



Современные методы профилактики ототоксичности аминогликозидов у больных туберкулезом легких

А. А. СОЛОХА, Н. В. СТАВИЦКАЯ, Я. Ш. ШВАРЦ, С. В. СКЛЮЕВ, Н. В. ТУРСУНОВА

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

Проведен анализ современной литературы о возможности медикаментозной коррекции ототоксических эффектов аминогликозидов. Наиболее перспективными в данном аспекте представляются вещества с антиоксидантным действием. Их применение в терапевтических дозах не сопровождается нежелательными побочными эффектами, они не влияют на антибактериальное действие противотуберкулезных препаратов. В настоящее время изучаются механизмы отопротекторного действия различных антиоксидантов.

Ключевые слова: аминогликозиды, туберкулез, лекарственно-индуцированная ототоксичность, нарушения слуха, вестибуло-атактические расстройства, профилактика.

Для цитирования: Солоха А. А., Ставицкая Н. В., Шварц Я. Ш., Склюев С. В., Турсунова Н. В. Современные методы профилактики ототоксичности аминогликозидов у больных туберкулезом легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 3. – С. 87–93. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-87-93>

РЕЗЮМЕ

Current Methods of Prevention of Aminoglycoside Ototoxicity in Patients with Pulmonary Tuberculosis

A. A. SOLOKHA, N. V. STAVITSKAYA, Y. Sh. SHVARTS, S. V. SKLYUEV, N. V. TURSUNOVA

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Russian Ministry of Health, Novosibirsk, Russia

Contemporary publications on possible pharmaceutical treatment of ototoxic effect of aminoglycosides have been analyzed. In this respect, substances with the antioxidant effect seem to be the most promising. Their use in therapeutic doses is not accompanied by adverse reactions, and they do not interfere with the antibacterial effect of anti-tuberculosis drugs. Currently, the mechanisms of the otoprotective action of various antioxidants are being studied.

Key words: aminoglycosides, tuberculosis, drug-induced ototoxicity, hearing impairment, vestibulo-atactic disorders, prevention.

For citations: Solokha A. A., Stavitskaya N. V., Shvarts Y. Sh., Sklyuev S. V., Tursunova N. V. Current methods of prevention of aminoglycoside ototoxicity in patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, Vol. 101, no. 3, pp. 87–93 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-87-93>

ABSTRACT

Для корреспонденции:
Солоха Ангелина Андреевна
E-mail: info@nsk-niit.ru

Correspondence:
Angelina A. Solokha
Email: info@nsk-niit.ru

Введение

При туберкулезе, вызванном лекарственно устойчивыми штаммами *M. tuberculosis*, часто применяются аминогликозиды (АГ) как компоненты наиболее эффективных комбинаций в рекомендуемых схемах лечения [6, 44]. Однако побочные эффекты АГ, такие как ото-, нейро-, и нефротоксичность ограничивают их применение в клинической практике [23]. Ототоксичность является одним из типичных побочных эффектов аминогликозидов [4, 6, 19, 22, 36, 46]. Частота повреждения кохлеарного аппарата при применении аминогликозидов, по данным разных авторов, колеблется от 7 до 90%. Встречаемость таких нарушений у пациентов ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России за 2021 год составила, по данным аудиометрического исследования, 40% всех пациентов, принимающих аминогликозиды и полипептиды [6].

Чувствительность органа слуха к аминогликозидам связана с реализацией различных механизмов: мутациями в некоторых генах, повышенной экспрессией рецепторов NMDA, образованием свободных радикалов и запуском процессов апоптоза. Каждое из этих патогенетических звеньев может выступать в роли терапевтической мишени для снижения ототоксичности препарата. Анализ литературы показывает, что для медикаментозной профилактики ототоксичности аминогликозидов можно использовать различные лекарственные средства. Чаще всего такие средства не снижают антимикробную активность противотуберкулезных препаратов. Однако эффективность некоторых препаратов для медикаментозной профилактики аминогликозид-индуцированной ототоксичности доказана в исследованиях на животных, тогда как убедительных клинических исследований по этому вопросу не проводилось.

Цель исследования

Оценить частоту встречаемости, факторы риска развития и возможности фармакологической профилактики лекарственно-индуцированной ототоксичности при применении аминогликозидов в режимах химиотерапии больных туберкулезом.

Материалы и методы

Проведен поиск литературы из следующих библиографических баз данных: MEDLINE/PubMed, EMBASE, LILACS, IMEMR и IMSEAR, «Кибер-Ленинка», ELIBRARY, Google Scholar с использованием поисковых терминов / комбинаций слов на английском языке: aminoglycosides, tuberculosis, drug-induced ototoxicity, hearing disorders, vestibulo-atactic disorders, prevention. Отобрано 50 публикаций по ототоксичности аминогликозидов и возможностям ее профилактики.

Результаты исследования

Факторы риска и механизмы ототоксичности противотуберкулезных препаратов (ПТП). Ототоксический эффект ПТП зависит от многих факторов, в частности, от дозы и продолжительности приема препарата [13, 19]. Вместе с тем известны случаи полной глухоты после одной инъекции ПТП и отсутствие нарушения слуха при их длительном применении. Факторами риска развития ототоксичности являются также:

- нарушение функции почек, которое приводит к замедлению выведения ПТП из организма;
- одновременное назначение АГ с петлевым диуретиком или другим ототоксическим препаратом (метронидазолом, ванкомицином и др.);
- ранний детский или пожилой возраст (4), наследственная предрасположенность [1, 43].

