

Ототоксичность аминогликозидов: современные представления

*Е. В. ШУБНИКОВА, Н. Ю. ВЕЛЫЦ

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» МЗ РФ, Москва, Россия

Ototoxicity of Aminoglycosides: the Modern Concepts

*ELENA V. SHUBNIKOVA, NATALIYA YU. VELTS

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia

Резюме

Аминогликозиды являются антибактериальными средствами широкого спектра действия и используются при лечении инфекций мочевыводящих путей, туберкулёза, висцерального лейшманиоза, сепсиса у новорождённых и муковисцидоза. Однако применение аминогликозидов ограничено в связи с их ототоксичностью — риском развития серьёзных нежелательных реакций, в частности стойкой необратимой потери слуха и вестибулярных нарушений, связанных с гибелью волосковых клеток во внутреннем ухе. В обзоре проанализированы научные данные о возможных механизмах повреждающего действия аминогликозидов на волосковые клетки внутреннего уха. Описаны генетически обусловленные причины, способствующие проявлению ототоксических свойств препаратов этой группы. Обоснована необходимость проведения генетического скрининга на носительство мутаций m.1555A>G и m.1494C>T в гене *MT-RNR1* митохондриальной ДНК для минимизации риска развития нарушений со стороны органа слуха у пациентов, имеющих наследственную предрасположенность. Понимание механизмов ототоксичности аминогликозидов позволит найти пути для профилактики и коррекции потери слуха после их применения.

Ключевые слова: аминогликозиды; нежелательные реакции; ототоксичность; вестибулотоксичность; потеря слуха; волосковые клетки; апоптоз; митохондриальная ДНК; мутация m.1555A>G; мутация m.1494C>T

Для цитирования: Шубникова Е. В., Вельц Н. Ю. Ототоксичность аминогликозидов: современные представления. *Антибиотики и химиотерапия*. 2022; 67: 11–12: 79–90. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-79-90>.

Abstract

Aminoglycosides are broad-spectrum antibacterial agents used in the treatment of urinary tract infections, tuberculosis, visceral leishmaniasis, sepsis in newborns, as well as cystic fibrosis. However, the use of aminoglycosides is limited due to their ototoxicity — the risk of developing serious adverse reactions, in particular, persistent irreversible hearing loss and vestibular disorders associated with the death of hair cells in the inner ear. The review analyzes scientific data on the possible mechanisms of aminoglycosides' damaging effect on the hair cells of the inner ear. Genetically determined causes contributing to the manifestation of ototoxic properties of drugs of this group are described. The necessity of genetic screening for the carriage of mutations m.1555A>G and m.1494C>T in the *MT-RNR1* gene of mitochondrial DNA is substantiated in order to minimize the risk of hearing disorders in patients with hereditary predisposition. Understanding the mechanisms of ototoxicity of aminoglycosides will make it possible to find ways to prevent and correct hearing loss after their use.

Keywords: aminoglycosides; adverse drug reactions; ototoxicity; vestibulotoxicity; hearing loss; hair cells; apoptosis; mitochondrial DNA; mutation m.1555A>G; mutation m.1494C>T

For citation: Shubnikova E. V., Velts N. Yu. Ototoxicity of aminoglycosides: the modern concepts. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2022; 67: 11–12: 79–90. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-79-90>.

Введение

Более 600 классов лекарственных средств могут обладать ототоксическим действием [1]. Наиболее часто используемыми препаратами с хорошо изученной эффективностью в отношении различных заболеваний у взрослых и детей, применение которых ассоциировано с ототоксичностью, являются аминогликозиды, макролиды,

химиотерапевтические препараты на основе платины, петлевые диуретики и противомаларийные препараты [2, 3]. Ототоксическое действие препаратов связано с повреждением чувствительных клеток внутреннего уха и/или слухового нерва, характеризуется дисфункцией улитки или вестибулярного аппарата и проявляется шумом в ушах, потерей слуха, гиперacusией, полной потерей слуха [1, 2].

© Коллектив авторов, 2022

*Адрес для корреспонденции: Петровский б-р, д. 8, стр. 2, НЦЭСМП, г. Москва, Россия, 127051.
E-mail: shubnikovaev@expmed.ru

© Team of Authors, 2022

*Correspondence to: E-mail: shubnikovaev@expmed.ru

В тяжёлых случаях возникают нарушения в работе вестибулярного аппарата, такие как головокружение, нистагм и атаксия [1, 4].

Появление признаков нарушения слуха не всегда совпадает по времени с лечением тем или иным лекарственным препаратом. Симптомы могут развиваться быстро или постепенно, быть обратимыми или необратимыми. Часто наблюдается явление так называемой «отсроченности симптомов», при котором первые признаки глухоты появляются через отдалённое время после курса фармакотерапии [1, 4].

К факторам, способствующим проявлению ототоксичности, относятся: доза препарата, длительность терапии, скорость инфузии, сочетанное назначение с другими препаратами, имеющими ототоксический потенциал, сопутствующие заболевания и генетическая предрасположенность [1, 3, 4].

В настоящее время аминогликозиды являются наиболее широко применяемыми антибактериальными средствами во всем мире, главным образом из-за их низкой цены и эффективного антибактериального действия [5]. Аминогликозиды незаменимы при лечении пациентов с муковисцидозом, при инфекциях, вызванных бактериями с множественной лекарственной устойчивостью (включая инфекции мочевыводящих путей, туберкулёз, висцеральный лейшманиоз), опасных для жизни инфекциях у новорождённых, в том числе при сепсисе [6, 7]. Однако применение препаратов этой группы в широкой клинической практике ограничено в связи с возможностью развития серьёзных нежелательных реакций, связанных, в частности с ототоксическими свойствами аминогликозидов, клиническими проявлениями которых могут быть стойкая потеря слуха, шум в ушах и/или нарушения равновесия [8, 9].

Несмотря на то, что потеря слуха, вызванная применением аминогликозидов, не является опасным для жизни состоянием, она оказывает значительное влияние на качество жизни пациента, имеет серьёзные коммуникативные, образовательные и социальные последствия [10, 11]. Даже незначительная или лёгкая потеря слуха у детей может препятствовать формированию речи, когнитивному и социальному развитию, что в свою очередь может стать причиной плохой успеваемости и возникновению проблем в психосоциальном функционировании [7].

В обзоре представлены современные данные, описывающие возможные механизмы повреждающего действия аминогликозидов на волосковые клетки внутреннего уха. Рассмотрены основные генетические факторы, способствующие проявлению ототоксических свойств аминогликозидов.

Общая характеристика и механизм действия аминогликозидов

Группа аминогликозидов объединяет родственные по химическому строению, антимикробному спектру, фармакокинетическим свойствам, характеру вызываемых ими нежелательных реакций природные и полусинтетические антибактериальные средства олигосахаридной или псевдоолигосахаридной природы [12–14]. В настоящее время выделяют три поколения аминогликозидов: I поколение — стрептомицин, неомицин, канамицин и мономицин; II поколение — гентамицин, тобрамицин, сизомицин и нетилмицин; III поколение — амикацин, изепамицин [13, 15]. По степени убывания силы антимикробного действия аминогликозиды располагаются в следующем порядке: нетилмицин, сизомицин, гентамицин, тобрамицин, неомицин, канамицин, мономицин [13].

