



Отопротекторная и антиоксидантная активность цитофлавина у пациентов с туберкулезом легких на фоне приема амикацина

А. А. СОЛОХА¹, Н. В. ТУРСУНОВА¹, Н. В. СТАВИЦКАЯ¹, А. В. ВОРОНОВ², Я. Ш. ШВАРЦ¹

¹ ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

² ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение возможной отопротекторной и антиоксидантной активности цитофлавина у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких на фоне приема аминогликозида амикацина.

Материалы и методы. Проведено рандомизированное контролируемое исследование с включением 90 больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких с распадом, обоего пола в возрасте от 20 до 50 лет. В исследовании использовались клинические, параклинические и статистические методы. Аудиометрический скрининг осуществлялся на аппарате Diagnostic Audiometer AD 226. Степень антиоксидантной защиты организма определяли по реакции окисления ABTS в сыворотке и плазме крови.

Результаты. Для исследования сформированы 4 группы пациентов с туберкулезом и 1 группа – здоровые доноры. Объем распространенности туберкулезного процесса легких в 4 группах был примерно одинаков и измерялся по сумме баллов. До начала лечения во всех 4 группах (группа со стандартной химиотерапией (СХ) без амикацина, группа «СХ+амикацин», группа «СХ+цитофлавин», группа «СХ+амикацин+цитофлавин») имелось снижение антиоксидантной активности крови по сравнению с контролем. После 3 месяцев лечения туберкулеза во всех 4 группах результаты улучшились, но в группе «СХ+цитофлавин» сравнялись с контролем, а в группе «СХ+амикацин+цитофлавин» были меньше всего на 4,8%. Повышенный уровень лейкоцитоза сократился на 10,6% в группе «СХ», на 16,9% – в группе «СХ+амикацин», на 38,3% – в группе «СХ+цитофлавин» и на 72,3% – в группе «СХ+амикацин и цитофлавин». В исследовании проявления ото- и вестибулотоксичности было обнаружено только в группе «СХ+амикацин» (у 4/20 (5%)) пациентов. В группе «амикацин+цитофлавин» из 23 пациентов таких случаев не было.

Ключевые слова: туберкулез легких, антиоксидантный статус организма, антиоксиданты, амикацин, цитофлавин, ототоксичность.

Для цитирования: Солоха А. А., Турсунова Н. В., Ставицкая Н. В., Воронов А. В., Шварц Я. Ш. Отопротекторная и антиоксидантная активность цитофлавина у пациентов с туберкулезом легких на фоне приема амикацина // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 1S. – С. 45–50. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-45-50>

Otoprotective and antioxidant activity of cytoflavin in pulmonary tuberculosis patients receiving amikacin

A. A. SOLOKHA¹, N. V. TURSUNOVA¹, N. V. STAVITSKAYA¹, A. V. VORONOV², YA. SH. SCHWARTZ¹

¹ Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Russian Ministry of Health, Novosibirsk, Russia

² St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Russian Ministry of Health, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The objective: to study the potential otoprotective and antioxidant activity of cytoflavin in new pulmonary tuberculosis patients receiving aminoglycoside amikacin.

Subjects and Methods. A randomized controlled trial was conducted and included 90 patients with new infiltrative pulmonary tuberculosis with decay, of both genders aged from 20 to 50 years old. Clinical, paraclinical and statistical methods were used in the study. Audiometric screening was carried out by Diagnostic Audiometer AD 226. The degree of antioxidant protection was determined by the oxidation reaction of ABTS in blood serum and plasma.

Results. The study included 4 groups of tuberculosis patients and 1 group of healthy donors. Dissemination of pulmonary tuberculosis in 4 groups was approximately the same and was measured by scores. Prior to the start of treatment in all 4 groups (the group receiving standard chemotherapy (CTX) without amikacin, the group receiving «CTX+amikacin», the group receiving «CTX+cytoflavin», the group receiving «CTX+amikacin+cytoflavin») there was a decrease in blood antioxidant activity compared to Control Group. After 3 months of tuberculosis treatment in all 4 groups, the results improved, while in «CTX+Cytoflavin» Group they were similar to Control Group, and «CTX+Amikacin+Cytoflavin Group», they were only 4.8% less. The elevated level of leukocytes decreased by 10.6% in CTX Group, 16.9% in «CTX+Amikacin» Group, 38.3% in «CTX+Cytoflavin» Group, and 72.3% in «CTX+Amikacin+Cytoflavin» Group. In the study, manifestations of oto- and vestibulotoxicity were found only in the «CTX+Amikacin» Group (in 4/20 (5%)). There were no such cases in «Amikacin+Cytoflavin» Group consisting of 23 patients.

