

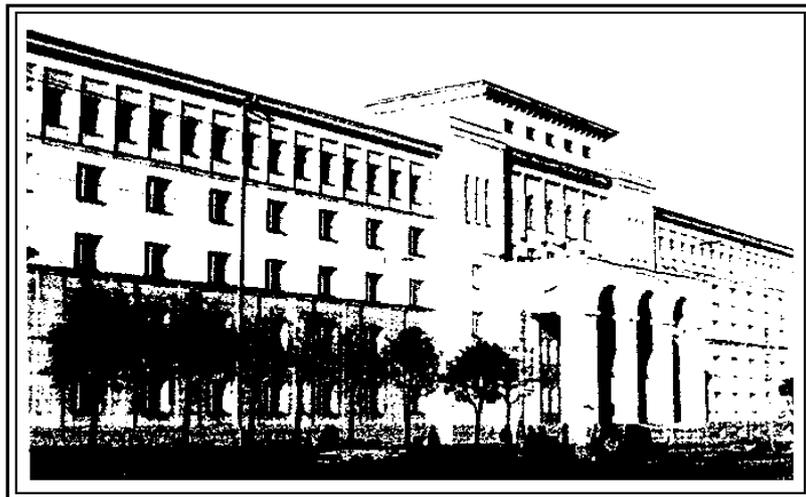
ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 13, №1*

2014



## ОБЗОРЫ

*УДК 615.015:616-001.8***ИНГИБИТОРЫ РЕГУЛЯТОРНОГО ФАКТОРА АДАПТАЦИИ К ГИПОКСИИ**

© Новиков В.Е., Левченкова О.С.

Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

*Резюме:* В обзорной статье изложены современные представления о роли специфического регуляторного белка HIF-1 $\alpha$  (гипоксией индуцированный фактор-1альфа) в механизмах адаптации тканей организма к состоянию гипоксии, включая гипоксию опухолевых клеток. Обсуждается вопрос таргетного фармакологического воздействия на HIF-1 $\alpha$  с помощью ингибиторов. Такой подход открывает новые возможности эффективной фармакотерапии онкологических, ревматических и других заболеваний, в патогенезе которых имеют место состояния гипоксии и ишемии.

*Ключевые слова:* гипоксией индуцированный фактор (HIF-1 $\alpha$ ), гипоксия опухолевых клеток, ингибиторы HIF-1 $\alpha$

## INHIBITORS OF THE REGULATORY FACTOR ADAPTATION TO HYPOXIA

Novikov V.E., Levchenkova O.S.

*Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28*

*Summary:* Up-to-date concepts concerning the role of specific regulatory protein HIF-1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor-1alpha) in body tissue adaptation to hypoxia including tumor cells are reviewed in the paper. Targeted pharmacological influence on HIF-1 $\alpha$  activity with help of the inhibitors is discussed in the article. Such approach provides new opportunities for efficient pharmacotherapy in cancer, rheumatic and other diseases characterized by hypoxia and ischemia.

*Key words:* hypoxia-inducible factor (HIF-1 $\alpha$ ), tumor hypoxia, HIF-1 $\alpha$  inhibitors

**Введение**

Гипоксия, как типовой патологический процесс, развивается в результате воздействия на организм различных экстремальных факторов. Состояние гипоксии в той или иной мере инициирует развитие и сопутствует течению многих заболеваний [2,3,9,12,20]. При ряде заболеваний гипоксия играет роль ведущего патогенетического фактора, усугубляет патологический процесс и способствует его прогрессированию. Например, гипоксии отводится индуцирующая роль в патогенезе опухолевого роста, ревматических заболеваний [24,30].

Успехи молекулярной биологии и экспериментальной фармакологии позволили вскрыть фундаментальные механизмы формирования состояния гипоксии различного генеза и индуцируемых ею нарушений метаболических и функциональных процессов на уровне клетки и субклеточных структур. Выявлены белковые регуляторные факторы и другие биологические объекты, принимающие непосредственное участие в развитии срочной и долговременной адаптации клетки и всего организма к гипоксии [8,15,22]. Эти объекты могут выступать специфическими мишенями для воздействия фармакологических агентов, как индукторов, так и ингибиторов, с целью регуляции процессов адаптации тканей организма к гипоксии, что открывает перспективные возможности поиска и разработки новых эффективных лекарственных средств [4, 7, 10, 11, 16].