Аминогликозиды обладают широким спектром противомикробного действия, эффективны в отношении аэробной грамотрицательной флоры, в том числе представителей семейства *Enterobacteriaceae*, включая *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Enterobacter* spp. [15–17]. Препараты активны в отношении грамотрицательных бактерий других семейств — *Acinetobacter* spp., *Moraxella* spp., *Pseudomonas* spp. и др. [15–18]. Кроме того, аминогликозиды обладают эффективностью против *Yersinia pestis* и *Francisella tularensis* (возбудители чумы и туляремии, соответственно) [19]. Многие члены семейства *Mycobacterium* также чувствительны к аминогликозидам, включая *Mycobacterium tuberculosis*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* и *M. avium* [20]. Среди грамположительных бактерий к аминогликозидам чувствительны преимущественно грамположительные кокки — *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* [16–18]. Аминогликозиды не обладают активностью в отношении анаэробных бактерий, так как для поглощения препарата бактериальными клетками необходим активный транспорт электронов [21]. Также аминогликозиды не обладают активностью в отношении большинства *Burkholderia* spp. и *Stenotrophomonas* spp., *Streptococcus* spp. и *Enterococcus* spp. [22, 23].

Аминогликозиды применяют в качестве монотерапии и в сочетании с другими антибактериальными средствами для лечения тяжёлых системных инфекций, вызываемых преимущественно грамотрицательными возбудителями (сепсис, септический эндокардит, остеомиелит, тяжёлые инфекции кожи и мягких тканей, инфекции дыхательных путей), а также для профилактики и лечения послеоперационных осложнений [6, 7, 24].

Аминогликозиды обладают бактерицидной активностью, механизм их действия связан с необра-

тимым угнетением синтеза белка на уровне рибосом у чувствительных к ним микроорганизмов. Как поликатионные молекулы аминогликозиды нацелены на отрицательно заряженные нуклеиновые кислоты бактериальных клеток [13, 14]. В процессе трансляции при участии рибосом, матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК), транспортной рибонуклеиновой кислоты (тРНК), аминокислот и набора белковых факторов генетическая информация, закодированная в последовательности нуклеотидов, преобразуется рибосомой в аминокислотную последовательность белка.

Рибосома состоит из двух субъединиц — большой 50S и малой 30S. На малой субъединице располагается А-сайт, являющийся декодирующим сайтом рибосомы, в котором происходит кодон-антикодонное узнавание, непосредственное взаимодействие кодона с антикодоном и стабилизация данного конъюгата. На большой 50S субъединице находится пептидил-трансферазный центр, где пептид переносится на аминокислоту, а также рибосомный туннель, через который синтезируемый пептид покидает рибосому [25]. После проникновения в бактериальную клетку аминогликозиды связываются со специфическими белками-рецепторами А-сайта на малой 30S субъединице рибосом бактерий, которая состоит из 21 белка и одной молекулы 16S рРНК (рибосомной РНК).

Точность трансляции зависит от первичного взаимодействия между кодоном мРНК и антикодоном тРНК, а также последующей правильности считывания генетической информации [13, 14, 26, 27]. Аминогликозиды имеют разную специфичность для участков А-сайта, но всегда при взаимодействии молекулы аминогликозида с А-сайтом происходит изменение его конформации. Комплекс аминогликозид/А-сайт распознается как правильный комплекс кодон/антикодон, что приводит к ошибке при считывании генетической информации (трансляции), прекращению удлинения пептида за счёт ингибирования транслокации тРНК из А-сайта в сайт Р и нарушению подвижности рибосомальной субъединицы. В результате синтезируются неполноценные полипептиды, повреждается структура цитоплазматической мембраны, что приводит к нарушению важных функций, поддерживающих жизнеспособность клетки, и клетка погибает [26, 27].

Нежелательные реакции, связанные с применением аминогликозидов

Аминогликозиды являются довольно токсичными соединениями и имеют узкий терапевтический диапазон, поэтому их следует назначать при тяжёлых заболеваниях и только в тех случаях, когда менее токсичные препараты оказываются

неэффективными или противопоказаны по какому-либо причинам [28].

Основными нежелательными реакциями при применении аминогликозидов являются клинические проявления ототоксичности (кохлеарной и вестибулярной) и нефротоксичности. Реже встречаются развитие нервно-мышечной блокады, связанной с нейротоксичностью препаратов, и реакции гиперчувствительности [24, 28, 29].

Нефротоксичность и ототоксичность аминогликозидов обусловлены тем, что препараты этой группы могут накапливаться в высоких концентрациях, соответственно, в корковом веществе почек, а также в эндолимфе и перилимфе внутреннего уха [28–30]. Нефротоксические и ототоксические эффекты аминогликозидов чаще проявляются у детей и пожилых пациентов при исходно нарушенной функции почек и слуха. Однако развитие нарушений функции почек у детей до 3 месяца жизни менее вероятно, чем у взрослых, так как механизм захвата аминогликозида щеточной каемкой эпителия почек у детей ещё недостаточно развит [31].

Согласно данным ряда исследований, частота нарушения функции почек после терапии аминогликозидами составляет 5–25% [32, 33]. Нарушения функции почек, как правило, имеют обратимый характер, и их можно контролировать с помощью гидратационной терапии, нормальное функционирование почек у пациентов восстанавливается после прекращения лечения аминогликозидами [28].

Известно, что повреждение органа слуха (кохлеотоксичность) развивается у 7–90% пациентов, получавших аминогликозиды. По данным Американской ассоциации речи, языка и слуха (American Speech-Language-Hearing Association, ASHA) фактическая частота кохлеотоксичности, связанной с применением аминогликозидов, остаётся неизвестной из-за различий в дизайне и методах исследований [8, 9].

Ототоксичность чаще всего носит необратимый характер [28, 33]. Ототоксические эффекты аминогликозидов клинически проявляются как необратимая двусторонняя сенсоневральная потеря слуха, начинающаяся с высоких частот (кохлеотоксичность), или как любая комбинация головокружения, тошноты, рвоты, нистагма и атаксии (вестибулотоксичность) [3, 34]. Потенциальная тяжесть слухового и вестибулярного дефицита зависит от конкретного используемого аминогликозида, некоторые препараты могут обладать как вестибулотоксическим, так и кохлеотоксическим действием. Например, неомицин является наиболее токсичным, затем в порядке убывания токсичности следуют гентамицин, канамицин и тобрамицин. Вместе с тем амикацин и нетилмицин являются наименее токсичными.

Амикацин, неомицин, канамицин и дигидрострептомицин оказывают более выраженное кохлеотоксическое действие, в то время как гентамицин и стрептомицин — более выраженное вестибулотоксическое действие при минимальном влиянии на слух [3, 34, 35].

В исследованиях *in vitro* и на животных было показано, что риск отоксичности аминогликозидов, как правило, возрастает с увеличением дозы, частоты введения и продолжительности лечения. Однако степень ототоксического повреждения *in vivo*, по-видимому, не коррелирует с концентрацией препарата в тканях-мишенях. Данные систематического обзора 48 клинических исследований не показали статистически значимой зависимости между частотой развития потери слуха при применении высоких доз гентамицина, тобрамицина и амикацина [34, 36–38]. Кроме того установлено, что аминогликозиды медленно выводятся из жидкостей внутреннего уха. Так, после введения однократной дозы период полувыведения препарата составил от 10 до 13 дней, а после введения нескольких доз — увеличился до 30 дней. Это следует учитывать в случае, когда после терапии аминогликозидами необходимо назначение других препаратов, обладающих ототоксическим действием [39]. Аминогликозиды хорошо поглощаются клетками тканей человека. Большинство клеток быстро их выводят из цитоплазмы, за исключением волосковых клеток внутреннего уха и клеток проксимальных канальцев почек, в которых препараты сохраняются в течение длительного периода времени [30]. Высокая скорость накопления аминогликозидов и низкая скорость выведения, повышенный метаболизм в волосковых клетках и клетках проксимальных канальцев почек способствуют высокой чувствительности органов-мишеней к этим препаратам [40].