Одним из механизмов развития ототоксического эффекта АГ являются мутации митохондриальной ДНК, рРНК и малых субъединиц митохондриальных рибосом (особенно мутации A827G, A1555G в 12S рРНК, C1494T, T1095C), что приводит к последующему ингибированию синтеза митохондриальных белков и увеличению образования свободных радикалов [19, 28]. Известен механизм ототоксичности АГ, связанный с активацией полиаминоподобных N-метил-D-аспартатных (NMDA) рецепторов, которые находятся в синаптическом участке между волосковыми клетками улитки и радикальными дендритами спиральных ганглиозных афферентов [33]. Чрезмерная активация NMDA-рецепторов приводит к повышенной продукции оксида азота и окислительному стрессу в волосковых клетках, в результате чего происходит повреждение сенсорных клеток и нейронов. Выявлена прямая пропорциональная взаимосвязь между поражением кортиева органа, обусловленным применением АГ,

и увеличением активности eNO-синтазы в улитке [21]. В качестве эффективных путей снижения ототоксичности при лечении туберкулеза в настоящее время изучается возможность применения АГ с низкой ототоксичностью благодаря модифицированной химической структуре, например, этимицина или C-подтипов гентамицина [31, 46].

Возможности медикаментозной профилактики ототоксичности АГ

Перед назначением АГ рекомендуется исследовать слух пациента и определить возможные факторы риска ототоксичности. Появление у пациента жалоб со стороны органа слуха, является поводом для повторного аудиологического исследования, которое в общих случаях следует проводить через 1 нед., 3 мес. и 6 мес., затем каждый год и через 10 лет после курсового приема препарата [4]. Предпринимались попытки использовать для мониторинга ототоксических реакций широко распространенную на сегодняшний день методику регистрации отоакустической эмиссии, направленную на оценку функционального состояния улитки, однако значимых успехов эти попытки не имели [20]. Ввиду этого основным методом аудиологического мониторинга на фоне применения ототоксичных препаратов остается тональная пороговая аудиометрия в расширенном диапазоне частот [34]. Пациенты, получающие ототоксические препараты, должны находиться под постоянным медицинским наблюдением для раннего выявления проявлений лекарственной ототоксичности.

Основным способом предотвращения нарастающих признаков ототоксичности у пациентов, принимающих аминогликозиды, если принимать во внимание теорию о дозозависимой ототоксичности, является уменьшение продолжительности лечения и курсовой дозы препарата, насколько это возможно в конкретной клинической ситуации [22]. Кроме того, рекомендуется избегать быстрого внутривенного введения потенциально ототоксичных лекарств, а также вводить суточную дозу АГ однократно для обеспечения более низкой остаточной концентрации в сыворотке крови [4].

В литературе описан ряд лекарственных препаратов и некоторых биологически активных веществ с отопротекторным действием, хотя официальные рекомендации для их включения в терапевтические схемы больных с ототоксичностью на фоне химиотерапии отсутствуют. Аспирин является хорошо известным лекарственным препаратом, применяемым, в первую очередь, у кардиологических больных. Вместе с тем использование аспирина совместно с гентамицином приводило к достоверному уменьшению числа случаев нарушений слуха, хотя точный механизм отопротекции аспирина неизвестен [9]. Обнаружен отопротекторный эффект α -токоферола,

ретиновой кислоты, эритропоэтина, мемантина [16, 17, 32, 39].

Представляет интерес исследование, в котором отопротективное действие обнаружено у белка семейства лектинов, выделенного из южноамериканского растения семейства бобовых *Canavalia ensiforme* конканавалина А. Конканавалин А приводил к повышению выживаемости волосковых клеток при приеме гентамицина за счет ингибирования механизма проникновения молекулы АГ в волосковую клетку [50]. Изучаются возможности использования различных клеточных факторов роста для индукции восстановления поврежденных волосковых клеток у млекопитающих, например, инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), трансформирующего фактора роста- α (TGF- α). Так, продемонстрировано значимое улучшение функции слуха на фоне применения инсулиноподобного фактора роста-1 в течение 2-х недель у морских свинок с тугоухостью после применения гентамицина [28]. Комбинация трансформирующего фактора роста- α с ретиновой кислотой позволяет усилить отопротективное действие последней посредством индукции регенерации поврежденных волосковых клеток [17]. В экспериментальном исследовании продемонстрирована возможность восстановления волосковых клеток вестибулярного аппарата и функции равновесия как последствий ототоксичности лекарственных препаратов у мышей после трансфекции гена *Math1*, ответственного за регенерацию лабиринтного нейроэпителлия у птиц [38]. Доставка *Math1* привела к образованию вестибулярных волосковых клеток *in vitro* после опосредованной АГ потери волосковых клеток, восстановление вестибулярного нейроэпителлия наблюдалось в течение 8 недель после процедуры. Известно, что на наружных и внутренних волосковых клетках улитки, клетках сосудистой полоски, а также на нейронах спирального ганглия имеются рецепторы к эритропоэтину, что позволило предположить у него отопротективное действие [39]. Кроме того, в волосковых клетках улитки, спиральном ганглии и сосудистой полоске имеются рецепторы к соматостатину, который также обладает кохлеопротективным эффектом [26].

В экспериментальном исследовании комбинация синтетического антагониста NMDA-рецепторов МК801 и нейротрофина-3 (нейротрофического фактора роста) способствовала увеличению выживаемости волосковых клеток и нейронов спирального ганглия у животных при применении канамицина [12]. Антагонист NMDA-рецепторов мемантин достоверно снижает риск потери слуха, вызванного АГ [32].

