

УДК 615.015:616-001.8

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ФАКТОРА АДАПТАЦИИ К ГИПОКСИИ В ОНКОЛОГИИ

© Новиков В.Е., Левченкова О.С.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: Белковый регуляторный фактор HIF-1 α (гипоксией индуцированный фактор-1альфа) играет ведущую роль в механизмах адаптации опухолевых клеток к состоянию гипоксии. Повышение экспрессии HIF-1 α зарегистрировано при многих онкологических заболеваниях человека. HIF-1 α является мощным индуктором ангиогенеза в области опухолевого роста. В статье обсуждается вопрос фармакологического регулирования содержания HIF-1 α и связанных с ним ростовых факторов путем таргетного воздействия с помощью ингибиторов. Такой подход представляется перспективным направлением патогенетической фармакотерапии онкологических заболеваний, в патогенезе которых гипоксия играет индуцирующую роль. Представлен анализ экспериментальных и клинических данных по применению ингибиторов HIF-1 α и ростовых факторов в лечении опухолей.

Ключевые слова: гипоксией индуцированный фактор (HIF-1 α), гипоксия опухолевых клеток, ингибиторы HIF-1 α , фармакотерапия опухолей

PROSPECTS OF INHIBITORS OF ADAPTATION TO HYPOXIA IN CANCER MEDICINE

Novikov V.E., Levchenkova O.S.

Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: Protein regulatory factor HIF-1 α (hypoxia-inducible factor-1alfa) plays the most significant part in adaptation of tumor cells to hypoxia. Increase of expression of HIF-1 α is registered in various cancer diseases. HIF-1 α is a powerful inducer of angiogenesis in tumor development. Pharmacological regulation of HIF-1 α level and the related growth factors with a targeted action of HIF-1 α inhibitors is discussed in the article. Such approach is considered to be a perspective study in pathogenetic pharmacotherapy in cancer diseases in which pathogenesis of hypoxia acts like an inducer. Experimental and clinical data involving HIF-1 α inhibitors and growth factors in treatment of tumors are analyzed and discussed in the paper.

Key words: hypoxia-inducible factor (HIF-1 α), tumor hypoxia, HIF-1 α inhibitors, pharmacotherapy of tumors

Введение

Фармакотерапия онкологических заболеваний по-прежнему остается актуальной проблемой медицинской науки. В последние годы определенные успехи и надежды связаны с разработкой лекарственных препаратов направленного действия, способных блокировать ростовые факторы, экспрессия которых повышается в условиях внутриопухолевой гипоксии [1, 16, 18].

Гипоксия представляет собой типовой патологический процесс, который в той или иной мере сопутствует течению многих заболеваний [5, 8, 9, 11, 21]. При гипоксии в результате снижения внутриклеточного напряжения кислорода развиваются сначала функциональные, а затем структурные изменения в органах и тканях [10, 12, 19, 20]. Это относится и к гипоксии опухолевых клеток (внутриопухолевая гипоксия), которую причисляют к наиболее характерным чертам опухоли. Многие раковые опухоли включают области гипоксии. Внутриопухолевой гипоксии отводится индуцирующая роль в патогенезе опухолевого роста [3, 33]. В условиях внутриопухолевой гипоксии ангиогенез протекает очень интенсивно, что является одной из причин быстрого роста злокачественных опухолей. Усиленный ангиогенез в опухоли способствует метастазированию её клеток, ухудшает прогноз заболевания и увеличивает смертность среди пациентов [6, 33].

Выявлен 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 ответственен за формирование основы долговременной адаптации к гипоксии, в том числе обеспечивает адаптацию опухолевых клеток к гипоксии, стимулирует ангиогенез [14,

33]. Повышенная экспрессия HIF-1 α зарегистрирована при всех онкологических заболеваниях человека и подтверждена иммуногистохимическими исследованиями биопсий опухолевых тканей [42]. Повышение уровня HIF-1 α в тканях опухоли по сравнению с окружающими нормальными тканями обычно коррелирует со степенью развития рака и смертностью. Фактор HIF-1 α представляется удобной мишенью для фармакологического воздействия [2, 4, 13]. Лекарственные вещества, способные ингибировать активность HIF-1 α и связанные с ним ростовые факторы, позволяют более эффективно лечить онкологические заболевания, в патогенезе которых индуцирующую роль играет кислородная недостаточность. Такой подход в разработке противоопухолевых средств является актуальным направлением в экспериментальной фармакологии и имеет большое практическое значение для онкологии.