Key words: pulmonary tuberculosis, antioxidant status of the organism, antioxidants, amikacin, cytoflavin, ototoxicity.

For citation: Solokha A.A., Tursunova N.V., Stavitskaya N.V., Voronov A.V., Schwartz Ya.Sh. Otoprotective and antioxidant activity of cytoflavin in pulmonary tuberculosis patients receiving amikacin. *Tuberculosis and Lung Diseases*, – 2023. vol. 101, no. 1S, pp. 45–50. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-45-50>

Для корреспонденции:
Солоха Ангелина Андреевна
E-mail: angelinka_89@inbox.ru

Correspondence:
Angelina A. Solokha
Email: angelinka_89@inbox.ru

Введение

При составлении схем лечения туберкулеза серьезной проблемой является природная или приобретенная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) [11]. Причины роста резистентности МБТ часто связаны с неадекватным применением противотуберкулезных препаратов и недостаточным их выбором. Одним из способов преодоления лекарственной устойчивости МБТ является введение в схему лечения новых препаратов, к которым еще нет устойчивости. В настоящее время в терапии туберкулеза при невозможности составления адекватного режима из противотуберкулезных препаратов групп А и В все еще применяются аминогликозидные антибиотики, в частности, амикацин – полусинтетическое производное канамицина [13]. Побочным эффектом амикацина и других аминогликозидов является ототоксичность и потеря чувствительности вестибулярного аппарата – временная или постоянная [8]. Механизмы реализации ототоксического эффекта аминогликозидов предположительно связаны с мутациями митохондриальной ДНК человека, что приводит к ингибированию синтеза ряда белков, усилению свободно-радикальных процессов во внутреннем ухе и гибели слуховых волосковых клеток [9, 12].

Усиление процессов перекисного окисления липидов наряду с воспалительными реакциями сопровождает развитие туберкулеза и нарастает по мере увеличения его тяжести [2, 15]. На начальных этапах инфицирования МБТ образует очаги поражения, состоящие преимущественно из макрофагов и гранулоцитов, которые являются мощными генераторами свободных радикалов кислорода в условиях развивающегося воспалительного ответа [14]. При прогрессировании туберкулезного процесса происходит усиление свободно-радикальных процессов, направленных на уничтожение возбудителя туберкулеза. Гиперпродукция свободных радикалов вызывает повреждение клеточных структур самого макроорганизма, требует активации работы собственной антиоксидантной защиты клеток и ведет к истощению пула физиологических антиоксидантов – витаминов, церулоплазмينا, фенольных соединений, снижению активности антиоксидантных систем клетки [6]. Повышенный уровень свободных радикалов у пациентов с туберкулезом легких снижает клеточный иммунный ответ и способствует прогрессированию деструктивных процессов в легких [10, 15].

Таким образом, развитие туберкулезной инфекции и специфических деструктивных процессов способствуют усилению окислительного стресса, и эффективное воздействие противотуберкулезных препаратов должно способствовать в конечном

счете снижению свободно-радикальных реакций в организме. С другой стороны, действие самого антибиотика может сопровождаться усилением выработки активных форм кислорода. Поэтому антиоксиданты могут рассматриваться в качестве средств патогенетической терапии для включения в схему противотуберкулезной терапии. Препараты с антиоксидантными свойствами, способствующими улучшению метаболических процессов в организме и локально в органе слуха, могут рассматриваться в качестве средств коррекции ото- и вестибулопатии аминогликозидов [7].