Патогенетически обоснованным направлением профилактики ототоксичности, ассоциированной с приемом АГ, является использование антиоксидантов, поскольку образование активных форм кислорода (АФК) в тканях внутреннего уха и ак-

тивация механизмов апоптоза признаны ключевыми звеньями развития АГ-индуцированной ототоксичности [19]. Экспериментально было доказано протективное действие α -токоферола в отношении наружных волосковых клеток у животных, которым инъекционно вводили гентамицин, что позволило снизить риск развития лекарственно-обусловленных нарушений слуха [16]. Однако антиоксидантный эффект α -токоферола развивается гораздо медленнее, чем проявления ототоксичности лекарственных препаратов, что существенно ограничивает его применение в реальной клинической практике. В этой связи более целесообразным для предотвращения ототоксичности представляется использование эндогенных антиоксидантных ферментов, которые в физиологических условиях нейтрализуют АФК. Предложено применение миметика супероксиддисмутазы М40403, который позволяет предотвратить негативные последствия окислительного стресса в виде повреждения наружных волосковых клеток [30]. К другим антиоксидантам с выявленным отопротективным эффектом относятся коэнзим Q10, D-метионин [15, 8]. Исследования показали, что D-метионин, помимо отопротективного действия, не влияет на антимикробный эффект тобрамицина [18].

Имеются данные, что инъекционная форма экстракта шалфея мелколистного (*Salvia miltiorrhizae*) за счет своего антиоксидантного эффекта позволяет снизить ототоксическое действие АГ [35]. Важным преимуществом данного фитопрепарата является отсутствие угнетающего действия на бактерицидные свойства ПТП.

В токсикологии для лечения интоксикаций различной этиологии давно и успешно используются хелатирующие агенты [3]. Описан протективный эффект применения хелаторов железа при ототоксичности, индуцированной АГ [25].

С антиоксидантными свойствами потенциальных отопротекторов косвенно могут быть связаны и антиапоптотические эффекты некоторых соединений. В экспериментальном исследовании Петровой Н. Н. и соавт. (2014) продемонстрирован отопротективный эффект мелатонина при применении гентамицина, обусловленный способностью этого гормона гипофиза ингибировать апоптоз клеток и повышать их устойчивость к окислительному стрессу [5]. Другое исследование демонстрирует, что блокирование С-Jun N-терминальных киназ (JNK) MAP-киназной сигнальной системы, играющей важную роль в клеточном апоптозе [7], может предотвратить ототоксичность, вызванную АГ. Например, синтетический ингибитор JNK CEP-1347 оказывает профилактическое ототоксическое действие относительно волосковых клеток улитки и полукружных каналов при приеме неомицина [49]. Синтетический ингибитор фосфорилирования JNK D-JNKI-1 защищает от вызванного АГ повреждения волосковых клеток и потери слуха [14]. Известно, что киназные каскады

могут активировать гиперпродукцию АФК. Однако многочисленные физиологические эффекты JNK ограничивают селективное применение ингибиторов этих ферментов с профилактической целью при использовании ототоксичных ПТП [49].

Установлено, что в результате применения антибактериальных препаратов на поверхности микроорганизмов существенно возрастает концентрация белков теплового шока [22]. Эксперименты на трансгенных мышцах с гиперэкспрессией белка теплового шока – 70 показали 100-процентную устойчивость волосковых клеток к гентамицину [41]. Можно предположить, что увеличение количества белков теплового шока в волосковых клетках повышает устойчивость клетки к действию стрессовых раздражителей, в том числе при действии АГ.

В развитии апоптоза клеток доказана роль цистеиновых протеаз каспаз и кальций-зависимой протеазы – кальпаина [2]. Предполагается кохлеопротективное действие ингибиторов каспаз (ZVADfmk, SB 203580, PD 98059, N-ацетилцистеин), эффективность которых продемонстрирована при поражении сердца типа ишемии-реперфузии [48]. Одним из потенциальных отопротекторов является церебролизин, блокирующий кальпаин-индуцированный апоптоз клеток [30]. Гиперпродукция АФК, индуцированная АГ, может вызывать высвобождение цитохрома С в митохондриях и активацию каспазного каскада, приводящего к протеолизу субстрата и коллапсу клетки. Высвобождение цитохрома С опосредуется Bcl-2. Исследования показали, что сверхэкспрессия Bcl-2 у трансгенных мышей может уменьшать потерю волосковых клеток и предотвращать потерю слуха после введения АГ [10]. В свою очередь, ингибирование каспазы-3 (DEVE и ZVAD) ослабляет ототоксичность гентамицина. В то же время ингибитор кальпаина леупептин обладает более выраженным отопротективным действием, чем ингибиторы каспаз. Было продемонстрировано, что тетрациклин 2-го поколения миноциклин блокирует индуцированную гентамицином потерю волосковых клеток путем ингибирования трех механизмов: фосфорилирования р38 MAPK, высвобождения цитохрома С и активации каспазы-3. В итоге реализуется отопротекторное действие миноциклина в различных моделях апоптоза, более значимое, чем у ингибиторов каспаз [44]. В то же время миноциклин обладает достаточно большим количеством нежелательных побочных явлений, что ограничивает его широкое использование.