Механизмы нарушения слуха, вызванного аминогликозидами

На сегодняшний день биохимические и молекулярные механизмы, с помощью которых аминогликозиды повреждают внутреннее ухо, до конца не изучены. Известно, что при системном применении аминогликозиды попадают в кровоток, затем через гемато-лабиринтный барьер проникают во внутреннее ухо. При местном применении препараты проходят через гемато-лабиринтный барьер в среднее ухо, далее через круглое окно — во внутреннее ухо [41, 42]. По мнению некоторых исследователей, причиной нарушения слуха, вызванного аминогликозидами, является повреждение и гибель сенсорных волосковых клеток или несенсорных клеток с гомеостатическими функциями во внутреннем ухе, которые напрямую модулируют функцию волосковых клеток [3, 43].

Сенсорные волосковые клетки представляют собой механорецепторы, расположенные в улитке, вестибулярных органах, которые выполняют функции слуха и равновесия. Механорецепторы усиливают и преобразуют входящие механические сигналы, полученные из звуков (вибрация) в электрические сигналы, которые затем обрабатываются в центральной нервной системе (ЦНС). В процессе механо-электрической трансдукции происходит отклонение стереоцилий волосковых клеток, которое вызывает открытие ионных каналов, что стимулирует каскад клеточных реакций, приводящих к активации слуховых нейронов, передающих информацию в ЦНС [43–45]. В улитке сенсорные волосковые клетки расположены тонотопически так, что высокочастотные звуки стимулируют клетки в базальной области, а низкочастотные — в апикальной. Нарушение слуха обычно начинается с высоких частот и сопровождается потерей волосковых клеток в базальной области улитки. Продолжительное применение аминогликозидов приводит к прогрессированию потери слуха в диапазоне средних и низких частот с соответствующей утратой волосковых клеток в апикальной области улитки (внутренние волосковые клетки) [43]. Поврежденные волосковые клетки подвергаются фагоцитозу соседними поддерживающими клетками и резидентными макрофагами [46]. В отличие от водных позвоночных и птиц, у млекопитающих волосковые клетки не регенерируют, поэтому потеря слуха у человека является необратимой [45, 47].

Исследования показали, что аминогликозиды проникают в волосковые клетки улитки через апикальные мембраны с помощью каналов механо-электрической трансдукции (mechanoelectrical transducer, MET), а также посредством эндоцитоза [42, 45, 48]. Каналы MET волосковых клеток представляют собой большие неселективные катионные каналы, состоящие из двух трансмембранных белковых субъединиц, каждая из которых имеет пору с относительно высокой проницаемостью, но низкой проводимостью для ионов Ca^{2+} . Каналы MET управляются движением стереоцилий, открываются и закрываются в ответ на звук или ускорение, и их работу контролируют такие белки, как протокадгерин 15, кадгерин 23 и элементы кончиковых связей, которые механически закрывают канал [48, 49].

Поликатионные аминогликозиды являются проникающими блокаторами MET каналов, так как способны конкурировать с ионами Ca^{2+} за связывание внутри поры канала. Попав внутрь волосковых клеток, аминогликозиды не могут выйти через каналы MET, поскольку каналы однонаправленные, и внутриклеточная сторона канала лишена вестибуля и имеет высокий энергетический

барьер для повторного входа из цитозоля [48, 49]. Проводимость MET каналов модулируется внеклеточными ионами Ca^{2+} и снижается блокаторами каналов, такими как амилорид, курар или бензамин. Блокаторы каналов также могут снижать поглощение аминогликозидов волосковыми клетками, повышая их выживаемость [40, 48]. В дополнение к MET каналам кандидатами в каналы трансдукции являются некоторые члены семейства ионных каналов с транзитным рецепторным потенциалом (transient receptor potential, TRP), которые демонстрируют неселективную проницаемость для катионов и малых органических молекул, включая гентамицин [48, 50].

После попадания в волосковую клетку аминогликозиды быстро заполняют цитоплазму и, как катионные молекулы, притягиваются к отрицательно заряженным молекулам ДНК, РНК, фосфолипидов, а также к катионным участкам связывания в белках, запуская ряд механизмов цитотоксичности [40, 48, 51]. Более того, аминогликозиды накапливаются в митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР) [40, 52].

Митохондрия — двухмембранная органелла, которая содержит собственную ДНК (мтДНК) и аппарат трансляции (митохондриальные рибосомы или миторибосомы). Митохондрии в клетке отвечают за выработку аденозинтрифосфата (АТФ), обеспечивая организм энергией для выживания, а также за регуляцию апоптоза и производство активных форм кислорода (АФК) [52, 53]. АФК регулярно образуются в клетке как побочный продукт клеточного метаболизма. Обычно клетка защищает себя от летального накопления АФК с помощью антиоксидантных систем, таких как восстановленный глутатион (GSH), супероксиддисмутазы и каталаза [54, 55]. Такая внутренняя система защиты способна до некоторой степени нейтрализовать АФК, однако когда образование АФК превышает способность этих внутренних защитных и репарационных систем, клетка подвергается апоптотической гибели [55, 56]. При нормальных метаболических процессах в митохондриях клеток млекопитающих не полностью восстанавливается 1–4% кислорода, что приводит к выработке таких АФК, как гидроксильные радикалы, супероксид-анионы, пероксид водорода и синглетный кислород [56].

Известно, что митохондриальные рибосомы человека имеют структурное сходство с бактериальными рибосомами [57]. При взаимодействии аминогликозидов с митохондриальной 12S рибосомной субъединицей человека происходит неточная трансляция и, как следствие, неправильный синтез митохондриальных белков, что приводит к нарушению работы цепи переноса электронов, повышенному накоплению свободных радикалов и АФК. В частности, ами-

ногликозиды ингибируют синтез фермента аконитазы, нарушая работу дыхательной цепи переноса электронов, что приводит к накоплению катионов железа [38, 48, 57, 58].

Аминогликозиды способны взаимодействовать с катионами железа, формируя комплекс аминогликозид-железо, в результате чего усиливают катализируемое железом окисление и, таким образом, способствуют увеличению продукции АФК или свободных радикалов по реакции Фентона: $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{HO}^\bullet + \text{HO}^-$. Комплекс $\text{Fe}^{2+/3+}$ -аминогликозид образует тройной комплекс с арахидоновой кислотой (незаменимой жирной кислотой, присутствующей в клеточных мембранах), которая окисляется до пероксидов липидов. Накопление токсических уровней АФК в волосковых клетках улитки активирует N-концевую киназу c-Jun (c-Jun-NH-terminal kinase, JNK), увеличивает проницаемость митохондриальной мембраны, вызывает высвобождение цитохрома С и АФК из митохондрий, приводя к активации каспаз, нуклеаз и запуску различных путей апоптоза (запрограммированной гибели клеток) [38, 58, 59]. Посредством перекисного окисления липидов АФК могут влиять на текучесть и проницаемость мембран, а также на белки и нуклеиновые кислоты, нарушая активность ферментов, ионных каналов и рецепторов [38, 58, 59].

Кроме того, полагают, что комплексы железа с аминогликозидом вызывают мутации в митохондриальной РНК, которые ведут к нарушению синтеза белка, снижению синтеза АТФ и к повышенному образованию АФК, ещё больше усугубляя мутационные процессы в мтДНК и запуская апоптотическую гибель клеток [60].

Апоптоз — сложный, генетически регулируемый процесс, приводящий к быстрому и эффективному удалению повреждённых клеток (после повреждения ДНК или во время онтогенеза), осуществляется семейством протеаз, известных как каспазы или цистеинил-аспартат-специфические протеазы (*англ.* caspase, cysteine-dependent aspartate-directed protease) [61, 62]. Каспазы находятся в клетке в виде неактивных зимогенов и активируются путём протеолитического расщепления. Каспазы классифицируют на вышестоящие и нижестоящие члены семейства, которые в норме неактивны из-за связывания с ингибиторами белков апоптоза (inhibitors of apoptosis proteins, IAPs) [61, 63]. Вышестоящие каспазы активируются проапоптотическими сигналами, такими как цитохром С, антиапоптотические белки Bcl-2, семейство фактора некроза опухоли (TNF) и ядерный фактор каппа В (NF- κ B) [58, 63]. Нижестоящие каспазы активируются вышестоящими каспазами [58, 63].