Известен препарат с антиоксидантными и антигипоксантами свойствами цитофлавин, который широко применяется для лечения острых нарушений мозгового кровообращения, токсической и гипоксической энцефалопатии различного генеза [1]. Цитофлавин способствует компенсации дефицита энергетических субстратов и коррекции нарушенного метаболизма. В состав препарата входят янтарная кислота, инозин, никотинамид и рибофлавин. Комплексное воздействие компонентов препарата способствует улучшению кровотока в тканях, их трофики, активирует метаболические процессы в центральной нервной системе. Появились отдельные сообщения о лечении больных с сенсоневральной тугоухостью цитофлавином и другими препаратами янтарной кислоты [3–5].

Цель исследования

Изучение возможной отопротекторной и антиоксидантной активности цитофлавина у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких на фоне приема аминогликозида амикацина.

Материалы и методы

Было проведено рандомизированное контролируемое клиническое исследование с включением 90 больных (50 мужчин и 40 женщин) из отделений ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России с впервые выявленным туберкулезом легких. У всех пациентов было получено информированное добровольное согласие в соответствии с требованиями локального этического комитета. Критериями включения пациентов в исследование являлись: возраст 20–50 лет; наличие впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью МБТ с сохраненной чувствительностью к амикацину. Критерии невключения: беременность; заболевания ЛОР-органов в анамнезе.

Пациенты были разделены на 4 группы:

- группа «С» (27 чел.), получавшая стандартную противотуберкулезную химиотерапию;

- группа 1 (20 чел.), получавшая в составе стандартной противотуберкулезной химиотерапии амикацин (амикацин вводили в течение 3 месяцев, ежедневно внутривенно капельно, 1,0 мл на 200,0 мл 0,9% раствора NaCl);

- группа 2 (20 чел.), получавшая вместе со стандартной противотуберкулезной химиотерапией цитофлавин (цитоплавин давали по 2 таблетке 2 раза в день после еды, ежедневно в течение первых двух месяцев лечения стандартной химиотерапией);

- группа 3 (23 чел.), получавшая вместе со стандартной противотуберкулезной химиотерапией амикацин и цитофлавин в режиме, указанном выше.

Все больные получали противотуберкулезное лечение согласно стандартным режимам химиотерапии (III и IV режим), регламентированных приказами № 109 от 21.03.2003 г. МЗ РФ «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», МЗ РФ № 951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».

Контролем являлась группа из 20 здоровых доноров, соответствующая критериям включения и исключения.

Распределение вариантов лечения осуществлялось в однородных группах больных, сформированных по признаку критериев оценки основного процесса. Подсчет критериев производился на основании рентгенологических показателей:

- распространенность процесса: в пределах 2 сегментов одного легкого – 1 балл, в пределах 2 сегментов с двух сторон, в пределах 1 доли легкого с одной стороны – 2 балла, более 2 сегментов с двух сторон, более 1 доли легкого с одной или двух сторон – 3 балла;

- выраженность деструкции: отсутствует – 0 баллов, единичная мелкая (менее 1 см в диаметре) – 1 балл, множественная мелкая деструкция, единичная полость распада более 1 см в диаметре – 2 балла, множественные полости распада более 1 см в диаметре – 3 балла;

- очаги отсева: отсутствуют – 0 баллов; единичные в пределах одного легкого – 1 балл; единичные в обоих легких – 2 балла; множественные в одном или обоих легких – 3 балла.

Для решения поставленных задач был использован комплекс клинических, параклинических и статистических методов. Клинические методы включали изучение жалоб (основные проявления туберкулезной интоксикации, симптомы ототоксичности), анамнеза жизни и заболевания и клинический осмотр больного оториноларингологом (осмотр, аудиометрия), осуществляемые в динамике. Аудиометрический скрининг осуществлялся на аппарате Diagnostic Audiometer AD 226.

Признаки повреждения волосковых клеток фиксировались по снижению слуха, повышению порогов звуковосприятия в диапазоне от 3000 Гц до 8000 Гц.