Современным перспективным направлением медицины является генно-инженерная терапия. Замена или корректирующее редактирование мутантных генетических последовательностей или дефектных генов представляется многообещающим методом, равно как и клеточная заместительная терапия для восстановления поврежденных клеток при нарушениях слуха [42, 11]. Эксплантаты кортиева органа и диссоциированные культуры клеток спирального ганглия трансдуцировали векторами, содержащими человеческий ген Bcl-2, а затем подвергали воздействию неомицина, цисплатина или отменяли нейротрофин [37]. Было установлено, что экспрессия Bcl-2 в тканях улитки защищает сенсорные клетки от различных повреждений. Схожие данные получены при аденовекторной трансфекции генов, экспрессирующих антиапоптотический фактор Bcl-x(L) [24], глиальный нейротрофический фактор [40], нейротрофин-3 [47]. Имеются экспериментальные исследования, посвященные цитопротекторным эффектам искуственных белков, моделированным на основе Bcl-2, Bcl-x(L) и фрагментов вирусных частиц, которые эффективно предотвращают апоптотическую гибель волосковых клеток улитки при АГ-ототоксичности [24].

Еще одним аспектом генной терапии является индукция синтеза белков, кодирующих ферменты, ответственные за метаболизм АФК. Показано, что гиперэкспрессия каталазы и марганецсодержащей супероксиддисмутазы, которая происходит при интралабиринтном введении аденовекторов, обеспечивает сохранение волосковых клеток при АГ-интоксикации [25].

Заключение

Анализ современной литературы свидетельствует, что существует возможность медикаментозной протекции ототоксического эффекта аминогликозидов, и наиболее перспективными в данном аспекте представляются вещества с антиоксидантным действием. Применение этих веществ в терапевтических дозах не сопровождается побочными эффектами, и чаще всего такие препараты не снижают антимикробную активность противотуберкулезных препаратов. Однако эффективность таких препаратов для профилактики АГ-индуцированной ототоксичности доказана в основном в экспериментальных исследованиях на животных, при этом убедительных клинических исследований не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В. Н. Хронометр жизни // Природа. – 2007. – № 7. – С. 43–51.
2. Злобовская О. А., Ширманова М. В., Ковалева Т. Ф. и др. Сенсоры активности каспаз // Биоорганическая химия. – 2019. – Т. 45, № 1. – С. 17–26.
3. Лужников Е. А., Костомарова Л. Г. Острые отравления: Руководство для врачей. – Москва: Медицина, 1989. – С. 432.
4. Остроумова О. Д., Ших Е. В., Реброва Е. В. и др. Лекарственно-индуцированная тугоухость как проявление лекарственно-индуцированной ототоксичности // Вестник оториноларингологии. – 2019. – Т. 84, № 4. – С. 72–80.
5. Петрова Н. Н., Перевозчикова В. Н., Маслова Ю. А., Перевозчикова Н. Г. Отопротективный эффект мелатонина при аминогликозидной сенсорной тугоухости // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2014. – № 3. – С. 150–56.
6. Солоха А. А., Ставицкая Н. В., Петренко Т. И., Шварц Т. И. Ототоксичность противотуберкулезных препаратов. Профилактика, диагностика, алгоритм действий. – Новосибирск: ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, 2022. – С. 40.
7. Шведова М. В., Анфиногенова Я. Д., Щепеткин И. А., Аточин Д. Н. C-JUN N-терминальные киназы и их фармакологическая модуляция при ишемическом и реперфузионном повреждении мозга // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2017. – Т. 103, № 3. – С. 268–283.
8. Campbell K. C., Martin S. M., Meech R. P., et al. D-methionine (D-met) significantly reduces kanamycin-induced ototoxicity in pigmented guinea pigs // Int. J. Audiol. – 2016. – Vol. 55, № 5. – P. 273–278.
9. Crabb S. J., Martin K., Abab J, et al. COAST (Cisplatin ototoxicity attenuated by aspirin trial): A phase II double-blind, randomised controlled trial to establish if aspirin reduces cisplatin induced hearing-loss // Eur. J. Cancer. – 2017. – № 87. – P. 75–83.
10. Cunningham L. L., Matsui J. I., Warchol M. E., Rubel E. W. Overexpression of Bcl-2 prevents neomycin-induced hair cell death and caspase-9 activation in the adult mouse utricle in vitro // J. Neurobiol. – 2004. – Vol. 60, № 1. – P. 89–100.
11. Davies, C., Mittal R., Li C. Y., et al. Identification of Target Proteins Involved in Cochlear Hair Cell Progenitor Cytotoxicity following Gentamicin Exposure // J. Clin. Med. – 2022. – № 11 – P. 4072.
12. Duan M., Agerman K., Ernfors P., Canlon B. Complementary roles of neurotrophin 3 and a N-methyl-D-aspartate antagonist in the protection of noise and aminoglycoside-induced ototoxicity // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2000. – Vol. 97, № 13. – P. 7597–7602.
13. Durante-Mangoni E., Grammatikos A., Utili R., Falagas M. E. Do we still need the aminoglycosides? // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2009. – Vol. 33, № 3. – P. 201–215.
14. Eshraghi A. A., Wang J., Adil E., et al. Blocking c-Jun-N-terminal kinase signaling can prevent hearing loss induced by both electrode insertion trauma and neomycin ototoxicity // Hear Res. – 2007. – Vol. 226, № 1–2. – P. 168–177.
15. Fetoni A. R., Eramo S. L., Rolesi R., et al. Antioxidant treatment with coenzyme Q-ter in prevention of gentamycin ototoxicity in an animal model // Acta Otorhinolaryngol Ital. – 2012. – Vol. 32, № 2. – P. 103–110.
16. Fetoni A. R., Sergi B., Ferraresi A., et al. Alpha-Tocopherol protective effects on gentamicin ototoxicity: an experimental study // Int. J. Audiol. – 2004. – Vol. 43, № 3. – P. 166–171.
17. Feghali J. G., Lefebvre P. P., Staecker H., et al. Mammalian auditory hair cell regeneration/repair and protection: a review and future directions // Ear Nose Throat J. – 1998. – Vol. 77, № 4. – P. 276; 280; 282–285.
18. Fox D. J., Cooper M. D., Speil C. A., et al. D-Methionine reduces tobramycin-induced ototoxicity without antimicrobial interference in animal models // J. Cyst. Fibros. – 2004. – Vol. 15, № 4. – P. 518–530.
19. Fu X., Wan P., Li P., et al. Mechanism and Prevention of Ototoxicity Induced by Aminoglycosides // Front. Cell. Neurosci. – 2021. – № 15. – P. 692–762.
20. Ganesan P., Schmiedge J., Manchaiah V., et al. Ototoxicity: A Challenge in Diagnosis and Treatment // J. Audiol. Otol. – 2018. – Vol. 22, № 2. – P. 59–68.
21. Heinrich U. R., Selivanova O., Brieger J., Mann W. J. Endothelial nitric oxide synthase upregulation in the cochlea of the guinea pig after intratympanic gentamicin injection // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2006. – Vol. 263, № 1. – P. 62–68.
22. Henderson B., Allan E., Coates A. R. Stress wars: the direct role of host and bacterial molecular chaperones in bacterial infection // Infect Immun. – 2006. – Vol. 74, № 7. – P. 3693–3706.

