УДК 616.281-001-092.9:613.644:615.38
https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-6-37-43

Экспериментальное обоснование антисурдитантного применения производного триазино-индола при воздействии шума высокой интенсивности

В. В. Дворянчиков[1], М. С. Кузнецов[2], В. Л. Пастушенков[3], Л. А. Глазников[2], В. Е. Карев[4]

[1] *Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи, Санкт-Петербург, 190013, Россия*

[2] *Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, 194044, Россия*

[3] *ООО «Фарм-ТРИСАН», Санкт-Петербург, 191015, Россия*

[4] *Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, 197022, Россия*

В работе на модели акустической травмы у экспериментальных животных (мыши) показано отопротекторное действие производного триазино-индола за счет влияния на уровень экспрессии гипоксией индуцированного фактора (HIF) в органе Корти и клетках спирального ганглия. С лечебной целью препарат вводился в виде 1%-ного раствора в дозировке 5, 7, 10 мг/кг через 2 часа после акустического воздействия. С профилактической целью препарат вводился в дозировке 5, 7, 10 мг/кг в течение 3 дней до акустического воздействия. Препаратом сравнения являлся цитофлавин. Группа контроля получала физиологический раствор. Иммуногистохимическое исследование осуществлялось с использованием антимышиной полимерной иммуногистохимической системы визуализации и мышиных моноклональных антител к HIF1. В сканированных при помощи цифрового сканера иммуногистохимических препаратах с помощью морфометрической программы выполнялся подсчет HIF1-позитивной площади (%) улитки и клеток спирального ганглия. Оценку окраски проводили по среднему цитохимическому коэффициенту. Установлено, что выраженность экспрессии HIF зависела от дозы вводимого препарата и совпадала с электрофизиологическими изменениями у экспериментальных животных. Антисурдитантное действие производного триазино-индола реализуется за счет влияния на уровень экспрессии HIF, что позволяет расценивать его как молекулу-мишень при применении препарата.

Ключевые слова: гипоксия, гипоксией индуцированный фактор, HIF-1α, акутравма, антигипоксанты, триазино-индол, экспрессия.

Для цитирования: Дворянчиков В. В., Кузнецов М. С., Пастушенков В. Л., Глазников Л. А., Карев В. Е. Экспериментальное обоснование антисурдитантного применения производного триазино-индола при воздействии шума высокой интенсивности. *Российская оториноларингология.* 2022;21(6):37–43. https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-6-37-43

Experimental validation of antisurditant use of triazine-indole derivative on exposure of high intensity noise

V. V. Dvoryanchikov[1], M. S. Kuznetsov[2], V. L. Pastushenkov[3], L. A. Glaznikov[2], V. E. Karev[4]

[1] *Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg, 190013, Russia*

[2] *Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, 194044, Russia*

[3] *LLC „Farm-Trisan", Saint Petersburg, 191015, Russia*

[4] *Children's Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases, Saint Petersburg, 197022, Russia*

In the study on the model of acoustic trauma in experimental animals (mice), the otoprotective effect of the triazine-indole derivative was shown due to the influence on the expression level of hypoxia-inducible factor (HIF) in the Corti organ and spiral ganglion cells. For therapeutic purposes, the drug was administered as a 1% solution at a dosage of 5, 7, 10 mg/kg 2 hours after acoustic exposure. For preventive purposes, the drug was administered at a dosage of 5, 7, 10 mg/kg for 3 days before acoustic exposure. The comparator drug

© Коллектив авторов, 2022

was Cytoflavin. The control group received a saline solution. The immunohistochemical study was carried out using an anti-mouse polymerized immunohistochemical imaging system and mouse monoclonal antibodies to HIF1. In immunohistochemical preparations scanned using a digital scanner, the HIF1-positive area (%) in the cochlea and spiral ganglion cells was calculated using a morphometric program. The color was evaluated by the average cytochemical coefficient. It was found that the severity of HIF expression depended on the dose of the administered drug and coincided with electrophysiological changes in experimental animals. The antisurditant effect of the triazine-indole derivative is realized by influencing the level of HIF expression, which allows it to be regarded as a target molecule when using the drug.
Keywords: hypoxia, hypoxia-inducible factor, HIF-1α, acoustic trauma, antihypoxants, triazino-indole, expression.

