

*V Международная (75 Всероссийская) научно-практическая конференция
«Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения»*

секреторные ходы с коричневым содержимым по краю листа и вдоль крупных жилок.

Список литературы:

1. Государственная фармакопея Российской Федерации, XIV издание, Т.2. – Москва, 2018. – С. 2228-2237.
2. Джавахян М.А., Канунникова Ю.С., Сокольская Т.А., Николаева О.Б. Анатомо-диагностическое изучение травы володушки золотистой (*HerbaVupleuriaurei*) микроскопическим методом // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии, 2012, №3, с.22-28.
3. Мингажаева А.М., Ложкин В.А. Опыт введения Володушки золотистой в культуру // Итоги биол. Исследований Башкирского гос. Университета. – 2002. – С. 220-223.
4. Сагарадзе В.А., Сайбель О.Л., Джавахян М.А. Разработка методики количественного определения суммы флавоноидов в траве Володушки золотистой // Journalofpharmaceuticalsqualityassuranceissue. №2 (12). 2016. – С. 35-39.
5. Суров Ю.П. Володушка золотистая – *VupleugumaureumFisch.* В северо-восточном Алтае // Комплексное изучение полезных растений Сибири. Новосибирск: Наука. – 1974. – С. 74-79.

УДК 615.065

**Казанцев Ю.А., Мельникова В.В., Королева М.В., Кашапова Е.Ф.,
Бахтин В.М., Изможерова Н.В.**

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ОТОТОКСИЧНОСТИ АМИНОГЛИКОЗИДОВ

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Kazancev J.A., Melnikova V.V, Koroleva M.V, Kashapova E.F., Bakhtin
V.M., Izmozherova N.V.**
AMINOGLYCOSIDES OTOTOXICITY MOLECULAR MECHANISMS
Pharmacology and Clinical Pharmacology Chair
Ural State Medical University
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: jk1999@yandex.ru

Аннотация. Аминогликозиды являются антибиотиками, широко используемыми в клинической практике из-за своей относительно недорогой цены. Однако у аминогликозидов существует ряд побочных эффектов, которые усложняют их применение. Одним из самых значительных является

ототоксичность, которая связана с поражением волосковых клеток. В данном литературном обзоре описываются молекулярные механизмы воздействия аминогликозидов на волосковые клетки и их выявленные *in vivo* клинические проявления.

Annotation. Aminoglycosides are a group of antibiotics which are currently widespread in clinical practice due to their relatively low price. However, aminoglycosides have several side effects that complicate their application. One of the most severe is ototoxicity that is related to destruction of hair cells. In the current literature review molecular mechanisms of aminoglycosides' interaction with hair cells are described as so as clinical effects which were described during researches *in vivo*.

Ключевые слова: аминогликозиды, ототоксичность.

Key words: aminoglycosides, ototoxicity.

Введение

Одним из главных побочных эффектов аминогликозидов является ототоксичность, связанная с их воздействием на волосковые клетки. Выраженность стойких слуховых и вестибулярных нарушений зависит от количества поврежденных клеток и возрастает при увеличении длительности лечения [1]. Необходимость своевременной профилактики и коррекции данного эффекта требует понимания механизма его развития.

Цель исследования – анализ возможных молекулярных механизмов ототоксичности аминогликозидов и её проявлений.

Материалы и методы исследования

В ходе работы был выполнен анализ литературных источников, посвященных молекулярным механизмам ототоксичности.

Результаты исследования и их обсуждение

Механизмы развития

Предполагается, что в основе побочного действия аминогликозидов на нейроэпителий волосковых клеток, имеющего в исходе хроническую тугоухость, лежит механизм идиосинкразии – наследственной качественно необычной реакции на лекарственное вещество, обусловленной генетическими аномалиями и характеризующейся резко повышенной чувствительностью к соответствующему препарату с необычайно сильным и продолжительным эффектом. В основе идиосинкразии лежат реакции, обусловленные наследственными дефектами ферментных систем [1].