Выделяют два пути апоптоза: внешний — осуществляется через поверхностные рецепторы

клеточной гибели, и внутренний — через цепь митохондриальных реакций [61, 63]. Внешний путь начинается с взаимодействия рецепторов, воспринимающих сигнал апоптоза (рецепторов смерти), включая семейство фактора некроза опухолей 1 типа (TNFR1, Tumor necrosis factor receptor 1, рецептор), с апоптоз-индуцирующими лигандами Fas (CD95), FasL, TRAIL, CD40L, CD27L, OX30L, DR4 (TRAIL-R1), DR5 (TRAIL-R2)). После стимуляции рецепторы смерти активируют каспазы. Прототипом рецепторов смерти является рецептор FAS (CD95/APO-1), который активирует каспазу-8. Каспаза-8, в свою очередь, инициирует каскад, включающий активацию каспазы-3, каспазы-6 и каспазы-7, которые в конечном итоге вызывают клеточную дегенерацию [63].

Основным путём апоптоза, который инициируют аминокислоты, является внутренний путь. Этот путь запускается нерецепторными стимулами, такими как депривация цитокинов, повреждение ДНК и цитотоксический стресс. Характерным для внутреннего пути апоптоза является пермеабиллизация (повышение проницаемости) внешней митохондриальной мембраны, которая приводит к утечке проапоптотических факторов из межмембранного пространства митохондрий в цитоплазму [63]. Наружная мембрана митохондрий в физиологических условиях проницаема для молекул массой до 5 кДа, однако во время пермеабиллизации внешней мембраны митохондрии образуются поры, которые пропускают белки массой более 100 кДа [63, 64].

Поры обеспечивают выход белков межмембранного пространства, таких как цитохром С и вторичный митохондриальный активатор каспаз Smac/DIABLO. Smac/DIABLO нейтрализует ингибирование каспаз, вызванное семейством белков — ингибиторов апоптоза (IAP), в частности XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis). Цитохром С, попадая в цитоплазму, взаимодействует с фактором активации апоптотической протеазы 1 (apoptotic protease activating factor 1, APAF-1), запуская сборку апоптосомы, которая активирует каспазу-9. Активная каспаза-9, в свою очередь, расщепляет каспазу-3 и каспазу-7, что приводит к гибели клетки. Целостность митохондриальной мембраны и внутренний путь апоптоза регулируются белками семейства B-Cell Lymphoma-2 (Bcl-2) [63]. Белки из семейства Bcl-2 функционируют как контрольные точки для сигналов, запускающих процессы клеточной смерти и выживания в митохондриях. Эти белки подразделяются на антиапоптотические (Bcl-2 и Bcl-XL) и проапоптотические (Bax, Bak, Bcl-Xs, Bid, Bad и Bim). Антиапоптотические белки способны связываться с проапоптотическими белками, тем самым нейтрализуя проапоптотический сигнал. Баланс между антиапоптотическими и проапоптотическими белками играет решающее

значение для жизнедеятельности клетки. При смещении баланса в сторону проапоптоза, проапоптотические члены семейства Bcl-2, такие как Bax и Bid, перемещаются из цитоплазмы в митохондрии. При этом проницаемость митохондриальной мембраны увеличивается, что приводит к образованию АФК, утечке цитохрома С из митохондрий в цитоплазму, активации каспазы-9, каспазы-3 и запуску апоптоза [38, 58, 65, 66].

Другой группой медиаторов апоптоза в волосковых клетках являются стресс-активируемые протеинкиназы, а именно митоген-активируемые протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase, MAP). Особой группой MAP-киназ являются N-концевые киназы c-jun, которые расположены в цитоплазме, и их активность регулируется путём фосфорилирования при участии c-Jun-взаимодействующего белка-1 (JIP-1). Активированная JNK, в свою очередь, фосфорилирует факторы транскрипции c-Jun, c-Fos, ELK-1, фактор транскрипции 2 (ATF-2) в ядре клетки и Bcl-2 в митохондриях, это способствует их активации. Активация сигнального пути JNK предшествует высвобождению цитохрома С из митохондрий, который затем активирует каспазы [67, 68].

Кроме того, аминокислоты путём эндоцитоза попадают в ЭПР и в лизосомы, вызывая разрыв последних или высвобождение лизосомальных катепсинов, которые инициируют некроз клетки [69]. В просвете ЭПР аминокислоты связываются с трансмембранным якорным белком CLIMP-63, соединяющим ЭПР с цитоскелетом, индуцируя его олигомеризацию и активацию белков 14-3-3, приводя к передаче сигналов запускающих митохондриальный путь апоптоза и/или к активации JNK и транслокации c-Jun в ядро [69]. Белки семейства 14-3-3 участвуют как в про-, так и в антиапоптотических механизмах, которые включают p53, ген-супрессор опухоли, и связывание белков 14-3-3 с белком MDMX, негативным регулятором p53. Таким образом, связывание аминокислот с CLIMP-63 может способствовать p53-зависимому апоптозу, который запускается посредством ингибирования белком 14-3-3 белка MDMX [69, 70].

Аминокислоты способны связываться с цитозольными белками, в частности, с калретикулином (CRT) [71]. ЭПР играет критическую роль в синтезе и сопровождении ассоциированных с мембраной и секретируемых белков. Мембрана также является важным местом хранения и высвобождения ионов кальция. Кальретикулин представляет собой кальций-связывающий резидентный белок (лектиноподобный шаперон), экспрессируется в ЭПР и участвует в сворачивании и сборке вновь синтезированных гликопротеинов (шаперонирование), а также в регуляции внутриклеточного гомеостаза Ca^{2+} [72]. Высокий

уровень экспрессии кальретикулина наблюдается в маргинальных клетках улитки и стереоцилиях волосковых клеток. Кальретикулин связывается с ионами кальция и аминокликозидами в одном и том же месте. Существует вероятность, что связывание аминокликозидов с кальретикулином может нарушать активность шаперона, гомеостатическую буферизацию кальция или регуляцию активности кальретикулина в волосковых клетках, запуская цитотоксические механизмы [71].

Аминокликозиды также влияют на регуляцию внутриклеточных запасов ионов кальция, способствуя токсическому переносу Ca^{2+} из ЭПР в митохондрии через рецепторы инозитол-1,4,5-трифосфата (IP3), что в свою очередь повышает уровень митохондриального Ca^{2+} . Высокий уровень Ca^{2+} приводит к усилению окислительных процессов в митохондриях, увеличению АФК в цитоплазме перед гибелью клеток [73].

Важную роль в ототоксичности, индуцированной аминокликозидами, отводят эксайтотоксичности. Полагают, что аминокликозиды вызывают эксайтотоксичность в волосковых клетках путём усиления функции рецептора NMDA в результате их взаимодействия с полиамин-модулирующим сайтом, тем самым имитируя положительные модулирующие действия эндогенных полиаминов. Рецепторы NMDA являются одним из видов глутаматных рецепторов, связанных с кальциевыми каналами клеточных мембран, расположены в синаптическом участке между волосковыми клетками улитки и радикальными дендритами афферентных клеток спирального ганглия.

Аминокликозиды имитируют эффекты полиаминов на рецепторы NMDA [74]. Чрезмерная стимуляция рецепторов NMDA увеличивает образование оксида азота (NO), что приводит к окислительному стрессу в волосковых клетках. Кроме того, в ряде исследований показано, что при лечении гентамицином может повышаться экспрессия nNOS и iNOS, которая вызывает повреждение волосковых клеток [75]. Более того, аминокликозиды способствуют повышенному поступлению ионов кальция через канал, связанный с рецептором NMDA, что приводит к дегенерации волосковых клеток и волокон улиткового нерва.