For citation: Dvoryanchikov V. V., Kuznetsov M. S., Pastushenkov V. L., Glaznikov L. A., Karev V. E. Experimental validation of antisurditant use of triazine-indole derivative on exposure of high intensity noise. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2022;21(6):37-43. https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-6-37-43

Список принятых сокращений:
HIF – гипоксией индуцированный фактор
VHL – белок фон Гиппеля–Линдау
PHD – пролилгидроксилаза

List of abbreviations used:
HIF – hypoxia-inducible factor
VHL – von Hippel–Lindau protein
PHD – prolyl hydroxylase domain

Введение

По данным ВОЗ, к 2050 году более 900 миллионов человек будут страдать от инвалидизирующей потери слуха. 1,1 миллиарда молодых людей (в возрасте 12–35 лет) подвергаются риску потери слуха в результате воздействия шума. Одна треть всех случаев потери слуха связана с шумом [1]. Акустическая травма приводит к отеку сосудистой полоски, что вызывает кохлеарную гипоксию, образование свободных радикалов и окислительный стресс, а затем к запуску программируемой и/или некротической гибели клеток. Раздражение спиральной связки при воздействии шума высокой интенсивности способствует экспрессии цитокинов (таких как TNFα и IL-1β) и хемокинов, которые инициируют миграцию лейкоцитов в улитку. Лейкоциты высвобождают ряд других провоспалительных факторов и свободных радикалов, приводит к прогрессированию воспалительного процесса [2]. Помимо повреждения волосковых клеток происходит необратимое повреждение нейронов слухового пути [3]. В литературе данная патология определяется как «кохлеарная синаптопатия», она нашла свое отражение в ряде экспериментальных исследований на животных [4].

По данным современных исследований, устойчивость волосковых клеток кортиева органа к гипоксии реализуется за счет пути, связанного с молекулой HIF [5]. Он впервые был выделен и исследован в 1992 году Грегом Семензой и сотрудниками из университета Джона Хопкинса в Балтиморе [6]. В 2019 году за исследования в этой области они были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине.

HIF относится к классу basic helix-loop-helix (bHLH) транскрипционных белков, который обнаруживается во всех клетках и тканях млекопитающих. Он необходим для активации транскрипции в клетках в условиях гипоксии через ген эритропоэтина [7]. Молекула HIF существует преимущественно в гетеродимерной форме [8]. В ее состав входят кислороднезависимая субъединица HIF-1β и три кислородзависимые транскрипционно-активные субъединицы, из которых HIF-1α и HIF-2α отвечают за повышение адаптации клеток организма к гипоксии. HIF-3α является негативным регулятором генов, индуцируемых гипоксией. Известно, что изоформа HIF-3α может ингибировать действие HIF-1/2α [9]. Количество HIF-1α в клетке держится на низком уровне при нормоксии, но резко возрастает при гипоксии [10]. HIF является регулятором кислородного гомеостаза с сотнями индуцируемых гипоксией генов-мишеней, белковые продукты которых играют значительную роль в ангиогенезе [11], энергетическом метаболизме [12], регуляции путей апоптоза и некроза [13], эритропоэза [14] и гомеостазе железа [15].

Количество HIF-1α регулируется посредством белка VHL (фон Гиппеля–Линдау), который участвует в ее убиквитинировании и протеасомной деградации за счет лигазы E3 [16]. Для взаимодействия с VHL требуется гидроксилирование молекулы HIF-1α с участием фермента пролилгидроксилазы (PHD). Реакция происходит при участии молекулярного кислорода, ионов железа и аскорбиновой кислоты, при недостатке одного из этих компонентов реакция гидроксилирования становится невозможной, что приводит к росту количества HIF-1α [17, 18].

По данным научных исследований, возможность применения показателя экспрессии HIF-1α для оценки выраженности тканевой гипоксии на ее модели обоснована [19].

Актуальным является поиск средств для фармакологической коррекции гипоксического повреждения органа Корти при акутравматическом

воздействии, использующих как мишень воздействия HIF, что и легло в основу настоящего исследования.