В свете проблемы гипоксии особое внимание привлекает специфический регуляторный белковый фактор адаптации к гипоксии—HIF-1 $\alpha$  (гипоксией индуцированный фактор), активность которого увеличивается при снижении напряжения кислорода в крови. Показано, что этот фактор синтезируется во многих тканях организма и играет главную роль в системном ответе организма на гипоксию [5]. Фактор HIF-1 $\alpha$  ответственен за формирование основы долговременной адаптации к гипоксии, в том числе обеспечивает адаптацию опухолевых клеток к гипоксии, стимулирует

ангиогенез [30]. Потому HIF-1 $\alpha$  представляется удобной мишенью для фармакологического воздействия. Лекарственные вещества, выступающие в роли ингибиторов его синтеза, позволяют регулировать не только процессы адаптации организма к гипоксии, но и 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.

### Гипоксией индуцированный фактор (HIF-1 $\alpha$ )

HIF-1 $\alpha$  является субъединицей гетеродимерного белка HIF-1,  $\beta$ -субъединица которого экспрессируется постоянно, а же субъединица регулируется кислородом (рис. 1).

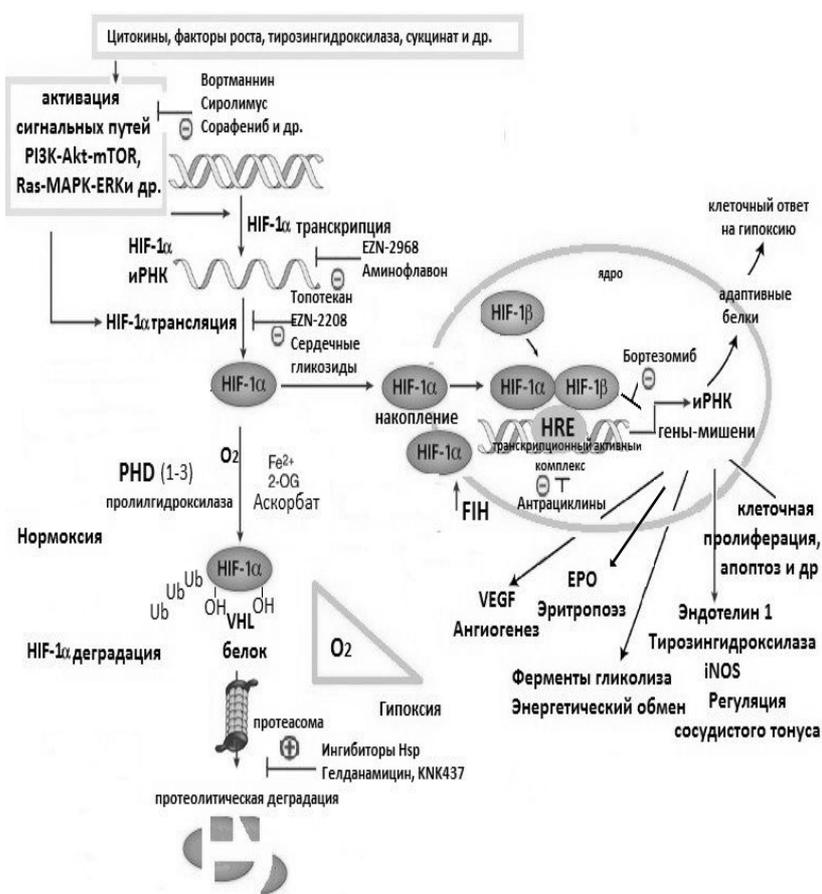


Рис. 1. Регуляция синтеза и стабилизации HIF-1 $\alpha$  с указанием возможных точек приложения для действия лекарственных веществ.

Примечание: 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-1 $\alpha$ ) – аспарагинил гидроксилаза

При нормальной концентрации кислорода происходит гидроксилирование аминокислотных остатков пролина молекулы HIF-1 $\alpha$  в результате активности O $_2$  и/или Fe $^{2+}$ -зависимого фермента пролилгидроксилазы (PHD), который является молекулярным сенсором кислорода [14,25]. Измененная таким образом субъединица HIF-1 $\alpha$  через ряд стадий подвергается протеасомной деградации. В состоянии гипоксии белковая молекула HIF-1 $\alpha$  не гидроксилируется, остается стабильной и накапливается. Субъединицы HIF-1 $\alpha$  и HIF-1 $\beta$  объединяются. Образовавшийся в результате этого

транскрипционный белок HIF-1 в ядре клетки связывается с особыми последовательностями ДНК в генах, экспрессия которых индуцируется гипоксией [33].