В ранних исследованиях описаны взаимодействия аминогликозидов с клеточными мембранами, которые приводят к нарушению клеточных функций. В частности, имеются сведения о изменении мембранного потенциала, нарушающего транспорт кальция в клетку [16]. Развитие процессов по такому сценарию может вызвать повышение входа кальция в клетку и активировать протеолитические ферменты лизосом, что способно вызвать активацию факторов транскрипции, регулирующих экспрессию гена в механизмах апоптоза. Также аминогликозиды ингибируют гидролиз фосфатидилдифосфата

[16]. Ингибирование калиевой проводимости посредством истощения фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата и последующей деполяризации может способствовать аминокликозид-индуцированной дегенерации наружных волосковых клеток [11].

Помимо этого, ототоксичность аминокликозидов обусловлена нарушением синтеза митохондриального белка, избыточной активацией N-метил-D-аспарататных рецепторов глутамата (NMDA) и образованием свободных радикалов [17]. Повреждения клеток при этом больше напоминают апоптоз, нежели некроз [14]. Апоптоз запускается внешними или внутренними путями с участием каспаз. Внешний путь связан с воздействием на рецепторы фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor – TNF) или рецепторы Fas-лиганда (FasR), внутренний – с выбросом апоптогенных факторов митохондриями [15]. Выявлено, что аминокликозиды не воздействуют на FasR [6], поэтому предполагается, что свободные радикалы способствуют активации именно внутреннего пути.

Предрасположенность к вызванной аминокликозидами глухоте связана с мутацией в митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) генотипа m.1555A>G. Этот однонуклеотидный полиморфизм выявляется в 33-59% случаев глухоты, вызванной аминокликозидами [3]. Имеются данные, что стрептомицин вызывает неправильную трансляцию матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) на рибосомах, что имеет эффект, схожий с миссенс-мутациями в ДНК. Предположительно, аминокликозиды препятствуют синтезу митохондриального комплекса I. Гены, кодирующие его, составляют 56% от всех структурных генов митохондрии. Дефицит комплекса I вызывает образование супероксида O_2^- , который вызывает повреждение митохондрий и индуцирует апоптоз [8].

Защитным механизмом против токсического действия аминокликозидов является ядерный фактор каппа-B (NF-κB). Этот белок представляет из себя гетеродимер, связанный с ингибирующим каппа-B белком (IκB). Терапия канамицином вызывает перемещение NF-κB в цитоплазму, что свидетельствует об ингибировании его транскрипционной функции. Различные антиоксиданты, в частности 2-гидроксibenзойная кислота, способны стимулировать ядерную транслокацию NF-κB обратно в ядро [10].

В волосковых клетках, на которые воздействовали аминокликозидами, изменяется метилирование гистонов, в частности, при воздействии неомицином повышается уровень диметилирования 9-лизина в гистоне H3 (H3K9me2) G9/G9a-подобным белком (GLP). Данные эпигенетические преобразования приводят к повышению гибели волосковых клеток. В свою очередь, терапия волосковых клеток селективными ингибиторами GLP № VIX01294 и UNC0638 предотвращает апоптоз клеток [9].

Последствием нарушения синтеза белка, вызванным аминокликозидами, является активация янус-киназного пути (JAK-пути), который также приводит к образованию реактивных форм кислорода [7]. Ряд обзоров показывает, что

возможно избежать токсическое воздействие аминогликозидов на волосковые клетки или снизить его, если использовать вещества, блокирующие пути воздействия. В частности, свою эффективность показали салицилаты, глюкокортикостероиды и вещества, блокирующие JAK-путь, в частности, вещество с кодом CEP-1347 [7].

Последние исследования предполагают значительную роль аминогликозидов в нарушении аутофагического потока – утилизацией клеткой неправильно свернутых белков и поврежденных органелл [2]. Нарушение этого процесса приводит к запрограммированной смерти внешних волосковых клеток [12].

Исследования на животных

Однократное внутримышечное введение гентамицина вызывает частичное повреждение и потерю волосковых клеток вестибулярного аппарата, в частности волосковых клеток типа I или их афферентных окончаний в чашечке, не повреждает зоны инициации афферентного шипа и сохраняет достаточное количество синаптической активности волосковых клеток для стимулирования спонтанной активности вестибулярных афферентов [10]. В исследовании на шиншиллах было показано, что после воздействия аминогликозидами произошла регенерация внешних волосковых клеток на 55% от изначального уровня, в то время как внутренние клетки не регенерировали [13].

Выводы:

1. Ототоксичность аминогликозидов связывается с их способностью влиять на регуляцию экспрессии митохондриальной и ядерной ДНК, что приводит к нарушению антиоксидантной защиты клетки и запуску сигнальных путей апоптоза.