Цель исследования

Изучить механизм антисурдитантного действия триазино-индола на модели экспериментальной акустической травмы.

Экспериментальные животные и методы. Эксперимент проведен на 123 мышах – самках гибридов F1 линий CBA и C57BL/6 массой не менее 17 г в возрасте 4–12 недель, доставленных из питомника лабораторных животных РАМН «Рапполово» (Ленинградская область, Россия). Эксперименты проводили через 14 дней после адаптации животных в виварии. Все исследования проводили в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1996), правилами лабораторной практики (Приказ Минсоцразвития РФ от 23.08.2010), методическими рекомендациями по проведению доклинических исследований. Эвтаназия мышей осуществлялась с помощью летальной дозы анестезии, использующейся в эксперименте – внутрибрюшинные инъекции телазола (50–70 мг/кг).

Исследовано новое производное триазино-индола 3-(2-морфолиноэтилтио)-5H-1,2,4-триазино [5,6-b] индола дигидрохлорид, моногидрат, впервые исследован доктором медицинских наук профессором Л. В. Пастушенковым на кафедре фармакологии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова. Препаратом сравнения являлся цитофлавин, обладающий антиоксидантным, антигипоксическим действием и принятый в ЛОР-практике для лечения острой и хронической тугоухости [20].

Уровень звукового давления акустических сигналов (УЗД, дБ, над 20,0 мкПа) измеряли в точке расположения ушной раковины животного с помощью измерительной системы «Брюль & Кьер» (Дания). Использовали: 6,5 мм калибровочный микрофон типа 4135, предусилитель 2633 и измерительный усилитель 2606. Максимальный уровень звукового давления для звуковых «щелчков» составлял 90,0 дБ УЗД. При моделировании острой акустической травмы после исходной регистрации слуховых вызванных потенциалов на животное в течение 3 ч воздействовали белым шумом уровнем 107 дБ УЗД и полосой частот 3–100 000 Гц (Sinutronic V1, Германия). Уровень шума в 107 дБ соответствовал уровню, измеренному с помощью измерительной системы «Брюль&Кьер» (Дания): 6,5 мм калибровочного микрофона типа 4135, предусилителя 2633 и измерительного усилителя 2606 в точке расположения барабанной перепонки исследуемого уха. Регистрацию СВП проводили непосредственно после звукового повреждающего воздействия, а также через 1 и 2 ч после акутравмы.

Исследуемый препарат в виде 1%-ного раствора вводили животным внутривенно, внутримышечно и внутрибрюшинно с помощью одноразовых шприцев. Для удобства введения осуществляли разведение готового 1%-ного раствора препарата физиологическим раствором натрия хлорида (1 мл 1%-ного раствора препарата и 9 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида). С лечебной целью препарат вводился в дозировке 5, 7, 10 мг/кг через 2 ч после акустического воздействия. С профилактической целью препарат вводился в дозировке 5, 7, 10 мг/кг в течение 3 дней до акустического воздействия. Таким же образом осуществляли разведение и введение препарата сравнения цитофлавин в дозе 1,7 мл/кг. В контрольной группе экспериментальным животным вводился физиологический раствор.

После окончания опыта орган Корти извлекался в составе иссеченной височной кости, фиксировался 10%-ным нормальным (pH 7,4) раствором формальдегида в течение 12 ч. Полученные фиксированные образцы декальцинировали путем инкубации в растворе для быстрой декальцинации (Био Витрум, Россия) в течение 30 мин. Гистологическая проводка и имбибиция парафином образцов выполнялись с использованием автоматического гистопроцессора Exelsior ES (Thermo, Великобритания). Парафиновые срезы толщиной 5 мкм были получены при использовании полуавтоматического ротационного микротома с системой переноса срезов HM350 (Thermo, Великобритания).