Параклиническое обследование включало клинико-биохимические методы: общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (глюкоза, мочевины, креатинин, железо). Степень антиоксидантной защиты организма определяли по реакции окисления ABTS (2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid) в сыворотке и плазме крови при помощи набора реагентов «Общий антиоксидантный статус» (АО «Вектор-Бест»). Контроль клинико-лабораторных показателей осуществлялся через 3 месяца от начала исследования. Для определения антиоксидантной защиты венозную кровь забирали из локтевой вены в утренние часы натощак.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием компьютерной программы Microsoft Office Excel 2007 и Statistica 6.0. Рассчитывали среднее значение исследуемых показателей – М (для абсолютных величин) и Р (для относительных величин), доверительный интервал (ДИ) для абсолютных и относительных показателей (метод Клоппера-Пирсона).

Результаты исследования

В соответствии с рентгенологическими критериями все пациенты, отобранные для исследования, до начала лечения имели практически одинаковый средний балл по показателям степени инфильтрации, деструкции легочной ткани и очагам отсева (табл. 1).

Таблица 1. Рентгенологические показатели больных в исследовании до лечения (n=90)

Table 1. X-ray parameters of patients in the study before treatment (n= 90)

Показатель	Группа С (n=27)	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=20)	Группа 3 (n=23)
	М [95% ДИ]	М [95% ДИ]	М [95% ДИ]	М [95% ДИ]
Инфильтрация легочной ткани	2,0 [1,9–2,1]	2,2 [1,9–2,4]	2,0 [1,9–2,1]	2,0 [1,9–2,1]
Деструкция легочной ткани	2,1 [2,0–2,2]	2,0 [1,9–2,1]	2,0 [1,9–2,1]	2,0 [1,9–2,1]
Очаги отсева	2,1 [1,9–2,4]	2,0 [1,9–2,1]	2,1 [2,0–2,2]	2,0 [1,9–2,1]

Распространенный процесс с поражением более двух сегментов легких был выявлен у 81/90 (70,5% [95% ДИ; 61,9–78,2]). Деструкция легочной ткани отмечалась у 90/90 100% больных ([95% ДИ; 97,2–100,0]), причем у 66/90 человек (51,2% [95% ДИ; 42,2–60,1]) наблюдались полости распада более 1 см в диаметре. Одностороннее поражение было выявлено у 22/90 пациентов (42,6% [95% ДИ; 34,0–51,6]), двустороннее – у 68/90 человек (57,4% [95% ДИ; 48,4–66,0]).

До начала лечения у пациентов разных групп показатель антиоксидантной активности крови был примерно одинаков и в среднем составил 1,7 ммоль/л

Таблица 2. Средние показатели в крови антиоксидантной активности, лейкоцитов и СОЭ в группах (n=110)

Table 2. Mean levels of blood antioxidant activity, leukocytes and ESR in the groups (n = 110)

Показатель	Контроль (здоровые лица) М [95% ДИ]	Группа С М [95% ДИ]	Группа 1 М [95% ДИ]	Группа 2 М [95% ДИ]	Группа 3 М [95% ДИ]
До начала лечения					
Общая антиоксидантная активность крови (ммоль/л)	2,1 [1,8–2,3]	1,5 [1,3–1,8]	1,8 [1,7–2,0]	1,7 [1,4–2,0]	1,8 [1,7–2,0]
% к норме	–	–28,6	–14,3	–19,1	–14,3
Лейкоциты (×10 ⁹ /л)	4,6 [4,3–5,0]	9,2 [7,8–10,6]	9,1 [7,8–10,5]	9,2 [8,1–10,4]	9,1 [7,8–10,5]
% к норме	–	+100	+97,8	+100	+97,8
СОЭ (мм/ч)	5,0 [3,0–6,0]	21,2 [16,8–27,6]	18,7 [16,8–20,6]	22,6 [17,5–27,8]	21,2 [16,8–27,6]
% к норме	–	+324	+274	+352	+324
Через 3 месяца лечения					
Общая антиоксидантная активность крови (ммоль/л)	2,1 [1,8–2,3]	1,6 [1,4–1,8]	1,9 [1,8–2,1]	2,1 [1,9–2,3]	2,0 [1,8–2,3]
% к норме	–	–23,8	–9,5	0	–4,8
Лейкоциты (×10 ⁹ /л)	4,7 [4,3–5,1]	8,9 [6,9–10,9]	8,5 [6,5–10,5]	7,6 [5,8–9,4]	5,9 [4,8–7,0]
% к норме	–	+89,4	+80,9	+61,7	+25,5
СОЭ (мм/ч)	4,6 [4,3–5,0]	21,2 [16,8–27,6]	22,2 [16,9–27,6]	13,7 [7,8–19,6]	18,7 [16,8–20,6]
% к норме	–	+360,9	+382,6	+197,8	+306,5