REFERENCES

1. Anisimov V. N. The chronometer of life. *Priroda*, 2007, no. 7, pp. 43–51. (In Russ.)
2. Zlobovskaya O. A., Shirmanova M. V., Kovaleva T. F. et al. Caspase activity sensors. *Bioorganicheskaya Khimiya*, 2019, vol. 45, no. 1, pp. 17–26. (In Russ.)
3. Luzhnikov E. A., Kostomarov L. G. *Ostrye otravleniya. Rukovodstvo dlya vrachey*. [Acute poisoning. Doctors' guidelines]. Moscow, Meditsina Publ., 1989, p. 432.
4. Ostroumova O. D., Shikh E. V., Rebrova E. V. et al. Drug-induced hearing loss as a manifestation of drug-induced ototoxicity. *Vestnik Otorinolaringologii*, 2019, vol. 84, no. 4, pp. 72–80. (In Russ.)
5. Petrova N. N., Perevozchikova V. N., Maslova Yu. A., Perevozchikova N. G. The otoprotective effect of melatonin in aminoglycoside sensorineural hearing loss. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta. Meditsina*, 2014, no. 3, pp. 150–156. (In Russ.)
6. Solokha A. A., Stavitskaya N. V., Petrenko T. I., Schwartz T. I. *Ototoksichnost protivotuberkuleznykh preparatov. Profilaktika, diagnostika, algoritm deystviy*. [Otototoxicity of anti-tuberculosis drugs. Prevention, diagnostics, algorithm of actions]. Novosibirsk, FGBU Novosibirskiy Nauchno-Issledovatel'skiy Institut Tuberkuleza Minzdrava Rossii Publ., 2022, pp. 40.
7. Shvedova M. V., Anfinogenova Ya. D., Schepetkin I. A., Atochin D. N. C-JUN N-terminal kinases and their pharmacological modulation of ischemic and reperfusion injury of the brain. *Rossiyskiy Fiziologicheskii Zhurnal im. I. M. Sechenova*, 2017, vol. 103, no. 3, pp. 268–283. (In Russ.)
8. Campbell K. C., Martin S. M., Meech R. P., et al. D-methionine (D-met) significantly reduces kanamycin-induced ototoxicity in pigmented guinea pigs. *Int. J. Audiol.*, 2016, vol. 55, no. 5, pp. 273–278.
9. Crabb S. J., Martin K., Abab J, et al. COAST (Cisplatin ototoxicity attenuated by aspirin trial): A phase II double-blind, randomised controlled trial to establish if aspirin reduces cisplatin induced hearing-loss. *Eur. J. Cancer*, 2017, no. 87, pp. 75–83.
10. Cunningham L. L., Matsui J. I., Warchol M. E., Rubel E. W. Overexpression of Bcl-2 prevents neomycin-induced hair cell death and caspase-9 activation in the adult mouse utricle in vitro. *J. Neurobiol.*, 2004, vol. 60, no. 1, pp. 89–100.
11. Davies, C., Mittal R., Li C. Y. et al. Identification of Target Proteins Involved in Cochlear Hair Cell Progenitor Cytotoxicity following Gentamicin Exposure. *J. Clin. Med.*, 2022, no. 11, p. 4072.
12. Duan M., Agerman K., Ernfors P., Canlon B. Complementary roles of neurotrophin 3 and a N-methyl-D-aspartate antagonist in the protection of noise and aminoglycoside-induced ototoxicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2000, vol. 97, no. 13, pp. 7597–7602.
13. Durante-Mangoni E., Grammatikos A., Utili R., Falagas M.E. Do we still need the aminoglycosides? *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2009, vol. 33, no. 3, pp. 201–215.
14. Eshraghi A. A., Wang J., Adil E. et al. Blocking c-Jun-N-terminal kinase signaling can prevent hearing loss induced by both electrode insertion trauma and neomycin ototoxicity. *Hear Res.*, 2007, vol. 226, no. 1-2, pp. 168–177.
15. Fetoni A. R., Eramo S. L., Rolesi R. et al. Antioxidant treatment with coenzyme Q-ter in prevention of gentamycin ototoxicity in an animal model. *Acta Otorhinolaryngol Ital.*, 2012, vol. 32, no. 2, pp. 103–110.
16. Fetoni A. R., Sergi B., Ferraresi A. et al. Alpha-Tocopherol protective effects on gentamicin ototoxicity: an experimental study. *Int. J. Audiol.*, 2004, vol. 43, no. 3, pp. 166–171.
17. Feghali J. G., Lefebvre P. P., Staecker H. et al. Mammalian auditory hair cell regeneration/repair and protection: a review and future directions. *Ear Nose Throat J.*, 1998, vol. 77, no. 4, pp. 276, 280, 282–285.
18. Fox D. J., Cooper M. D., Speil C. A. et al. D-Methionine reduces tobramycin-induced ototoxicity without antimicrobial interference in animal models. *J. Cyst. Fibros.*, 2004, vol. 15, no. 4, pp. 518–530.
19. Fu X., Wan P., Li P. et al. Mechanism and Prevention of Ototoxicity Induced by Aminoglycosides. *Front. Cell. Neurosci.*, 2021, no. 15, pp. 692–762.
20. Ganesan P., Schmiedge J., Manchaiah V. et al. Ototoxicity: A Challenge in Diagnosis and Treatment. *J. Audiol. Otol.*, 2018, vol. 22, no. 2, pp. 59–68.
21. Heinrich U. R., Selivanova O., Brieger J., Mann W. J. Endothelial nitric oxide synthase upregulation in the cochlea of the guinea pig after intratympanic gentamicin injection. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 2006, vol. 263, no. 1, pp. 62–68.
22. Henderson B., Allan E., Coates A. R. Stress wars: the direct role of host and bacterial molecular chaperones in bacterial infection. *Infect Immun.*, 2006, vol. 74, no. 7, pp. 3693–3706.