Отметим, что приток кальция через канал, связанный с рецептором NMDA может индуцировать немедленную транскрипцию ранних генов посредством митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК)-зависимых механизмов. Субстраты ERK и JNK подсемейств МАРК, c-Fos и c-Jun образуют комплексы с факторами транскрипции AP-1 [66, 76]. Важно, что антагонисты рецепторов NMDA могут предупреждать ототоксичность, связанную с применением аминокликозидами, и предотвратить потерю слуха [77].

Существенную роль в развитии апоптоза, индуцированного аминокликозидами, отводят активации кальций-зависимым протеазам — кальпаинам и NF- $\kappa\beta$. Кальпаин относится к семейству цитозольных кальций-активируемых цистеиновых протеаз. Функции кальпаина связаны с фрагментацией ряда внутриклеточных белков, в том числе белков цитоскелета и примембранных белков. Доказано участие кальпаина в процессах дегенерации нейронов и в апоптозе. Действие кальпаина в большинстве случаев необратимо, и это, вероятно, является одной из причин опасности длительного повышения внутриклеточного уровня кальция. В естественных условиях активность кальпаина жёстко контролируется системой ингибиторов. Так, воздействие неомицина на кохлеарные культуры мышей приводит к фрагментации апоптотической ДНК, которую можно предотвратить с помощью ингибитора кальпаина [78]. Ингибирование NF- $\kappa\beta$ в кохлеарных эксплантатах крыс после воздействия гентамицина изменяет соотношение активированных и не активированных проапоптотических факторов, таких как c-Jun и p38, а также антиапоптотических факторов, в частности akt [79, 80].

Таким образом, апоптотическая гибель волосковых клеток под воздействием аминокликозидов носит сложный и многогранный характер. Упрощённый вариант каскада гибели волосковых клеток выглядит следующим образом: АФК, стресс-киназы, протеазы семейства каспаз активируются и опосредуют дегенерацию волосковых клеток, тогда как избыточная экспрессия Bcl-2 защищает каспаз от активации и потери волосковых клеток. Аминокликозиды повреждают митохондрии, способствуют повышенному образованию АФК и активации стресс-киназ. Как АФК, так и стресс-киназы вызывают гибель клеток напрямую, а также усиливают повреждения митохондрий. Баланс между проапоптотическими и антиапоптотическими членами семейства белков Bcl-2 обеспечивает целостность митохондрий. Утечка цитохрома C из повреждённых митохондрий приводит к активации каспазы-9, которая, в свою очередь, активирует каспазу-3 для запуска системы апоптотической гибели клеток.

Важно отметить, что 17–33% пациентов имеют генетическую предрасположенность к проявлению ототоксичных свойств аминокликозидов. Данные ряда исследований показали, что повышенный риск развития потери слуха после применения аминокликозидов часто встречается у членов одной семьи и наследуется по материнской линии [81].

Наиболее распространённой мутацией, ассоциированной с развитием потери слуха после применения аминокликозидов, является мутация m.1555A>G в митохондриальной ДНК (мтДНК), её

частота составляет 0,2% в общей популяции. Митохондриальная мутация m.1555A>G связана с высокой частотой развития необратимой потери слуха в семьях, где у матерей наблюдалась глухота [3, 82–85]. Согласно исследованиям, проведённым в Китае, эта мутация встречается у 33–59% пациентов с нарушениями слуха после применения аминогликозидов [83]. Кроме того установлено, что у лиц, имеющих генетическую предрасположенность, применение аминогликозидов в течение короткого промежутка времени в дозах, находящихся в пределах терапевтического диапазона, приводит к глубокой и необратимой потере слуха [82, 83, 86]. Выявлена корреляция между степенью потери слуха и возрастом пациента, принимающего аминогликозиды: приём препаратов в возрасте до 10 лет, как правило, вызывал тяжёлые или глубокие нарушения (потерю) слуха [60]. В 1957 г. был описан случай развития постстрептомициновой потери слуха у двух членов одной японской семьи, а в 1991 г. изучена склонность к нарушению слуха после применения аминогликозидов у членов 36 китайских семей [87]. Это явление связали с наследуемым дефектом в мтДНК [88].

Молекула мтДНК представляет собой двухцепочечную кольцевую структуру общей длиной 16569 пар азотистых оснований, содержит 37 генов (22 тРНК, 13 мРНК, 2 рРНК) и составляет около 0,5% всей ДНК в ядерной соматической клетке. 13 генов кодируют митохондриальные белки, участвующие в образовании комплекса дыхательной цепи OXPHOS, а в промежутках между ними находятся 22 гена тРНК и 2 гена рРНК (ген для 12S и ген для 16S рРНК субъединиц). Субъединицы 16S рРНК и 12S рРНК необходимы для трансляции мРНК в митохондриальные белки [89]. Субъединица 12S рРНК кодируется геном MT-RNR1 и является митохондриальным гомологом прокариотической субъединицы 16S рРНК бактерий [57, 90]. В отличие от ядерной ДНК, для мтДНК характерны отсутствие интронов, высокая скорость мутирования, отсутствие рекомбинации, полиплоидная структура, гетероплазмия (как соматическая, так и наследственная) и цитоплазматическая наследуемость. Отсутствие гистонов и эффективной системы репарации делает мтДНК более уязвимой к воздействию АФК, образующихся в процессе окислительного фосфорилирования [91].

Частота возникновения мутаций, вызывающих потерю слуха, была изучена в различных популяциях [92–95]. Мутация A1555G, характеризующаяся заменой азотистого основания А на G в положении 1555 гена MT-RNR1 — первая описанная в 1993 г. мутация в мтДНК, которая являлась причиной потери слуха, вызванной приёмом аминогликозидов, во многих семьях по всему миру, а

также в единичных случаях независимо от расовой принадлежности пациентов [81, 96].

По данным различных исследователей, частота мутации A1555G составила 17% в 2 группах представителей европеоидной расы, проживающих в США и Испании, 17,6% (вариативность от 0 до 47,8%) в 69 китайских этнических группах, 33% в 2 японских национальных группах, 54,1% в 19 испанских этносах, 65,4% в большой арабо-израильской семье [90]. Другая мутация C1494T в гене MT-RNR1 встречается намного реже. Впервые данная мутация была описана в 2004 г., в настоящее время частота в китайской этнической группе составляет 0,18%, также описаны единичные мутации в испанской популяции [60, 81, 97]. Ещё одна мутация T1095C в гене MT-RNR1, была выявлена у пациентов с потерей слуха в Италии и Китае [98]. Анализ последовательности всего митохондриального генома в китайской популяции также позволил выявить ещё более редкие мутации мтДНК, появление которых может быть связано с потерей слуха, индуцированной аминогликозидами: A745G, C792T, A801G, A839G, A856G, A1027G, C1192T, C1192A, C1310T, A1331G, A374G, T1452C, C1537T [90].

Некоторые варианты гена MT-RNR1 митохондриальной 12S рРНК, в частности мутации m.1494C>T, m.1555A>G, расположенные в высококонсервативной области А-сайта, приводят к появлению новых пар оснований между 1555A-1494T или 1494C-1555G посредством добавления терминальной пары оснований на конце стержневой петли, изменения конформации и повышения сходства этой области митохондриальной рибосомы с участком C1409–G1491 гена 16S рРНК, тем самым увеличивая аффинность связывания с аминогликозидами. Поскольку молекула бактериальной 16S рРНК является основной мишенью действия для аминогликозидов, то мутации m.1494C>T, m.1555A>G в гене MT-RNR1 служат причиной повышенного риска развития ототоксических эффектов у пациентов, являющихся носителями этих мутаций [57, 99–101]. Кроме того, после связывания с рибосомами для аминогликозидов характерен длительный период полураспада в волосковых клетках внутреннего уха, до нескольких месяцев, что ещё больше увеличивает риск развития ототоксичности [60, 85, 90, 96].