Известно, что увеличение уровня HIF-1 $\alpha$  приводит к повышению экспрессии генов, которые обеспечивают адаптацию клетки к гипоксии и стимулируют эритропоэз (гены эритропоэтина), ангиогенез (ген фактора роста эндотелия сосудов VEGF), ферменты гликолиза (ген альдолазы, лактатдегидрогеназы, фосфофруктокиназы, пируваткиназы и пр.). Кроме того, HIF-1 регулирует экспрессию генов, участвующих в обмене железа, регуляции сосудистого тонуса, клеточной пролиферации, апоптоза, липогенеза, формирования каротидных клубочков, развитии В-лимфоцитов и др. [13,32,35,38].

Синтез HIF-1 $\alpha$  может реализовываться через кислород-независимые механизмы. Так, HIF-1 $\alpha$  синтезируется в реакциях, контролируемых такими сигнальными системами, как MAPK (mitogenactivatedprotein kinase – 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, старение, опухолевая трансформация). Следует отметить, что PI3K относится к группе ферментов, объединенных под названием «киназы, спасающие от реперфузионных повреждений» (RISK). Эти киназы, как полагают, могут выступать в качестве мишеней для фармакологического воздействия при реперфузионных повреждениях, которые наряду с ишемическими повреждениями играют важное прогностическое значение. Активация этой группы ферментов приводит к ингибированию открытия митохондриальных пор, в результате чего и реализуется цитопротекторное действие [1]. Активируются сигнальные системы MAPK и PI3K через рецептор тирозинкиназы, специфический сукцинат-зависимый рецептор GPR-91 и др. Агонистами рецепторов выступают тирозингидроксилаза, цитокины, факторы роста (например, инсулиноподобный фактор роста), сукцинат [8].

### **Ингибиторы HIF-1 $\alpha$ и их клиническое значение**

Как известно, гипоксия сопровождает течение и определяет развитие многих патологических состояний [6,17]. Она приводит к функциональным, а затем структурным изменениям в органах и тканях в результате снижения внутриклеточного напряжения кислорода. Это относится и к гипоксии опухолевых клеток (внутриопухолевая гипоксия). Так, 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 её клеток, что, в конечном счете, увеличивает смертность среди таких пациентов [30].

Принципиальным механизмом адаптации раковых клеток к гипоксии является активация HIF-1 фактора. Выяснение патогенетической роли фактора HIF-1 $\alpha$  открывает новые возможности не только в коррекции гипоксии, но и в лечении злокачественных новообразований. Поскольку с помощью лекарственных средств можно как стимулировать, так и угнетать продукцию HIF-1 $\alpha$ . К настоящему времени учеными разных стран предпринято достаточно много попыток изменить активность HIF-1 с помощью лекарственных веществ, однако большинство работ носит сугубо экспериментальный характер [20,24,26,36].

Сегодня, когда доказана роль гипоксии в развитии опухолей, исследователями всё больше обсуждается вопрос о значимости ингибиторов HIF-1 $\alpha$  в патогенетической терапии раковых опухолей. Многие современные лекарственные средства так называемой целенаправленной или таргетной терапии опосредованно блокируют функции HIF-1 $\alpha$  фактора и оказывают антиангиогенное действие (рис. 1). Например, трастузумаб (герцептин) и gefitinib, цалфостин С (ингибитор протеинкиназы С), вортманнин (ингибитор PI3K), PD98095 (ингибитор MAPK), рапамицин (сиролимус, ингибитор FRAP/mTOR), сорафениб и сунитиниб (мультикиназные ингибиторы) [18,28].

Разработаны способы стабилизации HIF-1 $\alpha$  путем изменения скорости его метаболизма по одному из возможных механизмов [33].