Иммуногистохимическое исследование осуществлялось с использованием иммуностейнера Autostainer 480S (Thermo Shandon Limited, Великобритания), антимышиной полимерной иммуногистохимической системы визуализации UltraVision Mouse HRP (система Thermo Scientific, США) и мышиных моноклональных антител к HIF-1 (Affinity Biosciences, в разведении 1/100 и длительностью инкубации 90 мин, с предварительной высокотемпературной обработкой срезов при pH 6,0) в соответствии с рекомендациями производителей реагентов и оборудования. В сканированных при помощи цифрового сканера Pannoramic Midi (3DHISTECH Kft., Венгрия) иммуногистохимических препаратах с помощью морфометрической программы QuantCenter (3DHISTECH Kft., Венгрия) выполнялся подсчет HIF-1-позитивной площади (%) в улитке и других отделах головного мозга. Оценку окраски проводили по среднему цитохимическому коэффициенту, разработанному авторами. Цифрами от 1 до 6 обозначали интенсивность окраски при экспрессии HIF-1α.

Таблица

Содержание гипоксией индуцированного фактора (HIF) в структурах кортиева органа при различных схемах лечения и профилактики производным триазино-индола

Table

The hypoxia-inducible factor (HIF) content in the organ of Corti structures when using different therapeutic and preventive regimens with the triazino-indole derivative

Вид лечения	Средний цитохимический коэффициент	Экспрессия HIF по данным иммуногистохимического исследования
Контроль	1	Отсутствие экспрессии HIF-1 клетками рецепторного аппарата, слабая экспрессия HIF-1 клетками спирального ганглия
Цитофлавин	1	Отсутствие экспрессии HIF-1 клетками рецепторного аппарата, слабая экспрессия HIF-1 клетками спирального ганглия
Производное триазино-индола лечение 5 мг	2	Слабая экспрессия HIF-1 клетками рецепторного аппарата, умеренная экспрессия HIF-1 клетками спирального ганглия
Производное триазино-индола лечение 7 мг	4	Умеренная экспрессия HIF-1 клетками рецепторного аппарата и клетками спирального ганглия
Производное триазино-индола лечение 10 мг	5	Выраженная экспрессия HIF-1 клетками рецепторного аппарата, умеренная экспрессия HIF-1 клетками спирального ганглия
Производное триазино-индола профилактика 5 мг	2	Умеренная реакция экспрессии HIF-1 волосковыми клетками, слабая экспрессия клетками спирального ганглия
Производное триазино-индола профилактика 7 мг	4	Умеренная экспрессия HIF-1 клетками рецепторного аппарата и клетками спирального ганглия
Производное триазино-индола профилактика 10 мг	6	Выраженная экспрессия HIF-1 клетками рецепторного аппарата и клетками спирального ганглия

Результаты и обсуждение

В таблице приведены данные об уровне экспрессии HIF в зависимости от лечебной и профилактической дозы препарата с применением среднего цитохимического коэффициента.

При анализе полученного материала отмечены отсутствие экспрессии HIF-1 клетками рецепторного аппарата, слабая экспрессия HIF клетками спирального ганглия при исследовании препаратов в группе контроля и в группе применения препарата цитофлавин (рис. 1).

При лечебной дозе препарата 5 мг/кг отмечались слабая экспрессия HIF-1 клетками рецепторного аппарата, умеренная экспрессия HIF-1 клетками спирального ганглия. При введении препарата в дозе 7 мг/кг отмечалась умеренная экспрессия HIF-1 как клетками рецепторного аппарата, так и клетками спирального ганглия. Выраженная экспрессия HIF-1 наблюдалась при применении производного триазино-индола в дозе 10 мг/кг, вводимой через 2 ч после акутравматического воздействия.

При профилактическом применении препарата за 3 дня до акустической нагрузки в дозе 5 мг/кг отмечались умеренная реакция экспрессии HIF-1 волосковыми клетками, слабая экс-