У человека мтДНК наследуется по материнской линии. В яйцеклетке содержится значительно большее число копий мтДНК, чем в сперматозоиде. Митохондрии сперматозоидов помечены убиквитином, что способствует их разрушению в зиготе, однако деградация мтДНК в них происходит ещё до разрушения митохондрий. Таким образом, возможность наследования мутаций в мтДНК уменьшается [91].

В 2021 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) и Регуляторное агентство Великобритании по контролю лекарственных средств и изделий медицинского назначения (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) приняли решение о дополнении инструкции по медицинскому применению аминогликозидов (гентамицин, амикацин, тобрамицин, неомицин) информацией о повышенном риске развития потери слуха у пациентов с мутацией m.1555A>G даже при применении препаратов в дозах, указанных в инструкциях по медицинскому применению [84, 102]. При решении вопроса о лечении аминогликозидами пациентам с подозрением на мутации в мтДНК следует рассмотреть альтернативные варианты лечения [84, 102]. Рекомендовано проводить генетическое тестирование тех пациентов, которым требуется проведение повторной или длительной терапии аминогликозидами [84, 101].

В инструкциях по медицинскому применению аминогликозидов, зарегистрированных в России, указан риск возникновения нарушений, ассоциированных с ототоксичностью препаратов, в частности, необратимая двухсторонняя потеря слуха, однако отсутствуют предупреждение о повышенном риске развития ототоксических эффектов у пациентов с мутациями мтДНК и меры профилактики данного риска [103].

Заключение

Результаты проведённого анализа показали, что частота повреждения органа слуха при применении аминогликозидов варьирует в широких пределах (7–90%). Механизмы повреждающего действия аминогликозидов на волосковые клетки внутреннего уха сложны и разнообразны. Продemonстрировано, что повышенная восприимчивость пациентов к ототоксическим препаратам может быть связана с мутациями m.1555A>G или 1494C>T в гене *MT-RNR1* митохондриальной 12S рРНК.

Для повышения безопасности применения аминогликозидов на индивидуальном уровне целесообразно оценивать наследственность и про-

водить молекулярно-генетическое тестирование пациентов на носительство мутаций m.1555A>G или m.1494C>T в гене *MT-RNR1* мтДНК, в первую очередь — у новорождённых, пациентов с лейкемией, муковисцидозом. При положительном результате скрининга гена *MT-RNR1* на мутацию m.1555A>G или m.1494C>T необходимо рассмотреть возможность назначения других антибактериальных препаратов. Раннее выявление генетически обусловленных причин, способствующих проявлению ототоксических свойств аминогликозидов, позволит избежать применения этих препаратов у пациентов с наследственной предрасположенностью и предотвратить развитие необратимой потери слуха.

Дальнейшее изучение молекулярных механизмов ототоксичности, вызванной аминогликозидами, поможет разработать индивидуальные подходы к профилактике и реабилитации, минимизировать риск потери слуха при применении препаратов этой группы.

Дополнительная информация

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учёта НИР 121021800098-4).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00001-22-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Шубникова Е. В. — идея, концепция и дизайн исследования, сбор, анализ и систематизация данных литературы, интерпретация результатов, формулировка выводов, написание и редактирование текста рукописи; Вельц Н. Ю. — написание части раздела «Механизмы нарушения слуха, вызванного аминогликозидами», а именно описание частоты встречаемости мутаций в митохондриальной ДНК, работа с источниками литературы.

Литература/References

1. Ganesan P, Schmiedge J, Manchaiah V, Swapna S, Dhandayutham S, Kothandaraman P. Ototoxicity: A Challenge in Diagnosis and Treatment. *Journal of Audiology and Otology*. 2018; 22 (2): 59–68. doi: 10.7874/jao.2017.00360.
2. Arslan E, Orzan E, Santarelli R. Global Problem of Drug-Induced Hearing Loss. *Ann N Y Acad Sci*. 1999; 884 (1): 1–14. doi: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb00277.x.
3. Lanvers-Kaminsky C, Ciarimboli G. Pharmacogenetics of drug-induced ototoxicity caused by aminoglycosides and cisplatin. *Pharmacogenomics*. 2017; 18 (18): 1683–1695. doi: 10.2217/pgs-2017-0125.
4. Cianfrone G, Pentangelo D, Cianfrone F et al. Pharmacological drugs inducing ototoxicity, vestibular symptoms and tinnitus: a reasoned and updated guide. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011; 15 (6): 601–636.

5. Grohskopf L, Huskins W, Sinkowitz-Cochran R, Levine G, Goldmann D, Jarvis W. Use of Antimicrobial Agents in United States Neonatal and Pediatric Intensive Care Patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24 (9): 766–773. doi: 10.1097/01.inf.0000178064.55193.1c.
6. Van Boeckel T, Gandra S, Ashok A et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14 (8): 742–750. doi: 10.1016/s1473-3099(14)70780-7.
7. Musiime G, Seale A, Moxon S, Lawn J. Risk of gentamicin toxicity in neonates treated for possible severe bacterial infection in low- and middle-income countries: Systematic Review. *Trop Med Int Health*. 2015; 20 (12): 1593–1606. doi: 10.1111/tmi.12608.
8. Petersen L, Rogers C. Aminoglycoside-induced hearing deficits — a review of cochlear ototoxicity. *South African Family Practice*. 2015; 57 (2): 77–82. doi: https://doi.org/10.1080/20786190.2014.1002220.