1. *Уменьшение образования HIF-1 $\alpha$ .* Выделяют ингибиторы образования этого белка ещё на этапе мРНК. Так действует олигонуклеотид под шифром EZN-2968, который снижает уровень HIF-1 $\alpha$  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 HIF-1 $\alpha$  РНК экспрессию, является аминофлавоон. Второй подход –

блокада синтеза HIF-1 $\alpha$  на рибосомах на матрице информационной РНК, то есть блокада трансляции HIF-1 $\alpha$ . 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 $\alpha$  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 [39].

В качестве ещё одного, возможно, перспективного средства, ингибирующего избыточную экспрессию HIF-1 $\alpha$  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) [27]. Отечественными исследователями показана роль опиоидной системы (а именно,  $\mu$ - и  $\delta$ -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 [19].

2. *Ускорение распада HIF-1 $\alpha$* . Усилить протеасомную деградацию HIF-1 $\alpha$  могут ингибиторы Hsp90 (белок теплового шока), например, препарат гелданамицин. Белок теплового шока 90 (Hsp90) участвует в укладке, активации и сборке белков, в том числе HIF-1 $\alpha$ . Связывание гелданамицина с Hsp90 нарушает взаимодействия Hsp90 с HIF-1 $\alpha$ , препятствуя его правильной укладке и подвергая разрушению, опосредуемому протеасомой. Свойством ингибитора белков теплового шока является и бензилиден-лактамноое соединение KNK437, которое угнетает обусловленную гипоксией резистентность раковых клеток к лучевой терапии. Это связано с тем, что HIF-1 $\alpha$  в значительной степени отвечает за резистентность опухолевых клеток к ионизирующей радиации в условиях гипоксии [31].

Эхиномицин и антрациклиновые антибиотики (доксорубин и даунорубин) угнетают транскрипционную активность HIF-1 $\alpha$ , блокируя его связывания с компонентами транскрипционного активного комплекса (HRE). При множественной миеломе используют ингибитор транскрипционной активности HIF-1 $\alpha$  – бортезомиб. Данный препарат относится к ингибиторам протеасом. Угнетение активности протеасом ведет к такому типу накопления HIF-1 $\alpha$ , как в случае нормоксии. Парадоксально, но при блокаде протеасом накопленный HIF-1 $\alpha$  транскрипционно неактивен [30].

Следует помнить, что стратегия использования ингибиторов HIF-1 $\alpha$  в онкологии может оказывать неблагоприятное воздействие при сопутствующих ишемических состояниях. Если в терапии раковых опухолей существует необходимость угнетения активности HIF-1 $\alpha$ , 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 $\alpha$  индуцирует образование новых кровеносных сосудов в области ишемии мозга и сердца, усиливая кровоток и кислородное обеспечение, тем самым, уменьшая ишемию [23,29,32,34].

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. Важную роль в ангиогенезе и пролиферации фибробластов играют факторы роста эндотелиоцитов, тромбоцитов, фибробластов, вырабатываемые макрофагоподобными и фибробластоподобными синовиоцитами. PHD-2 является гидроксилазой, регулирующей HIF уровень и экспрессию ангиогенных генов в клетках фибробластоподобных синовиоцитов, поэтому эта изоформа фермента может служить фармакологической мишенью при данном заболевании [24].

Есть исследования, показавшие, что селективное ингибирование HIF-1 $\alpha$  в адипоцитах может стать эффективным терапевтическим подходом в коррекции метаболической дисфункции при ожирении. Так, изучен ингибитор HIF-1 $\alpha$  под шифром PX-478, эффективно подавляющий активацию HIF-1 $\alpha$  в жировой ткани, индуцибельную у мышей диетой, богатой жирами. Ингибирование HIF-1 $\alpha$  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 [37].