Ингибиторы HIF-1 α и их клиническое значение в онкологии

В настоящее время в результате выяснения патогенетической роли фактора HIF-1 α в развитии опухолей проведение целенаправленной или таргетной терапии злокачественных новообразований стало не только возможным, но и патогенетически оправданным, поскольку с помощью лекарственных средств можно напрямую влиять на продукцию HIF-1 α и индуцируемые им ростовые факторы. В разных странах учеными всё чаще обсуждается вопрос о месте и значимости ингибиторов HIF-1 α в патогенетической терапии раковых опухолей. Постоянно предпринимаются попытки разработки новых лекарственных веществ, позволяющих с их помощью изменить (стабилизировать, снизить) активность HIF-1 α , других факторов роста [15, 38]. Многие современные лекарственные средства таргетной терапии опосредованно блокируют функции HIF-1 α фактора и оказывают антиангиогенное действие. Например, трастузумаб (герцептин), гефитиниб, цалфостин С (ингибитор протеинкиназы С), вортманнин (ингибитор PI3K), PD98095 (ингибитор MAPK), рапамицин (сиролимус, ингибитор FRAP/mTOR), сорафениб и сунитиниб (мультикиназные ингибиторы) [24, 32].

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 [35]. 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 [26].

Интерес исследователей обращен также к факторам роста (VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста, PDGF – плацентарный фактор роста, EGF – эпидермальный фактор роста), их рецепторам и путям, которые находятся под влиянием HIF-1 α . В настоящее время активно изучаются ингибиторы рецепторов ростовых факторов, фосфатидилинозитол-3киназы (PI3K), митоген-активированной протеинкиназы (МАРК) и их «downstream» белков, таких, как mTOR (внутриклеточный фермент, активирующий киназы). В ряде экспериментов был показан определенный терапевтический эффект некоторых соединений. Среди веществ, способных подавлять активность HIF-1 α или снижать его клеточный уровень, следует отметить его природный антагонист р35srj, ингибиторы белка теплового шока 90 (радицикол, гедданамицин), ингибиторы 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.

Изменить уровень HIF-1 α можно влиянием на его метаболизм. Разработаны механизмы стабилизации (снижения активности) фактора HIF-1 α путем фармакологической регуляции скорости его синтеза и/или распада [36].

Снижать синтез HIF-1 α можно разными путями. Выделяют ингибиторы образования белка ещё на этапе мРНК. Так действует олигонуклеотид под шифром EZN-2968, который снижает уровень HIF-1 α альфа 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 аминоксифлавонол. Второй подход – блокада синтеза HIF-1 α альфа на рибосомах на матрице информационной РНК, то есть блокада трансляции HIF-1 α альфа. 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 [41].

В качестве ещё 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) [31]. 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 [23].

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 protein kinase – активируется на сигналы, способствующие пролиферации) и PI3K (фосфатидилинозитол-3киназа - 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. [7].

В условиях нормоксии деградация белкового фактора HIF-1 α происходит путем гидроксилирования аминокислотных остатков пролина ферментом пролилгидроксилазой (PHD), который является молекулярным сенсором кислорода [30]. 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 [36].

Усилить протеасомную деградацию HIF-1 α могут ингибиторы Hsp90 (белок теплового шока), например, препарат гелданамицин. Белок Hsp90 участвует в укладке, активации и сборке белков, в том числе HIF-1 α . Связывание гелданамицина 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-лактамное соединение KKK437, 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 [34].

Эхиномицин и антрациклиновые антибиотики (доксорубин, даунорубин) 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 [33]. Применение ингибитора 20S протеасомы бортезомиба приводит к снижению экспрессии VEGF в культуре раковых клеток мочевого пузыря [29].

