Mol. Cell Biol.* 2013; 33 (5): 904–17.
 51. Veeravagu A., Hsu A.R., Cai W. et al. Vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor as anti-angiogenic agents in cancer therapy. *Recent Patents Anticancer Drug Discov.* 2007; 2(1): 59–61.
 52. Yue C.X., Ma J., Zhou H.J. et al. The effect of RhoA and proteasome inhibitor MG132 on angiogenesis in tumors. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2011; 42 (4): 445–501.
 53. Zhang H., Qian D.Z., Tan Y.S. et al. Digoxin and other cardiac glycosides inhibit HIF-1 synthesis and block tumor growth. *PNAS.* 2008; 105 (50): 19579–86.
 54. Zhong H., Willard M., Simons J. NS398 reduces hypoxia-inducible factor (HIF)-1alpha and HIF-1 activity: multiple-level effects involving cyclooxygenase-2 dependent and independent mechanisms. *Int. J. Cancer.* 2004; 112(4): 585–95.
 55. Zou J., Kohl R., Herr B. et al. Calpain mediates a fon Hippel-Lindau protein-independent destruction of hypoxia-inducible factor-1alpha. *Mol. Biol. Cell.* 2006; 17 (4): 1549–58.

◆ Информация об авторах

Новиков Василий Егорович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии. ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28. E-mail: nau@sgma.info.

Пожилова Елена Васильевна — соискатель кафедры фармакологии. ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28. E-mail: nau@sgma.info.

Левченкова Ольга Сергеевна — к. м. н., старший преподаватель кафедры фармакологии. ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28. E-mail: os.levchenkova@gmail.com.

Novikov Vasily Egorovich — Doctor of Medical Sciences, professor, Head of the Department of Pharmacology. Smolensk State Medical University. 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28, Russia. E-mail: nau@sgma.info.

Pozhilova Elena Vasilievna — Postgraduate Fellow, Dept. of Pharmacology. Smolensk State Medical University. 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28, Russia. E-mail: nau@sgma.info.

Levchenkova Olga Sergeevna — PhD (Pharmacology), Senior Lecturer, Dept. of Pharmacology. Smolensk State Medical University. 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28, Russia. E-mail: os.levchenkova@gmail.com.