## Заключение

Проведенный анализ результатов экспериментальных и клинических исследований свидетельствует о том, что в развитии ряда заболеваний индуцирующую роль играет гипоксия ткани. 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 $\alpha$  (гипоксией индуцированный фактор-1 $\alpha$ ), который играет ведущую роль в реализации процессов адаптации клеток, тканей и всего организма на гипоксию [21]. HIF-1 $\alpha$  регулирует процессы адаптации организма к состоянию гипоксии и его можно использовать в качестве специфической мишени для фармакологического воздействия. Такой подход открывает новые возможности для направленного регулирования процессов срочной и долговременной адаптации организма к гипоксии путем использования индукторов или ингибиторов HIF-1 $\alpha$ . Применение ингибиторов HIF-1 $\alpha$  является актуальным для фармакотерапии онкологических, ревматических и других заболеваний, в патогенезе которых имеют место состояния гипоксии и ишемии. Поэтому поиск ингибиторов экспрессии HIF-1 $\alpha$  также актуален, как и изучение влияния лекарственных средств с антигипоксическим действием на уровень этого информативного при гипоксии фактора. Изучение влияния известных препаратов антигипоксантов на уровень HIF-1 $\alpha$  может изменить представления об их фармакодинамике и показателях к применению. Лекарственные препараты в зависимости от дозы, схемы применения могут по-разному влиять на активность регуляторного фактора адаптации к гипоксии и проявлять собственно антигипоксические свойства, а могут, напротив, выступая в качестве ингибиторов HIF, угнетать развитие индуцируемых им патологических состояний, например, опухолевый рост.

## Литература

1. Галагудза М.М. Пре- и посткондиционирование как способы защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2007. – 46 с.
2. Зарубина И.В. Современные представления о патогенезе гипоксии и ее фармакологической коррекции // *Обзоры по клин. фармакологии и лек. терапии.* – 2011. – Т.9, №3. – С. 31-48.
3. Илюхин С.А., Новиков В.Е. Влияние антигипоксантов на эффективность кислоты ацетилсалициловой при остром воспалении // *Вестник СГМА.* – 2012. – Т.11, №4. – С.46-51.
4. Кирова Ю.И. Влияние гипоксии на динамику содержания HIF-1 $\alpha$  в коре головного мозга и формирование адаптации у крыс с различной резистентностью к гипоксии // *Пат. физиол. и эксперим. терапия.* – 2012. – № 3. – С.51-55.
5. Левина А.А., Макешова А.Б., Мамукова Ю.И. и др. Регуляция гомеостаза кислорода. Фактор, индуцированный гипоксией (HIF) и его значение в гомеостазе кислорода // *Педиатрия.* – 2009. – Т.87, №4. – С.92-98.
6. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // *Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии.* – 2012. – Т.10, №3. – С. 3-12.
7. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Марышева В.В. Антигипоксическая активность соединения VM-606 в разные периоды прекодиционирования // *Вестник СГМА.* – 2013. – Т.12, №4. – С.35-38.
8. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции // *Пат. физиол. и эксперим. терапия.* – 2011. – №1. – С.3-19.
9. Новиков В.Е., Илюхин С.А., Пожилова Е.В. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперимента // *Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии.* – 2012. – Т.10, №4. – С. 63-66.
10. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия // *Эксперим. и клинич. фармакология.* – 2013. – Т.76, №5. – С. 37-47.
11. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Гипоксией индуцированный фактор как мишень фармакологического воздействия // *Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии.* – 2013. – Т.11, №2. – С. 8-16.
12. Новиков В.Е., Новиков А.С., Крюкова Н.О. Гастропротекторные свойства мексидола и гипоксена // *Эксперим. и клиническая фармакология.* – 2010. – №5. – С.15-18.
13. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоз, эритропозин, железо. Молекулярные и клинические аспекты. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 299с.
14. Портниченко В.И., Носарь В.И., Портниченко А.Г. и др. Фазовые изменения энергетического метаболизма // *Фізіол. журн.* – 2012. – Т.58, №4. – С.3-20.
15. Серебровская Т. В. Новая стратегия в лечении болезней: гипоксия-индуцируемый фактор // *Вестник международной академии наук.* – 2006. – №1. – С.29-31.
16. Солкин А.А., Белявский Н.Н., Кузнецов В.И., Николаева А.Г. Основные механизмы формирования защиты головного мозга при адаптации к гипоксии // *Вестник ВГМУ.* – 2012. – Т.11, №1. – С. 6-14.