а) *б)*

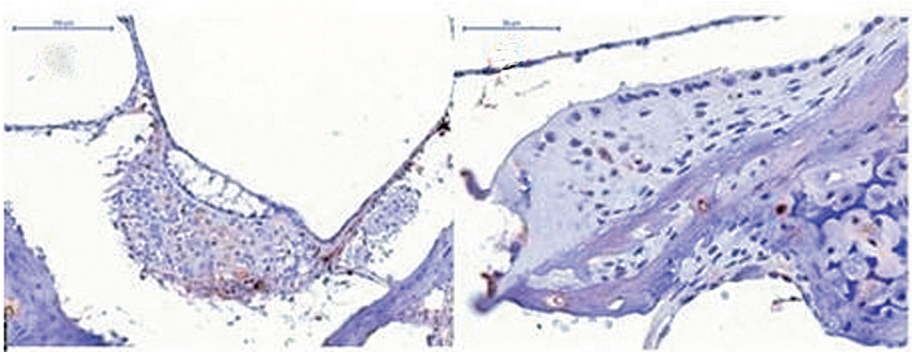

Рис. 1. Отсутствие экспрессии HIF-1 клетками рецепторного аппарата, слабая экспрессия HIF-1 клетками спирального ганглия: группа контроля (*а*), цитофлавин (*б*)

Fig. 1. Absence of HIF-1 expression in the cells of the receptor apparatus, low HIF-1 expression in the cells of the spiral ganglion: control group (*a*), Cytoflavin (*b*)

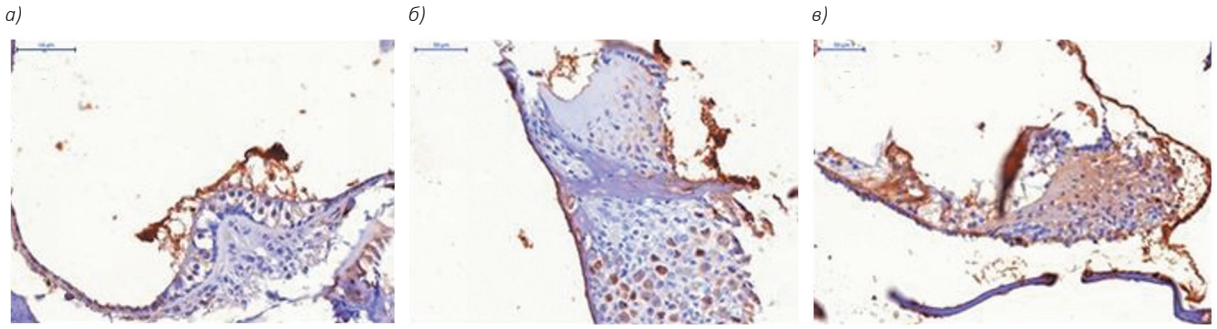

Рис. 2. Экспрессия HIF-1 клетками рецепторного аппарата и спирального ганглия: профилактическая доза 5 мг/кг (*а*); 7 мг/кг (*б*); 10 мг/кг (*в*)

Fig. 2. HIF-1 expression in the cells of the receptor apparatus and the cells of the spiral ganglion: Preventive dose 5 mg/kg (*a*); Preventive dose 7 mg/kg (*b*); Preventive dose 10 mg/kg (*c*)

прессия клетками спирального ганглия, в дозе 7 мг/кг – умеренная экспрессия HIF-1 клетками рецепторного аппарата и клетками спирального ганглия, в дозе 10 мг/кг – выраженная экспрессия HIF-1 клетками рецепторного аппарата и клетками спирального ганглия (рис. 2).

Обобщая результаты, полученные в ходе исследования, мы установили, что в зависимости от увеличения дозы препарата как в случае лечебного, так и в случае профилактического применения производного триазино-индола наблюдалось увеличение экспрессии HIF-1 в волосковых клетках и спиральном ганглии, что совпадало с электрофизиологическими изменениями у экспериментальных животных. Эта закономерность позволяет предполагать, что молекулой мишенью для препарата является HIF и он позволяет регулировать ее уровень в клетках и проводящих нервных путей внутреннего уха. Максимальная экспрессия HIF в волосковых клетках и ганглии отмечалась при профилактической и лечебной дозе препарата 10 мг/кг.