(табл. 2), что было ниже контрольных значений здоровых лиц на 19,0% и свидетельствовало о преобладании процессов прооксидации на фоне развития инфилтративных изменений в легочной ткани.

У больных туберкулезом также отмечался лейкоцитоз и значительное повышение скорости оседания эритроцитов относительно здоровых обследованных (в среднем показатели превосходили норму в 2 и 4,1 раза, соответственно), что свидетельствовало о высокой интенсивности воспалительных процессов. Признаки нарушения слуха отсутствовали во всех группах.

Через 3 месяца лечения показатель антиоксидантной активности крови несколько повысился у пациентов группы С (по сравнению с началом исследования от 1,5 до 1,6 ммоль/л, что составило +6,7%). Аналогичная тенденция наметилась в группе 1 (от 1,8 до 1,9 ммоль/л, что составило +5,6%). В среднем активность антиоксидантной системы организма на фоне химиотерапии была ниже, чем у здоровых лиц на 16,7%. Но в группах 2 и 3, получавших цитофлавин, способность подавлять свободно-радикальные процессы в организме оказалась практически на уровне нормальных значений.

На фоне комплексного лечения было отмечено снижение лейкоцитоза по сравнению с показателями до химиотерапии, при этом разница с нормой сократилась на 35,6% в среднем в исследуемых группах: на 10,6% (100 – 89,4%) в группе «С», на 16,9% – в группе 1 (97,8 – 80,9%), на 38,3% (100 – 61,7%) –

в группе 2 и на 72,3% (97,8 – 25,5%) – в группе 3 (с включением амикацина и цитофлавина). Показатель СОЭ по сравнению с контролем в группах 2 и 3 тоже снизился: на 155% (352,0 – 197%) и 18% (324 – 306%) соответственно (табл. 2).

Из всех пациентов в исследовании проявления отолитического вестибулопатического синдрома были обнаружены только в группе 1, получавшей амикацин в составе стандартной противотуберкулезной химиотерапии, у 4 (5%) пациентов из 20. В группе 3, получавшей амикацин+цитофлавин в составе стандартной противотуберкулезной химиотерапии, таких случаев не было.

Заключение

Согласно полученным данным, у пациентов с инфилтративным туберкулезом легких, получавших амикацин в схеме лечения, в 5% случаев развились симптомы сенсоневральной тугоухости. Одновременно у этих пациентов было выявлено снижение уровня антиоксидантной активности сыворотки/плазмы крови. Введение в схему лечения цитофлавина в профилактическом режиме полностью предотвращало развитие побочных отолитического и вестибулопатического синдромов. Результаты настоящего исследования показывают перспективу дальнейшего изучения возможности использования антиоксидантных препаратов, а именно – цитофлавина у пациентов с риском развития сенсоневральной тугоухости при необходимости приема ототоксичных антибиотиков.

Источник финансирования – государственное задание по науке № АААА-А18-118072590009-6, (номер государственного учета в НИР 121033100202-5) ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

The study was funded by State Research Assignment No. АААА-А18-118072590009-6, (NIR State Registration No. 121033100202-5) of Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Russian Ministry of Health, Russian Ministry of Health.