17. Шабанов П. Д., Зарубина И. В., Новиков В. Е., Цыган В. Н. Метаболические корректоры гипоксии. – СПб., 2010. – 916 с.
18. Шимановский Н. Л. Перспективы применения таргетной терапии при раке почек и печени // Международный медицинский журнал. – 2008. – №3. – С.108-111.
19. Цибульников С.Ю. Исследование рецепторной природы опиоидергического компонента кардиопротекторного эффекта адаптации к хронической нормобарической гипоксии // Патогенез. – 2011. – Т.9, №3. – С. 69.
20. Loinard C., Ginouvès A., Vilar J. et al. Inhibition of prolyl hydroxylase domain proteins promotes therapeutic revascularization // Circulation. – 2009. – V.7. – P. 50-59.
21. 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 $\alpha$  accumulation // Bull. Exp. Biol. Med. – 2013. – V.154, N5. – P. 597-601.
22. Mitsuru Takaku, Shuhei Tomita, Hirotsugu Kurobe et al. Systemic preconditioning by a prolyl hydroxylase inhibitor promotes prevention of skin flap necrosis via HIF-1-induced bone marrow-derived cells // PLOS ONE. – 2012. – V.7, N8. – P. 1-9.
23. Muchnik E, Kaplan J. HIF prolyl hydroxylase inhibitors for anemia // Expert Opin. Investig. Drugs. – 2011. – V.20, N5. – P. 645-656.
24. 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. – V.64, N9. – P. 2856-2867.
25. Myllyharju J., Koivunen P. Hypoxia-inducible factor prolyl 4-hydroxylases: common and specific roles // Biol. Chem. – 2013. – V.394, N4. – P.435-448.
26. Nagle D.G., Zhou Yu-Dong Natural Product-Derived Small Molecule Activators of Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1) // Curr. Pharm. Des. – 2006. – V.12, N21. – P. 2673-2688.
27. Newcomb E.W., Lukyanov Y., Schnee T. etc. Noscipine inhibits hypoxia-mediated HIF-1 $\alpha$  expression and angiogenesis in vitro: a novel function for an old drug // Int. J. Oncol. – 2006. – V.28, N5. – P.1121-30.
28. Nilsson M. B., Zage P. E., Zeng L. et al. Multiple receptor tyrosine kinases regulate HIF-1 $\alpha$  and HIF-2 $\alpha$  in normoxia and hypoxia in neuroblastoma: implications for antiangiogenic mechanisms of multikinase inhibitors // Oncogene. – 2010. – V.29. – P. 2938-2949.
29. Ogunshola O., Antoniou X. Contribution of hypoxia to Alzheimer's disease: is HIF-1 $\alpha$  a mediator of neurodegeneration? // Cell Mol. Life Sci. – 2009. – V.66, N22. – P. 3555-3563.
30. Onnis B., Rapisarda A., Melillo G. Development of HIF-1 Inhibitors for cancer therapy // J. Cell Mol. Med. – 2009. – V.13, N9. – P. 2780-2786.
31. Oommen D., Prise K.M. KNK437, abrogates hypoxia-induced radioresistance by dual targeting of the AKT and HIF-1 $\alpha$  survival pathways // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2012. – V.421, N3. – P. 538-543.
32. Qingdong K., Costa M. Hypoxia-Inducible Factor -1 // Molec. Pharmacol. – 2006. – V.70, N5. – P. 1469-1480.
33. Semenza G.L. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 // Physiology (Bethesda). – 2009. – V.24. – P. 97-106.
34. Sen Banerjee S., Thirunavukkarasu M., Tipu Rishi M. et al. HIF-prolyl hydroxylases and cardiovascular diseases // Toxicol. Mech. Methods. – 2012. – V.22, N5. – P. 347-358.
35. Sendoel A., Kohler I., Fellmann C. et al. HIF-1 antagonizes p53-mediated apoptosis through a secreted neuronal tyrosinase // Nature. – 2010. – V.465. – P. 577-583.
36. 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. – V.27, N10. – P. 1298-305.
37. Sun K., Halberg N., Khan M. Selective inhibition of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  ameliorates adipose tissue dysfunction // Mol. Cell Biol. – 2013. – V.33, N5. – P. 904-917.
38. Zagorska A., Dulak J. HIF-1: knowns and unknowns of hypoxia sensing // Acta Biochimica Polonica. – 2004. – V.51, N3. – P. 563-585.
39. 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. – V.105, N50. – P. 19579-19586.

### Информация об авторах

*Новиков Василий Егорович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии с курсом фармации факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: novicov.farm@yandex.ru

*Левченкова Ольга Сергеевна* – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры фармакологии с курсом фармации факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: os.levchenkova@gmail.com