Список литературы:

1. Белоусов Ю.Б. Фармакокинетика аминогликозидной тугоухости. Ю.Б. Белоусов, М.Г. Абакаров, М.М. Магомедов // *Качественная клиническая практика.* – 2006. – № 2. – с. 72-75.
2. Autophagic flux, a possible mechanism for delayed gentamicin-induced ototoxicity / Y. Kim, C. Tian, J. Kim [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. – № 7.
3. Bitner-Glindzicz M., Rahman S. Ototoxicity caused by aminoglycosides // *BMJ.* – 2007. – Vol. 335. – № 7624. – p. 784–785.
4. Effects of intratympanic gentamicin on vestibular afferents and hair cells in the chinchilla. Hirvonen TP, Minor LB, Hullar TE et al. // *J Neurophysiol.* - 2005. - №93(2). – p.643-55
5. Francis S.P. A novel role of cytosolic protein synthesis inhibition in aminoglycoside ototoxicity // *J. Neurosci.* – 2013. – № 33. – p. 3079–3093
6. Gentamicin induced hair cell death is not dependent on the apoptosis receptor Fas / D. Bodmer, D. Brors, P. Pak [et al.] // *Laryngoscope.* – 2003. – № 113. – p. 452-5
7. Guthrie O.W. Aminoglycoside induced ototoxicity // *Toxicology.* – 2008. – Vol. 2-3. – № 249. – p. 91–96.

8. Hutchin T., Cortopassi G. Proposed Molecular And Cellular Mechanism For Aminoglycoside Ototoxicity. // Antimicroblal Agents And Chemotherapy. – 1994. – № 11. – p. 2517-2520
9. Inhibition of H3K9 methyltransferases G9a/GLP prevents ototoxicity and ongoing hair cell death. H. Yu, Q. Lin, Y. Wang [et al.] // Cell Death Dis. – 2013. – № 4. – p. 506.
10. Jiang H. NF-κB pathway protects cochlear hair cells from aminoglycoside-induced ototoxicity / H. Jiang, S.-H. Sha, J. Schacht // Journal of Neuroscience Research. – 2005. – Vol. 5. – N 79. – p. 644–651.
11. Leitner M.G. Aminoglycosides inhibit KCNQ4 channels in cochlear outer hair cells via depletion of phosphatidylinositol(4,5)bispophosphate / M.G. Leitner, C.R. Halaszovich, D. Oliver // Mol Pharmacol. – 2011. – Vol. 3. – № 79. – p.51-60.
12. Oxidative stress impairs autophagic flux in prion protein-deficient hippocampal cells / J.M. Oh, E.K. Choi, R.I. Carp [et al.] // Autophagy. – 2012. – № 8. – p. 1448–1461.
13. Quantification of the process of hair cell loss and recovery in the chinchilla crista ampullaris after gentamicin treatment / I. Lopez, V. Honrubia, L. Chul [et al.] // International Journal of Developmental Neuroscience. – 1997. – Vol. 4-5. – № 15. – p. 447–461.
14. Roland P.S. New developments in our understanding of ototoxicity // Ear Nose Throat J. – 2004. – № 83. – p.15-16.
15. Rybak L.P., T. Kelly. Ototoxicity: bioprotective mechanisms // Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. – 2003. – № 11. – p.328-333.
16. Schacht, Jochen Molecular mechanisms of drug-induced hearing loss // Hearing Research. – 1986. – Vol. 1-3. – № 22. – p. 297-304.
17. Strupp M., Arbusow V. Acute vestibulopathy // Curr Opin Neurol. – 2001. № 14. – p. 11-20.

УДК 615.12

**Канторович А.Я., Красильникова Д.Е., Серко Д.В., Петров А.Л.
ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПЕРВИЧНОЙ И
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ
СИФИЛИСЕ**

Кафедра управления и экономики фармации, фармакогнозии
Уральский государственный медицинский университет,
Екатеринбург, Российская Федерация

**Kantorovich A.Y., Krasilnikova D.E., Serko D.V., Petrov A.L.
Pharmacoeconomical assesement OF syphyllus primary and specialized
health care**

Department of management and economics of pharmacy, pharmacognosy
Ural state medical university