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Видаль. Справочник лекарственных средств. Электронный справочник. URL: https://www.vidal.ru/drugs/cytoflavin__9056
2. Даренская М. А., Колесникова Л. И., Колесников С. И. Свободно-радикальные реакции при социально значимых инфекционных заболеваниях: ВИЧ-инфекции, гепатитах, туберкулезе // Вестник РАМН. – 2020. – Т. 75. – № 3. – С. 196–203.
3. Екушева Е., Войтенков В. Б., Ризаханова О. А. Эффективность применения Цитофлавина в комплексной терапии пациентов с COVID-19// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 12. – С. 33–39.
4. Кунельская Н. Л., Левина Ю. В., Янюшкина Е. С., Огородников Д. С., Ларионова Э. В. Перспективы применения препарата Мексидол для лечения больных, страдающих нейросенсорной тугоухостью и цереброваскулярной недостаточностью // Вестник оториноларингологии. – 2019. – Т. 84, № 6. – С. 108–111. <https://doi.org/10.17116/otorino201984061108>
5. Лаврик С. Ю., Домитрак С. В., Шпрах В. В., Колесова Л. В. Роль комплексной метаболической терапии в процессе нейрореабилитации детей с сенсоневральной тугоухостью // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2013. – № 4. – С. 95–98.
6. Никитина О. А., Даренская М. А., Семёнова Н. В., Колесникова Л. И. Система антиоксидантной защиты: регуляция метаболических процессов, генетические детерминанты, методы определения // Сибирский научный медицинский журнал. – 2022. – Т. 42, № 3. – С. 4–17. <https://doi.org/10.18699/SSMJ20220301>
7. Солоха А. А., Ставицкая Н. В., Шварц Я. Ш., Склюев С. В., Турсунова Н. В. Современные методы профилактики ототоксичности аминогликозидов у больных туберкулезом легких // Туберкулез и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 3. – С. 87–93. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-87-93>
8. Шубникова Е. В., Вельц Н. Ю. Ототоксичность аминогликозидов: современные представления // Антибиотики и химиотерапия. – 2022. – Т. 67, № 11–12. – С. 79–90. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-79-90>
9. Butov D. O., Kuzhko M. M., Kalmykova I. M., Kuznetsova I. M., Butova T. S., Kalmykova I. M. Dynamics of oxidant-antioxidant system in patients with multi drug resistant tuberculosis receiving anti-mycobacterial therapy // J. Pulm. Respir. Med. – 2013. – № 3. P. 161.
10. Dalvi S. M, Patil V. W., Ramraje N. N., Phadtare J. M., Gujarathi S. U. Nitric oxide, carbonyl protein, lipid peroxidation and correlation between antioxidant vitamins in different categories of pulmonary and extra pulmonary tuberculosis // Malays J. Med. Sci. – 2013. – № 20. – P. 21–30.
11. Fraser A, Paul M., Attamna A., Leibovici L. Drugs for preventing tuberculosis in people at risk of multiple- drug-resistant pulmonary tuberculosis // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2006.
12. Golubovic S, Stankovic I., Ristic L., Cosic V., Dordevic I., Radovic M. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation products in patients with pulmonary tuberculosis // Med. Pregl. – 2010. – № 63. P. 450–453.
13. 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.
14. Palanisamy G. S., Kirk N. M., Ackart D. F., Shanley C. A., Orme I. M., Basaraba R. J. Evidence for oxidative stress and defective antioxidant response in guinea pigs with tuberculosis // PloS One. – 2011. – № 6. – P. 634–641.
15. Parchwani Deepak, Singh S. P., Digisha P. Total antioxidant status and lipid peroxides in patients with pulmonary tuberculosis // Nat. J. Comm. Med. – 2011. – № 2. – P. 225–228.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Солоха Ангелина Андреевна
Младший научный сотрудник
E-mail: angelinka_89@inbox.ru