К настоящему времени в зарубежной литературе имеются экспериментальные данные, по результатам которых наблюдалось увеличение уровня экспрессии HIF-1 с помощью лекарственных препаратов. Одним из способов достижения данной цели является блокирование ферментов, участвующих в дезактивации HIF [25–27]. Так, K. Y. HoWangYin et al. (2014) при применении мезенхимальных стволовых клеток человека отмечали угнетение фермента PHD2, который участвует в гидроксилировании молекулы HIF, что приводит к ее протеолитической деградации. Авторы полагают, что подавление PHD2 и индукция целевого гена фактора роста эндотелия сосудов через молекулу HIF-1α могут повысить эффективность терапии при лечении пациентов с ишемическими изменениями нижних конечностей [22]. Другие авторы применяли для активации HIF низкомолекулярные органические соединения растительного происхождения [23]. Научно доказан факт, что PHD в качестве кофакторов используют железо. На этом основан механизм действия дефероксамина, который является хелатором железа и препятствует разрушению HIF [24]. Такими же свойствами обладает диметилоксалилглицин, индуцирующий стабилизацию молекулы HIF [25, 26]. Доказана роль дихлорида кобальта в увеличении накопления и транскрипционной активности HIF за счет исключения железа и аскорбиновой кислоты из ее метаболизма [27].

В недавних работах было показано, что микроРНК, которые эндогенно регулируют экспрессию генов через путь РНК-интерференции, обеспечивают возможность для избирательного действия на молекулу HIF, увеличивая ее стабильность [28]. Описан способ увеличения экспрессии HIF с помощью методов современной генной инженерии с применением вирусов VP16-HIF-1α [29].

По результатам нашего исследования производное триазино-индола обладает антисурдитантным свойством за счет влияния на уровень экспрессии HIF. Вероятнее всего, за счет блокирования ферментов, участвующих в ее деградации (пролилгидролаз). Это позволяет рассматривать данный препарат как перспективное патогенетическое средство для профилактики и лечения тугоухости шумовой этиологии.

Выводы

Производное триазино-индола обладает антисурдитантным действием за счет влияния на уровень экспрессии HIF как молекулы-мишени для препарата.

С увеличением дозы препарата наблюдается закономерное увеличение экспрессии HIF-1 в волосковых клетках и спиральном ганглии, что совпадало с электрофизиологическими изменениями у экспериментальных животных.