9. Audiologic Management of Individuals Receiving Cochleotoxic Drug Therapy. Asha.org. <https://www.asha.org/policy/GL1994-00003/>. Published 2022. Accessed June 20, 2022.
10. Tambs K. Moderate Effects of Hearing Loss on Mental Health and Subjective Well-Being: Results From the Nord-Trøndelag Hearing Loss Study. *Psychosom Med*. 2004; 66 (5): 776–782. doi: 10.1097/01.psy.0000133328.03596.fb
11. Naramura H., Nakanishi N., Tatara K., Ishiyama M., Shiraishi H., Yamamoto A. Physical and Mental Correlates of Hearing Impairment in the Elderly in Japan. *Int J Audiol*. 1999; 38 (1): 24–29. doi: 10.3109/00206099909072999.
12. Daniels P., Mallams A., Weinstein J., Wright J., Milne G. Mass spectral studies on aminocyclitol-aminoglycoside antibiotics. *J Chem Soc, Perkin Trans 1*. 1976; 10: 1078–1088. doi: 10.1039/p19760001078.
13. Krause K., Serio A., Kane T., Connolly L. Aminoglycosides: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016; 6 (6): a027029. doi: 10.1101/cshperspect.a027029.
14. Chittapragada M., Roberts S., Ham Y. Aminoglycosides: Molecular Insights on the Recognition of RNA and Aminoglycoside Mimics. *Perspect Medicin Chem*. 2009; 3: PMC.S2381. doi: 10.4137/pmc.s2381.
15. Реше́дько Г.К. Значение ферментативной модификации аминоглюкозидов в развитии резистентности у бактерий. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 1999; 1 (1): 40–50. [Reshed'ko G.K. Znachenie fermentativnoi modifikatsii aminoglikozidov v razvitii rezistentnosti u bakterii. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 1999; 1 (1): 40–50. (in Russian)]
16. Aggen J., Armstrong E., Goldblum A. et al. Synthesis and spectrum of the neoglycoside ACHN-490. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54 (11): 4636–4642. doi: 10.1128/aac.00572-10.
17. Landman D., Kelly P., Backer M. et al. Antimicrobial activity of a novel aminoglycoside, ACHN-490, against *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* from New York City. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 66 (2): 332–334. doi: 10.1093/jac/dkq459.
18. Karlowsky J., Draghi D., Jones M., Thornsberrry C., Friedland I., Sahn D. Surveillance for antimicrobial susceptibility of *Francisella tularensis* isolated from humans and animals. *J Antimicrob Chemother*. 2000; 46 (2): 287–290. doi: 10.1093/jac/46.2.287.
19. Ikaheimo I. *In vitro* antibiotic susceptibility of *Francisella tularensis* isolated from humans and animals. *J Antimicrob Chemother*. 2000; 46 (2): 287–290. doi: 10.1093/jac/46.2.287.
20. Ho Y. *In-vitro* activities of aminoglycoside-aminocyclitols against mycobacteria. *J Antimicrob Chemother*. 1997; 40 (1): 27–32. doi: 10.1093/jac/40.1.27.
21. Ramirez M., Tolmasky M. Aminoglycoside modifying enzymes. *Drug Resist Updat*. 2010; 13 (6): 151–171. doi: 10.1016/j.drug.2010.08.003.
22. Ряпис Л.А., Илюхин В.И., Сенина Т.В., Шубникова Е.В., Будченко А.А., Куликова А.С. Сравнительная характеристика бурхольдерий группы псевдомаллеи. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2013; 1: 3–8. [Ryapis L.A., Ilyuhin V.I., Senina T.V., Shubnikova E.V., Budchenko A.A., Kulikova A.S. Sravnitel'naya harakteristika burhol' derij gruppy pseudomallei. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2013; 1: 3–8. (in Russian)]
23. Brooke J. *Stenotrophomonas maltophilia*: an Emerging Global Opportunistic Pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2012; 25 (1): 2–41. doi: 10.1128/cmr.00019-11.
24. Avent M., Rogers B., Cheng A., Paterson D. Current use of aminoglycosides: indications, pharmacokinetics and monitoring for toxicity. *Intern Med J*. 2011; 41 (6): 441–449. doi: 10.1111/j.1445-5994.2011.02452.x.
25. Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P. Molecular biology of the cell. 4th edn. *Annals of Botany*. 2003; 91 (3): 401. doi: 10.1093/aob/mcg023.
26. Kotra L., Haddad J., Mobashery S. Aminoglycosides: perspectives on mechanisms of action and resistance and strategies to counter resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000; 44 (12): 3249–3256. doi: 10.1128/aac.44.12.3249-3256.2000.
27. Fourmy D., Recht M., Blanchard S., Puglisi J. Structure of the a site of *Escherichia coli* 16S ribosomal RNA complexed with an aminoglycoside antibiotic. *Science*. 1996; 274 (5291): 1367–1371. doi: 10.1126/science.274.5291.1367.
28. Turnidge J. Pharmacodynamics and dosing of aminoglycosides. *Infect Dis Clin North Am*. 2003; 17 (3): 503–528. doi: 10.1016/s0891-5520(03)00057-6.
29. Childs-Kean L., Shaeer K., Varghese Gupta S., Cho J. Aminoglycoside allergic reactions. *Pharmacy*. 2019; 7 (3): 124. doi: 10.3390/pharmacy7030124.
30. Dai C., Mangiardi D., Cotanche D., Steyger P. Uptake of fluorescent gentamicin by vertebrate sensory cells *in vivo*. *Hear Res*. 2006; 213 (1–2): 64–78. doi: 10.1016/j.heares.2005.11.011.
31. Streetman D., Nafziger A., Destache C., Bertino J. Individualized pharmacokinetic monitoring results in less aminoglycoside-associated nephrotoxicity and fewer associated costs. *Pharmacotherapy*. 2001; 21 (4): 443–451. doi: 10.1592/phco.21.5.443.34490.
32. Choudhury D., Ahmed Z. Drug-induced nephrotoxicity. *Med Clin North Am*. 1997; 81 (3): 705–717. doi: 10.1016/s0025-7125(05)70541-1.
33. Hock R., Anderson R. Prevention of drug-induced nephrotoxicity in the intensive care unit. *J Crit Care*. 1995; 10 (1): 33–43. doi: 10.1016/0883-9441(95)90029-2.
34. Xie J., Talaska A., Schacht J. New developments in aminoglycoside therapy and ototoxicity. *Hear Res*. 2011; 281 (1–2): 28–37. doi: 10.1016/j.heares.2011.05.008.
35. Kitasato I., Yokota M., Inouye S., Igarashi M. Comparative ototoxicity of ribostamycin, dactimicin, dibekacin, kanamycin, amikacin, tobramycin, gentamicin, sisomicin and netilmicin in the inner ear of guinea pigs. *Chemotherapy*. 1990; 36 (2): 155–168. doi: 10.1159/000238762.
36. Asha.org. <https://www.asha.org/siteassets/uploadedFiles/EBSRAminoglycosides.pdf>. Published 2022. Accessed June 20, 2022.
37. Wu W., Sha S., McLaren J., Kawamoto K., Raphael Y., Schacht J. Aminoglycoside ototoxicity in adult CBA, C57BL and BALB mice and the Sprague-Dawley rat. *Hear Res*. 2001; 158 (1–2): 165–178. doi: 10.1016/s0378-5955(01)00303-3.
38. Huth M., Ricci A., Cheng A. Mechanisms of aminoglycoside ototoxicity and targets of hair cell protection. *Int J Otolaryngol*. 2011; 2011: 1–19. doi: 10.1155/2011/937861.
39. Henley C., Schacht J. Pharmacokinetics of aminoglycoside antibiotics in blood, inner-ear fluids and tissues and their relationship to ototoxicity. *Int J Audiol*. 1988; 27 (3): 137–146. doi: 10.3109/00206098809081584.
40. Jiang M., Karasawa T., Steyger P. Aminoglycoside-induced cochleotoxicity: a review. *Front Cell Neurosci*. 2017; 11. doi: 10.3389/fncel.2017.00308.
41. Hashino E., Shero M. Endocytosis of aminoglycoside antibiotics in sensory hair cells. *Brain Res*. 1995; 704 (1): 135–140. doi: 10.1016/0006-8993(95)01198-6.
42. Wang Q., Steyger P. Trafficking of systemic fluorescent gentamicin into the cochlea and hair cells. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2009; 10 (2): 205–219. doi: 10.1007/s10162-009-0160-4.
43. Fausti S., Henry J., Schaffer H., Olson D., Frey R., McDonald W. High-frequency audiometric monitoring for early detection of aminoglycoside ototoxicity. *J Infect Dis*. 1992; 165 (6): 1026–1032. doi: 10.1093/infdis/165.6.1026.
44. Chowdhury S., Owens K., Herr R. et al. Phenotypic optimization of urea-thiophene carboxamides to yield potent, well tolerated, and orally active protective agents against aminoglycoside-induced hearing loss. *J Med Chem*. 2017; 61 (1): 84–97. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00932.
45. Wong A., Ryan A. Mechanisms of sensorineural cell damage, death and survival in the cochlea. *Front Aging Neurosci*. 2015; 7. doi: 10.3389/fnagi.2015.00058.
46. Monzack E., May L., Roy S., Gale J., Cunningham L. Live imaging the phagocytic activity of inner ear supporting cells in response to hair cell death. *Cell Death Differ*. 2015; 22 (12): 1995–2005. doi: 10.1038/cdd.2015.48.
47. Rubel E., Furrer S., Stone J. A brief history of hair cell regeneration research and speculations on the future. *Hear Res*. 2013; 297: 42–51. doi: 10.1016/j.heares.2012.12.014.
48. Alharazneh A., Luk L., Huth M. et al. Functional hair cell mechanotransducer channels are required for aminoglycoside ototoxicity. *PLoS One*. 2011; 6 (7): e22347. doi: 10.1371/journal.pone.0022347.
49. Fettiplace R., Kim K. The physiology of mechanoelectrical transduction channels in hearing. *Physiol Rev*. 2014; 94 (3): 951–986. doi: 10.1152/physrev.00038.2013.
50. Stepanyan R., Indzhukulian A., Vélez-Ortega A. et al. TRPA1-mediated accumulation of aminoglycosides in mouse cochlear outer hair cells. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2011; 12 (6): 729–740. doi: 10.1007/s10162-011-0288-x.
51. Karasawa T., Wang Q., David L., Steyger P. Calreticulin binds to gentamicin and reduces drug-induced ototoxicity. *Toxicol Sci*. 2011; 124 (2): 378–387. doi: 10.1093/toxsci/kfr196.
52. O'Sullivan M., Perez A., Lin R., Sajjadi A., Ricci A., Cheng A. Towards the prevention of aminoglycoside-related hearing loss. *Front Cell Neurosci*. 2017; 11. doi: 10.3389/fncel.2017.00325.
53. Van Remmen H., Jones D. Current thoughts on the role of mitochondria and free radicals in the biology of aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009; 64 (2): 171–174. doi: 10.1093/gerona/gln058.
54. Gutteridge J., Halliwell B. Free radicals and antioxidants in the year 2000: a historical look to the future. *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 899 (1): 136–147. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06182.x.
55. Yamasoba T., Nuttall A., Harris C., Raphael Y., Miller J. Role of glutathione in protection against noise-induced hearing loss. *Brain Res*. 1998; 784 (1–2): 82–90. doi: 10.1016/s0006-8993(97)01156-6.