В последние годы определенные успехи достигнуты в фармакотерапии рака почки и мочевого пузыря, при которых HIF-1 α , факторы роста, рецепторы тирозинкиназ, 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 (IgG1-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) [28]. Афлиберцепт избирательно связывает молекулы VEGF, препятствуя их взаимодействию с рецепторами тирозинкиназ. Леналидомид – ингибирует VEGF и фактор роста фибробластов (FGF), модулирует T-клеточное звено иммунитета [25].

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% [39]. Эрлотиниб – селективный ингибитор рецепторов

эпидермального фактора роста (EGFR). Цетуксимаб (антитела к EGFR), панитумумаб (высокоспецифичное человеческое антитело к EGFR). Остальные препараты проходят экспериментально-клинические исследования [22].

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 [40].

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 темсиролимус и эверолимус [27].

Таким образом, стратегия использования ингибиторов HIF-1 α и факторов роста в терапии опухолей имеет доказательную научно-экспериментальную базу и результаты успешного клинического применения. Однако применение 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 [17, 37].

Заключение

Активация HIF-1 α фактора является принципиальным механизмом адаптации раковых клеток к гипоксии. В условиях внутриопухолевой гипоксии HIF-1 α выступает индуктором экспрессии ростовых факторов, стимулирует ангиогенез и опухолевый рост. Поскольку HIF-1 α является патогенетически значимым фактором в развитии опухолей, то его целесообразно использовать в качестве специфической мишени для фармакологического воздействия. Для предотвращения роста тканей опухоли представляется необходимым тормозить активацию HIF-1 α . Такой подход к фармакотерапии онкологических заболеваний открывает новые возможности для поиска эффективных лекарственных средств молекулярно-направленного действия. Пути снижения активности HIF-1 α и связанных с ним ростовых факторов могут быть реализованы различными механизмами, как за счет использования прямых ингибиторов ростовых факторов, так и влиянием на их метаболизм. 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 является важным и перспективным инструментом терапевтического воздействия у онкологических больных. Сегодня в онкологической практике успешно применяется ряд препаратов, снижающих активность ростовых факторов (VEGF, PDGF, EGF), индуцированную HIF-1 α . Ведется целенаправленный поиск селективных ингибиторов фактора HIF-1 α . Однако ингибирование одного лишь HIF-1 α может быть недостаточным для остановки ангиогенеза и роста опухоли, так как имеются HIF-независимые пути развития заболевания. В этом случае необходима комбинация ингибиторов HIF-1 α фактора со средствами традиционной терапии.

Литература

1. Баныра О.Б., Шуляк А.В. Блокада ангиогенеза в терапии рака почки: механизмы, особенности, перспективы // Эксперим. и клинич. урология. – 2011. – №1. – С. 59-68.
2. Беленичев И.Ф., Черный В.И., Колесник Ю.М. и др. Рациональная нейропротекция. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. – 262 с.
3. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Антигипоксанты: возможные механизмы действия и клиническое применение // Вестник СГМА. – 2011. – №4. – С. 43-57.
4. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2014. – 32. – С. 134-144.

5. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // *Обзоры по клинич. фармакологии и лек. терапии.* – 2012. – Т.10, №3. – С. 3-12.
6. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Митохондриальная пора как мишень фармакологического воздействия // *Вестник СГМА.* – 2014. – Т.13, №4. – С. 24-33.
7. 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.
8. Новиков В.Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме // *Психофармакол. и биол. наркологи.* – 2007. – Т.7, №2. – С. 1500-1509.
9. Новиков В.Е., Илюхин С.А., Пожилова Е.В. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперименте // *Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии.* – 2012. – Т.10, №4. – С. 63-66.
10. Новиков В.Е., Катунина Н.П. Фармакология и биохимия гипоксии // *Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии.* – 2002. – Т.1, №2. – С. 73-78.
11. Новиков В.Е., Климкина Е.И. Влияние гипоксена на морфо-функциональное состояние печени при экзогенной интоксикации // *Эксперим. и клинич. фармакология.* – 2009. – Т.72, №5. – С. 43-45.
12. Новиков В.Е., Ковалёва Л.А. Влияние ноотропов на функцию митохондрий мозга в динамике черепно-мозговой травмы в возрастном аспекте // *Эксперим. и клинич. фармакология.* – 1998. – Т.61, №2. – С. 65-68.
13. 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.
14. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Гипоксией индуцированный фактор как мишень фармакологического воздействия // *Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии.* – 2013. – Т.11, №2. – С. 8-16.
15. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Ингибиторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // *Вестник СГМА.* – 2014. – Т.13, №1. – С. 60-65.
16. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальные мишени для фармакологической регуляции адаптации клетки к воздействию гипоксии // *Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии.* – 2014. – Т.12, №2. – С. 28-35.
17. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Перспективы применения индукторов фактора адаптации к гипоксии в терапии ишемических заболеваний // *Вест. уральской мед. академич. науки.* – 2014. – Т.51, №5. – С. 132-138.
18. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала и его модуляторов в адаптации клетки к гипоксии // *Вестник СГМА.* – 2014. – Т.13, №2. – С. 48-54.
19. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Регуляторная роль митохондриальной поры и возможности её фармакологической модуляции // *Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии.* – 2014. – Т.12, №3. – С. 13-19.
20. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Новикова А.В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина // *Вестник СГМА.* – 2013. – Т.12, №3. – С. 56-66.
21. Тургенева Л.Б., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Лечение воспалительных заболеваний пародонта мексидолом // *Патогенез.* – 2011. – Т.9, №3. – С. 67.
22. Фильченков А.А. Терапевтический потенциал ингибиторов ангиогенеза // *Онкология.* – 2007. – Т.9. – С. 321-328.
23. Цибульников С.Ю. Исследование рецепторной природы опиоидергического компонента кардиопротекторного эффекта адаптации к хронической нормобарической гипоксии // *Патогенез.* – 2011. – Т.9, №3. – С.69.
24. Шимановский Н. Л. Перспективы применения таргетной терапии при раке почек и печени // *Международн. мед. журнал.* – 2008. – №3. – С.108-111.
25. Amato R.J., Hernandez-McCain J., Saxena S., Khan M. Lenalidomide Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma // *Am. J. of Clin. Oncol.* – 2008. – V.31, N3. – P. 244-249.
26. 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. – V.90, N5. – P. 985-990.
27. 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 N4611.
28. Costa J.L., Drabkin H.A. Renal cell carcinoma: new developments in molecular biology and potential for targeted therapies // *The oncologist.* – 2007. – V.12. – P. 1404-1415.
29. Kamat A.M., Karashima T., Davis D.W. et al. The proteasome inhibitor bortezomib synergizes with gemtacinibine to block the growth of human 253JB-V bladder tumors in vivo // *Mol. Cancer. Ther.* – 2004. – V.3, N3. – P. 279-290.
30. Myllyharju J., Koivunen P. Hypoxia-inducible factor prolyl 4-hydroxylases: common and specific roles // *Biol. Chem.* – 2013. – V.394, N4. – P.435-448.

31. 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. – V.28, N5. – P.1121-1130.
32. 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. – V.29. – P. 2938-2949.
33. 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.
34. 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. – V.421, N3. – P.538-543.
35. Rosen L.S., Hong D., Chap L. et al. First-in-human study of AMG 386, a selective angiopoietin1/2-neutralizing peptibody, in adult patients th advanced solid tumors // *J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts).* – 2007. – V.25, 18 suppl. – Abstr. 3522.
36. Semenza G.L. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 // *Physiology (Bethesda).* – 2009. – V.24. – P. 97-106.
37. Sen Banerjee S., Thirunavukkarasu M., Tipu Rishi M. et al. HIF-prolyl hydroxylases and cardiovascular diseases // *Toxicol. Mech. Methods.* – 2012. – V.22, N5. – P. 347-58.
38. 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. 1298-1305.
39. 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. – V.28. – P. 1061-1068.
40. 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. – V.2, N1. – P. 59-61.
41. 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.
42. 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. – V. 112, N4. – P. 585-595.

Информация об авторах

Новиков Василий Егорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info

Левченкова Ольга Сергеевна – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры фармакологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: os.levchenkova@gmail.com