Механизм действия препарата связан с блокированием ферментов, участвующих в протеосомной деградации HIF-1 (пролилгидроксилаз).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Глухота и потеря слуха [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss
Deafness and hearing loss. Available at: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss (In Russ.)
2. Dinh C. T., Goncalves S., Bas E., Van De Water T. R., Zine A. Molecular regulation of auditory hair cell death and approaches to protect sensory receptor cells and/or stimulate repair following acoustic trauma. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:96. https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00096
3. Kurabi A., Keithley E. M., Housley G. D., Ryan A. F., Wong A. C. Cellular mechanisms of noise-induced hearing loss. *Hear Res.* 2017; 349:129-137. https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.11.013
4. Valero M. D., Burton J. A., Hauser S. N., Hackett T.A., Ramachandran R., Liberman M.C. Noise-induced cochlear synaptopathy in rhesus monkeys (Macaca mulatta). *Hear Res.* 2017;353:213-223. https://doi.org/10.1016/j.heares.2017.07.003
5. Lin Y., Shen J., Li D., Ming J., Liu X., Zhang N., Lai J., Shi M., Ji Q., Xing Y. MiR-34a contributes to diabetes-related cochlear hair cell apoptosis via SIRT1/HIF-1α signaling. *Gen Comp Endocrinol.* 2017;246:63-70. https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2017.02.017
6. Semenza G. L., Wang, G. L. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietingene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol. Cell. Biol.* 1992;12:5447-5454. https://doi.org/10.1128/mc
7. Wang G. L., Jiang B. H., Rue E. A., Semenza G. L. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O2 tension. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995 Jun 6;92(12):5510-5514. https://doi.org/10.1073/pnas.92.12.5510
8. Wang G. L., Semenza G. L. Purification and characterization of hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem.* 1995 Jan 20;270(3):1230-1237. https://doi.org/10.1074/jbc.270.3.1230
9. Duan C. Hypoxia-inducible factor 3 biology: complexities and emerging themes. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2016 Feb 15;310(4):C260-9. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00315.2015
10. Wang G. L., Semenza G. L. General involvement of hypoxia-inducible factor 1 in transcriptional response to hypoxia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993;90(9):4304-8. https://doi.org/10.1073/pnas.90.9.4304
11. Zhang D., Lv F. L., Wang G. H. Effects of HIF-1α on diabetic retinopathy angiogenesis and VEGF expression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(16):5071-5076. https://doi.org/10.26355/eurrev_201808_15699
12. Nagao A., Kobayashi M., Koyasu S., Chow C. C. T, Harada H. HIF-1-Dependent Reprogramming of Glucose Metabolic Pathway of Cancer Cells and Its Therapeutic Significance. *Int J Mol Sci*. 2019;20(2):238. https://doi.org/10.3390/ijms20020238
13. Karagiota A., Kourti M., Simos G., Mylonis I. HIF-1α-derived cell-penetrating peptides inhibit ERK-dependent activation of HIF-1 and trigger apoptosis of cancer cells under hypoxia. *Cell Mol Life Sci.* 2019 Feb;76(4):809-825. https://doi.org/10.1007/s00018-018-2985-7
14. Tolonen J. P., Heikkilä M., Malinen M., Lee H. M., Palvimo J. J., Wei G. H., Myllyharju J. A long hypoxia-inducible factor 3 isoform 2 is a transcription activator that regulates erythropoietin. *Cell Mol Life Sci.* 2020;77(18):3627-3642. https://doi.org/10.1007/s00018-019-0338
15. Xu M. M., Wang J., Xie J. X. Regulation of iron metabolism by hypoxia-inducible factors. *Sheng Li Xue Bao.* 2017;69(5):598-610
16. Zhang J., Zhang Q. VHL and Hypoxia Signaling: Beyond HIF in Cancer. *Biomedicines*. 2018;6(1):35. https://doi.org/10.3390/biomedicines6010035
17. Watts E. R., Walmsley S. R. Inflammation and Hypoxia: HIF and PHD Isoform Selectivity. *Trends Mol Med.* 2019;25(1):33-46. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.10.006
18. Lanigan S. M., O'Connor J. J. Prolyl hydroxylase domain inhibitors: can multiple mechanisms be an opportunity for ischemic stroke? *Neuropharmacology*. 2019;148:117-130. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.12.021
19. Шустов Е. Б., Каркищенко Н. Н., Дуля М. С., Семенов Х. Х., Оковитый С. В., Радько С. В. Экспрессия гипоксия-индуцибельного фактора HIF1 C как критерий развития гипоксии тканей. *Биомедицина*. 2015;4:4-15.
Shustov E. B., Karkishchenko H. H., Dulya M. S., Semenov H. H., Okovityj C. B., Rad'ko S. V. The expression of hypoxia-inducible factor hif1α as a criterion for the development of tissue hypoxia. *Biomedicina*. 2015;4:4-15. (In Russ.).
20. Журавский С. Г. Улучшение разборчивости при введении цитофлавина у пациентов с хронической сенсоневральной тугоухостью. Вестник оториноларингологии. 2010;(4):82–86.
Zhuravskiĭ S. G. Improvement of speech discrimination with cytoflavin in patients with chronic sensorineural deafness. *Vestnik Otorinolaringologii.* 2010;(4):82-86.
21. Loinard C., Ginouvès A., Vilar J., Cochain C., Zouggari Y., Recalde A., Duriez M., Lévy B.I., Pouysségur J., Berra E., Silvestre J.S. Inhibition of prolyl hydroxylase domain proteins promotes therapeutic revascularization. *Circulation*. 2009;120(1):50-59. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.813303
22. HoWangYin K. Y., Loinard C., Bakker W., Guérin C. L., Vilar J., d'Audigier C., Mauge L., Bruneval P., Emmerich J., Lévy B. I., Pouysségur J., Smadja D. M., Silvestre J. S. HIF-prolyl hydroxylase 2 inhibition enhances the efficiency of mesenchymal stem cell-based therapies for the treatment of critical limb ischemia. *Stem Cells.* 2014 Jan;32(1):231-243. https://doi.org/10.1002/stem.1540
23. Nagle D. G., Zhou Y. D. Natural product-derived small molecule activators of hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1). *Curr Pharm Des.* 2006;12(21):2673-2688. https://doi.org/10.2174/138161206777698783