23. Jospe-Kaufman M., Siomin L., Fridman M. The relationship between the structure and toxicity of aminoglycoside antibiotics // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2020. – Vol. 30, № 13. – P. 127218.
24. Kashio A., Sakamoto T., Suzukawa K., et al. A protein derived from the fusion of TAT peptide and FNK, a Bcl-x(L) derivative, prevents cochlear hair cell death from aminoglycoside ototoxicity in vivo // *J. Neurosci. Res.* – 2007. – Vol. 85, № 7. – P. 1403–1412.
25. Kawamoto K., Sha S. H., Minoda R., et al. Antioxidant gene therapy can protect hearing and hair cells from ototoxicity // *Mol. Ther.* – 2004. – Vol. 9, № 2. – P. 173–181.
26. Kucharava K., Sekulic-Jablanovic M., Horvath L., et al. Pasireotide protects mammalian cochlear hair cells from gentamicin ototoxicity by activating the PI3K-Akt pathway. *Cell. Death. Dis.* – 2019. – Vol. 10, № 2. – P. 110.
27. Li Y. H., Chen H., Guo M. H. Therapeutic effect of insulin-like growth factor-1 injection into the inner ears through scala tympani fenestration on gentamicin-induced hearing loss in guinea pigs // *Nan. Fang. Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2008. – Vol. 28, № 2. – P. 200–203.
28. Li Z., Li R., Chen J., Liao Z., Zhu Y., Qian Y., et al. Mutational analysis of the mitochondrial 12S rRNA gene in Chinese pediatric subjects with aminoglycoside-induced and non-syndromic hearing loss // *Hum Genet.* – 2005. – Vol. 117, № 1. – P. 9–15. <https://doi.org/10.1007/s00439-005-1276-1>
29. McFadden S. L., Ding D., Salvemini D., Salvi R. J. M40403, a superoxide dismutase mimetic, protects cochlear hair cells from gentamicin, but not cisplatin toxicity // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 186, № 1. – P. 46–54.
30. Momiyama J., Hashimoto T., Matsubara A., et al. Leupeptin, a calpain inhibitor, protects inner ear hair cells from aminoglycoside ototoxicity // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2006. – Vol. 209, № 2. – P. 89–97.
31. O'Sullivan M. E., Song Y., Greenhouse R., et al. Dissociating antibacterial from ototoxic effects of gentamicin C-subtypes // *Proc. Natl. AcadSci USA.* – 2020. – Vol. 117, № 51. – P. 32423–32432.
32. Pavlidis P., Maurer J., Apostolidou E., et al. Memantine's action against aminoglycoside-induced ototoxicity // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2014. – Vol. 271, № 6. – P. 1491–1496.
33. Puel J. L. Chemical synaptic transmission in the cochlea // *Prog Neurobiol.* – 1995. – Vol. 47, № 6. – P. 449–476.
34. Reavis K. M., Phillips D. S., Fausti S. A., et al. Factors affecting sensitivity of distortion-product otoacoustic emissions to ototoxic hearing loss // *Ear. Hear.* – 2008. – Vol. 29, № 6. – P. 875–893.
35. Shi L., An Y., Wang A., et al. The protective effect of *Salvia miltiorrhiza* on gentamicin-induced ototoxicity // *Am. J. Otolaryngol.* – 2014. – Vol. 35, № 2. – P. 171–179.
36. Skarzynska M. B., Król B., Czajka L. Ototoxicity as a side-effect of drugs: literature review // *Journal of Hearing Science.* – 2020. – Vol. 10, № 2. – P. 9–19.
37. Staecker H., Liu W., Malgrange B., et al. Vector-mediated delivery of bcl-2 prevents degeneration of auditory hair cells and neurons after injury // *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat.* – 2007. – Vol. 69, № 1. – P. 43–50.
38. Staecker H., Praetorius M., Baker K., Brough D. E. Vestibular hair cell regeneration and restoration of balance function induced by math1 gene transfer // *Otol. Neurotol.* – 2007. – Vol. 28, № 2. – P. 223–231.
39. Steyger P. S. Mechanisms of Ototoxicity and Otoprotection // *Otolaryngol. Clin. North. Am.* – 2021. – Vol. 54, № 6. – P. 1101–1115.
40. Suzuki M., Yagi M., Brown J. N., et al. Effect of transgenic GDNF expression on gentamicin-induced cochlear and vestibular toxicity // *Gene Ther.* – 2000. – Vol. 7, № 12. – P. 1046–1154.
41. Taleb M., Brandon C. S., Lee F. S., et al. Hsp70 inhibits aminoglycoside-induced hearing loss and cochlear hair cell death // *Cell. Stress. Chaperones.* – 2009. – Vol. 14, № 4. – P. 427–437.
42. Wang J., Puel J.-L. Toward Cochlear Therapies // *Physiol Rev.* – 2018. – № 98. – P. 2477–2522.
43. Wang T., Yang Y. Q., Karasawa T., et al. Bumetanide hyperpolarizes madin-darbycaninekidney cells and enhances cellular gentamicin uptake by elevating cytosolic Ca(2+) thus facilitating intermediate conductance Ca(2+)-activated potassium channels // *Cell Biochem. Biophys.* – 2013. – Vol. 65, № 3. – P. 381–398.
44. Wei X., Zhao L., Liu J., et al. Minocycline prevents gentamicin-induced ototoxicity by inhibiting p38 MAP kinase phosphorylation and caspase 3 activation // *Neuroscience.* – 2005. – Vol. 131, № 2. – P. 513–521.
45. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. Geneva: WHO; 2021. – P. 51.
23. Jospe-Kaufman M., Siomin L., Fridman M. The relationship between the structure and toxicity of aminoglycoside antibiotics. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2020, vol. 30, no. 13, p. 127218.
24. Kashio A., Sakamoto T., Suzukawa K. et al. A protein derived from the fusion of TAT peptide and FNK, a Bcl-x(L) derivative, prevents cochlear hair cell death from aminoglycoside ototoxicity in vivo. *J. Neurosci. Res.*, 2007, vol. 85, no. 7, pp. 1403–1412.
25. Kawamoto K., Sha S. H., Minoda R. et al. Antioxidant gene therapy can protect hearing and hair cells from ototoxicity. *Mol. Ther.*, 2004, vol. 9, no. 2, pp. 173–181.
26. Kucharava K., Sekulic-Jablanovic M., Horvath L. et al. Pasireotide protects mammalian cochlear hair cells from gentamicin ototoxicity by activating the PI3K-Akt pathway. *Cell. Death. Dis.*, 2019, vol. 10, no. 2, pp. 110.
27. Li Y. H., Chen H., Guo M. H. Therapeutic effect of insulin-like growth factor-1 injection into the inner ears through scala tympani fenestration on gentamicin-induced hearing loss in guinea pigs. *Nan. Fang. Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2008, vol. 28, no. 2, pp. 200–203.
28. Li Z., Li R., Chen J., Liao Z., Zhu Y., Qian Y. et al. Mutational analysis of the mitochondrial 12S rRNA gene in Chinese pediatric subjects with aminoglycoside-induced and non-syndromic hearing loss. *Hum Genet.*, 2005, vol. 117, no. 1, pp. 9–15. <https://doi.org/10.1007/s00439-005-1276-1>
29. McFadden S. L., Ding D., Salvemini D., Salvi R. J. M40403, a superoxide dismutase mimetic, protects cochlear hair cells from gentamicin, but not cisplatin toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2003, vol. 186, no. 1, pp. 46–54.
30. Momiyama J., Hashimoto T., Matsubara A. et al. Leupeptin, a calpain inhibitor, protects inner ear hair cells from aminoglycoside ototoxicity. *Tohoku J. Exp. Med.*, 2006, vol. 209, no. 2, pp. 89–97.
31. O'Sullivan M.E., Song Y., Greenhouse R. et al. Dissociating antibacterial from ototoxic effects of gentamicin C-subtypes. *Proc. Natl. AcadSci USA*, 2020, vol. 117, no. 51, pp. 32423–32432.
32. Pavlidis P., Maurer J., Apostolidou E. et al. Memantine's action against aminoglycoside-induced ototoxicity. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 2014, vol. 271, no. 6, pp. 1491–1496.
33. Puel J. L. Chemical synaptic transmission in the cochlea. *Prog Neurobiol.*, 1995, vol. 47, no. 6, pp. 449–476.
34. Reavis K. M., Phillips D. S., Fausti S. A. et al. Factors affecting sensitivity of distortion-product otoacoustic emissions to ototoxic hearing loss. *Ear. Hear.*, 2008, vol. 29, no. 6, pp. 875–893.
35. Shi L., An Y., Wang A. et al. The protective effect of *Salvia miltiorrhiza* on gentamicin-induced ototoxicity. *Am. J. Otolaryngol.*, 2014, vol. 35, no. 2, pp. 171–179.
36. Skarzynska M. B., Król B., Czajka L. Ototoxicity as a side-effect of drugs: literature review. *Journal of Hearing Science*, 2020, vol. 10, no. 2, pp. 9–19.
37. Staecker H., Liu W., Malgrange B. et al. Vector-mediated delivery of bcl-2 prevents degeneration of auditory hair cells and neurons after injury. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat.*, 2007, vol. 69, no. 1, pp. 43–50.
38. Staecker H., Praetorius M., Baker K., Brough D. E. Vestibular hair cell regeneration and restoration of balance function induced by math1 gene transfer. *Otol. Neurotol.*, 2007, vol. 28, no. 2, pp. 223–231.
39. Steyger P. S. Mechanisms of Ototoxicity and Otoprotection. *Otolaryngol. Clin. North. Am.*, 2021, vol. 54, no. 6, pp. 1101–1115.
40. Suzuki M., Yagi M., Brown J. N. et al. Effect of transgenic GDNF expression on gentamicin-induced cochlear and vestibular toxicity. *Gene Ther.*, 2000, vol. 7, no. 12, pp. 1046–1154.
41. Taleb M., Brandon C. S., Lee F. S. et al. Hsp70 inhibits aminoglycoside-induced hearing loss and cochlear hair cell death. *Cell. Stress. Chaperones*, 2009, vol. 14, no. 4, pp. 427–437.
42. Wang J., Puel J.-L. Toward Cochlear Therapies. *Physiol Rev.*, 2018, no. 98, pp. 2477–2522.
43. Wang T., Yang Y. Q., Karasawa T. et al. Bumetanide hyperpolarizes madin-darbycaninekidney cells and enhances cellular gentamicin uptake by elevating cytosolic Ca(2+) thus facilitating intermediate conductance Ca(2+)-activated potassium channels. *Cell Biochem. Biophys.*, 2013, vol. 65, no. 3, pp. 381–398.
44. Wei X., Zhao L., Liu J. et al. Minocycline prevents gentamicin-induced ototoxicity by inhibiting p38 MAP kinase phosphorylation and caspase 3 activation. *Neuroscience*, 2005, vol. 131, no. 2, pp. 513–521.
45. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. Geneva, WHO, 2021. p. 51