REFERENCES

1. Vidal. *Spravochnik lekarstvennykh sredstv*. [Vidal Compendium of Medicinal Products]. Electronic Compendium. Available at: https://www.vidal.ru/drugs/cytoflavin__9056
2. Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I. Free radical reactions in socially significant infectious diseases: HIV infection, hepatitis, tuberculosis. *Vestnik RAMN*, 2020, vol. 75, no. 3, pp. 196–203. (In Russ.)
3. Ekusheva E., Voytenkov V.B., Rizakhanov O.A. The effectiveness of cytoflavin in comprehensive therapy of patients with COVID-19. *Journal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*, 2021, vol. 121, no. 12, pp. 33–39. (In Russ.)
4. Kunelskaya N.L., Levina Yu.V., Yanyushkina E.S., Ogorodnikov D.S., Lariionova E.V. Possibility of application Mexidol for the treatment of patients suffering from sensorineural hearing loss and cerebrovascular insufficiency. *Vestnik Otorinolaringologii*, 2019, vol. 84, no. 6, pp. 108–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201984061108>
5. Lavrik S.Yu., Domittrak S.V., Shprakh V.V., Kolesova L.V. The role of comprehensive metabolic therapy in neurorehabilitation of children with sensorineural hearing loss. *Tikhookeanskiy Meditsinskiy Journal*, 2013, no. 4, pp. 95–98. (In Russ.)
6. Nikitina O.A., Darenskaya M.A., Semyonova N.V., Kolesnikova L.I. Antioxidant defense system: regulation of metabolic processes, genetic determinants, methods of determination. *Sibirskiy Nauchnyy Meditsinskiy Journal*, 2022, vol. 42, no. 3, pp. 4–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.18699/SSMJ20220301>
7. Solokha A.A., Stavitskaya N.V., Schwartz 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.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-87-93>
8. Shubnikova E.V., Velts N.Yu. Ototoxicity of aminoglycosides, the modern concepts. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2022, vol. 67, no. 11–12, pp. 79–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-79-90>
9. Butov D.O., Kuzhko M.M., Kalmykova I.M., Kuznetsova I.M., Butova T.S., Kalmykova I.M. Dynamics of oxidant-antioxidant system in patients with multi drug resistant tuberculosis receiving anti-mycobacterial therapy. *J. Pulm. Respir. Med.*, 2013, no. 3, pp. 161.
10. Dalvi S.M, Patil V.W., Ramraje N.N., Phadtare J.M., Gujarathi S.U. Nitric oxide, carbonyl protein, lipid peroxidation and correlation between antioxidant vitamins in different categories of pulmonary and extra pulmonary tuberculosis. *Malays J. Med. Sci.*, 2013, no. 20, pp. 21–30.
11. Fraser A, Paul M., Attamna A., Leibovici L. Drugs for preventing tuberculosis in people at risk of multiple- drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006.
12. Golubovic S, Stankovic I., Ristic L., Cosic V., Dordevic I., Radovic M. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation products in patients with pulmonary tuberculosis. *Med. Pregl.*, 2010, no. 63, pp. 450–453.
13. 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, pp. 127218.
14. Palanisamy G.S., Kirk N.M., Ackart D.F., Shanley C.A., Orme I.M., Basaraba R.J. Evidence for oxidative stress and defective antioxidant response in guinea pigs with tuberculosis. *PloS One*, 2011, no. 6, pp. 634–641.
15. Parchwani Deepak, Singh S.P., Digisha P. Total antioxidant status and lipid peroxides in patients with pulmonary tuberculosis. *Nat. J. Comm. Med.*, 2011, no. 2, pp. 225–228.

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
Email: angelinka_89@inbox.ru

Турсунова Наталья Владимировна

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

Natalia V. Tursunova

Leading Researcher
Email: natalya-tursunova@mail.ru

Ставицкая Наталья Васильевна

Директор
E-mail: info@nsk-niit.ru

Natalia V. Stavitskaya

Director
Email: info@nsk-niit.ru

Шварц Яков Шмульевич

Заместитель директора по научной работе
E-mail: yshschwartz@mail.ru

Yakov Sh. Schwartz

Deputy Director for Research
Email: yshschwartz@mail.ru

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» МЗ РФ
190013, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat,
Nose and Speech, Russian Ministry of Health,
9, Bronnitskaya St., St. Petersburg, 190013

Воронов Алексей Владимирович

К.м.н., заместитель директора
по клинической работе
Тел.: +7 (812) 409-09-09

Aleksey V. Voronov

Candidate of Medical Sciences,
Deputy Director for Clinical Activities
Phone: +7 (812) 409-09-09

Поступила 31.07.2023

Submitted as of 31.07.2023