24. Wang K., Jing Y., Xu C., Zhao J., Gong Q., Chen S. HIF-1α and VEGF Are Involved in Deferoxamine-Ameliorated Traumatic Brain Injury. *J Surg Res.* 2020;246:419-426. https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.09.023
25. Wang W. S., Liang H. Y., Cai Y. J., Yang H. DMOG ameliorates IFN-γ-induced intestinal barrier dysfunction by suppressing PHD2-dependent HIF-1α degradation. *J Interferon Cytokine Res.* 2014;34(1):60-69. https://doi.org/10.1089/jir.2013.0040
26. Shafighi M., Olariu R., Fathi A. R., Djafarzadeh S., Jakob S. M., Banic A., Constantinescu M. A. Dimethyloxalylglycine stabilizes HIF-1α in cultured human endothelial cells and increases random-pattern skin flap survival in vivo. *Plast Reconstr Surg.* 2011 Aug;128(2):415-422. https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31821e6e69
27. Mikami H., Saito Y., Okamoto N., Kakihana A., Kuga T., Nakayama Y. Requirement of Hsp105 in CoCl2-induced HIF-1α accumulation and transcriptional activation. *Exp Cell Res.* 2017 Mar 15;352(2):225-233. https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.02.004
28. Serocki M., Bartoszewska S., Janaszak-Jasiecka A., Ochocka R. J., Collawn J. F., Bartoszewski R. miRNAs regulate the HIF switch during hypoxia: a novel therapeutic target. *Angiogenesis*. 2018 May;21(2):183-202. https://doi.org/10.1007/s10456-018-9600-2
29. David B. T., Curtin J. J., Goldberg D. C., Scorpio K., Kandaswamy V., Hill C. E. Hypoxia-Inducible Factor 1α (HIF-1α) Counteracts the Acute Death of Cells Transplanted into the Injured Spinal Cord. *eNeuro*. 2020;7(3):ENEURO.0092-19.2019. https://doi.org/10.1523/ENEURO.0092-19.2019

Информация об авторах

Дворянчиков Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, директор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Россия, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); e-mail: 3162256@mail.ru

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0925-7596

✉ **Кузнецов Максим Сергеевич** – кандидат медицинских наук, докторант кафедры оториноларингологии, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6); e-mail: mskuznecov2@mail.ru

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5057-3486

Пастушенков Владимир Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, ООО «Фарм-ТРИСАН» (191015, Россия, Санкт-Петербург, Серебристый бульвар, д. 16, корп. 2, литер А, помещение 1-н); e-mail: pastprof@mail.ru

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4957-0181

Глазников Лев Александрович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры оториноларингологии, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6); e-mail: glaznikov@mail.ru

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7895-0765

Карев Вадим Евгеньевич – доктор медицинских наук, руководитель научно-исследовательского отдела тканевых и патоморфологических методов исследования, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней (197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9.)

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7972-1286

Information about authors

Vladimir V. Dvoryanchikov – MD, Professor, Director, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russia, 190013); e-mail: 3162256@mail.ru

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0925-7596

✉ **Maxim S. Kuznetsov** – MD Candidate, Doctoral Candidate Department of Otorhinolaryngology, Kirov Military Medical Academy (6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044); e-mail:mskuznecov2@mail.ru

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5057-3486

Vladimir L. Pastushenkov – MD, Professor, LLC „Farm-Trisan" (16, Silver Boulevard, Saint Petersburg, Russia, 191015); e-mail: pastprof@mail.ru

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4957-0181

Lev A. Glasnikov – MD, Professor, Professor at the Department of Otorhinolaryngology, Kirov Military Medical Academy (6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044); e-mail: glaznikov@mail.ru

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7895-0765

Vadim E. Karev – MD, Head of the Research Department of Tissue and Pathomorphological Research Methods, Children's Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases (9, Professor Popov str., Saint Petersburg, Russia, 197022); e-mail: vadimkarev@yandex.ru

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7972-1286

Статья поступила 17.04.2022
Принята в печать 27.10.2022