46. Yao L., Zhang J. W., Chen B., et al. Mechanisms and pharmacokinetic/ pharmacodynamic profiles underlying the low nephrotoxicity and ototoxicity of etimicin // *Acta Pharmacol Sin.* – 2020. – Vol. 41, № 6. – P. 866–878.
47. Yao X. B., Li S. L., Zhu H. L., et al. Protective effect of adeno-associated virus-mediated neurotrophin-3 on the cochlea of guinea pigs with gentamicin-induced hearing loss // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2007. – Vol. 27, № 11. – P. 1642–1645.
48. Yaoita H., Ogawa K., Maehara K., Maruyama Y. Attenuation of ischemia/ reperfusion injury in rats by a caspase inhibitor // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97, № 3. – P. 276–281.
49. Ylikoski J., Xing-Qun L., Virkkala J., Pirvola U. Blockade of c-Jun N-terminal kinase pathway attenuates gentamicin-induced cochlear and vestibular hair cell death // *Hear Res.* – 2002. – Vol. 163, № 1–2. – P. 71–81.
50. Zheng J. L., Gao W. Q. Concanavalin A protects hair cells against gentamicin ototoxicity in rat cochlear explant cultures // *Journal of neurobiology.* – 1999. – Vol. 39, № 1. – P. 29–40.
46. Yao L., Zhang J. W., Chen B. et al. Mechanisms and pharmacokinetic/ pharmacodynamic profiles underlying the low nephrotoxicity and ototoxicity of etimicin. *Acta Pharmacol. Sin.*, 2020, vol. 41, no. 6, pp. 866–878.
47. Yao X. B., Li S. L., Zhu H. L. et al. Protective effect of adeno-associated virus-mediated neurotrophin-3 on the cochlea of guinea pigs with gentamicin-induced hearing loss. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2007, vol. 27, no. 11, pp. 1642–1645.
48. Yaoita H., Ogawa K., Maehara K., Maruyama Y. Attenuation of ischemia/ reperfusion injury in rats by a caspase inhibitor. *Circulation*, 1998, vol. 97, no. 3, pp. 276–281.
49. Ylikoski J., Xing-Qun L., Virkkala J., Pirvola U. Blockade of c-Jun N-terminal kinase pathway attenuates gentamicin-induced cochlear and vestibular hair cell death. *Hear Res.*, 2002, vol. 163, no. 1–2, pp. 71–81.
50. Zheng J. L., Gao W. Q. Concanavalin A protects hair cells against gentamicin ototoxicity in rat cochlear explant cultures. *Journal of Neurobiology*, 1999, vol. 39, no. 1, pp. 29–40.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, 81а
Тел.: +7 (383) 203-78-25

Солоха Ангелина Андреевна
Младший научный сотрудник, врач-оториноларинголог
E-mail: info@nsk-niit.ru

Ставицкая Наталья Васильевна
Доктор медицинских наук, директор
E-mail: info@nsk-niit.ru

Шварц Яков Шмульевич
Доктор медицинских наук,
заместитель директора по научной работе

Склюев Сергей Валерьевич
Заместитель главного врача по медицинской части

Турсунова Наталья Владимировна
Ведущий научный сотрудник
E-mail: natalya-tursunova@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
Russian Ministry of Health
81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040
Phone: +7 (383) 203-78-25*

Angelina A. Solokha
Junior Researcher, Otorhinolaryngologist
Email: info@nsk-niit.ru

Natalia V. Stavitskaya
Doctor of Medical Sciences, Director
Email: info@nsk-niit.ru

Yakov Sh. Shvarts
Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director for Research

Sergey V. Sklyuev
Deputy Chief Physician for Medical Activities

Natalia V. Tursunova
Leading Researcher
Email: natalya-tursunova@mail.ru

Поступила 28.02.2023

Submitted as of 28.02.2023