56. Zorov D., Juhaszova M., Sollott S. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-Induced ROS Release. *Physiol Rev.* 2014; 94 (3): 909–950. doi: 10.1152/physrev.00026.2013.
57. Qian Y., Guan M. Interaction of aminoglycosides with human mitochondrial 12S rRNA carrying the deafness-associated mutation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53 (11): 4612–4618. doi: 10.1128/aac.00965-08.
58. Wu J., Ye J., Kong W., Zhang S., Zheng Y. Programmed cell death pathways in hearing loss: A review of apoptosis, autophagy and programmed necrosis. *Cell Prolif.* 2020; 53 (11): e12915. doi: 10.1111/cpr.12915.
59. Sha S., Schacht J. Stimulation of free radical formation by aminoglycoside antibiotics. *Hear Res.* 1999; 128 (1–2): 112–118. doi: 10.1016/s0378-5955(98)00200-7.
60. Guan M. Mitochondrial 12S rRNA mutations associated with aminoglycoside ototoxicity. *Mitochondrion.* 2011; 11 (2): 237–245. doi: 10.1016/j.mito.2010.10.006.
61. Fuchs Y., Steller H. Programmed cell death in animal development and disease. *Cell.* 2011; 147 (4): 742–758. doi: 10.1016/j.cell.2011.10.033.
62. Li J., Yuan J. Caspases in apoptosis and beyond. *Oncogene.* 2008; 27 (48): 6194–6206. doi: 10.1038/onc.2008.297.
63. Brenner D., Mak T. Mitochondrial cell death effectors. *Curr Opin Cell Biol.* 2009; 21 (6): 871–877. doi: 10.1016/j.ceb.2009.09.004.
64. Csordás G., Weaver D., Hajnóczky G. Endoplasmic reticulum–mitochondrial contactology: structure and signaling functions. *Trends Cell Biol.* 2018; 28 (7): 523–540. doi: 10.1016/j.tcb.2018.02.009.
65. Adams J., Cory S. The Bcl-2 Protein family: arbiters of cell survival. *Science.* 1998; 281 (5381): 1322–1326. doi: 10.1126/science.281.5381.1322.
66. Fu X., Wan P., Li P. et al. Mechanism and prevention of ototoxicity induced by aminoglycosides. *Front Cell Neurosci.* 2021; 15: 692762. doi: 10.3389/fncel.2021.692762.
67. Rybak L., Whitworth C. Ototoxicity: therapeutic opportunities. *Drug Discov Today.* 2005; 10 (19): 1313–1321. doi: 10.1016/s1359-6446(05)03552-x.
68. Wang J., Van De Water T., Bonny C., de Ribaupierre E., Puel J., Zine A. A peptide inhibitor of c-jun n-terminal kinase protects against both aminoglycoside and acoustic trauma-induced auditory hair cell death and hearing loss. *J Neurosci.* 2003; 23 (24): 8596–8607. doi: 10.1523/jneurosci.23-24-08596.2003.
69. Karasawa T., Wang Q., David L., Steyger P. CLIMP-63 is a gentamicin-binding protein that is involved in drug-induced cytotoxicity. *Cell Death Dis.* 2010; 1 (11): e102–e102. doi: 10.1038/cddis.2010.80.
70. Okamoto K., Kashima K., Pereg Y. et al. DNA damage-induced phosphorylation of MdmX at serine 367 activates p53 by targeting MdmX for Mdm2-dependent degradation. *Mol Cell Biol.* 2005; 25 (21): 9608–9620. doi: 10.1128/mcb.25.21.9608-9620.2005.
71. Karasawa T., Wang Q., David L., Steyger P. Calreticulin binds to gentamicin and reduces drug-induced ototoxicity. *Toxicol Sci.* 2011; 124 (2): 378–387. doi: 10.1093/toxsci/kfr196.
72. Krause K., Michalak M. Calreticulin. *Cell.* 1997; 88 (4): 439–443. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81884-x.
73. Esterberg R., Linbo T., Pickett S. et al. Mitochondrial calcium uptake underlies ROS generation during aminoglycoside-induced hair cell death. *J Clin Invest.* 2016; 126 (9): 3556–3566. doi: 10.1172/jci84939.
74. Puel J. Chemical synaptic transmission in the cochlea. *Prog Neurobiol.* 1995; 47 (6): 449–476. doi: 10.1016/0301-0082(95)00028-3.
75. Hong S., Park S., Cho Y. et al. Gentamicin induced nitric oxide-related oxidative damages on vestibular afferents in the guinea pig. *Hear Res.* 2006; 211 (1–2): 46–53. doi: 10.1016/j.heares.2005.08.009.
76. Xia Z., Dudek H., Miranti C., Greenberg M. Calcium influx via the NMDA receptor induces immediate early gene transcription by a MAP kinase/ERK-dependent mechanism. *J Neurosci.* 1996; 16 (17): 5425–5436. doi: 10.1523/jneurosci.16-17-05425.
77. Pavlidis P., Maurer J., Apostolidou E., Kekes G., Kouvelas D. Memantine's action against aminoglycoside-induced ototoxicity. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014; 271 (6): 1491–1496. doi: 10.1007/s00405-013-2647-1.
78. Momiyama J., Hashimoto T., Matsubara A., Futai K., Namba A., Shinkawa H. Leupeptin, a calpain inhibitor, protects inner ear hair cells from aminoglycoside ototoxicity. *Tohoku J Exp Med.* 2006; 209 (2): 89–97. doi: 10.1620/tjem.209.89.
79. Wu P., Wu X., Zhang C., Chen X., Huang Y., Li H. Hair cell protection from ototoxic drugs. *Neural Plast.* 2021; 2021: 1–9. doi: 10.1155/2021/4909237.
80. Caelers A., Radojevic V., Traenkle J., Brand Y., Bodmer D. Stress and survival pathways in the mammalian cochlea. *Audiol Neurotol.* 2010; 15 (5): 282–290. doi: 10.1159/000279760.
81. Fischel-Ghodsian N. Genetic factors in aminoglycoside toxicity. *Pharmacogenomics.* 2005; 6 (1): 27–36. doi: 10.1517/14622416.6.1.
82. Usami S., Abe S., Shinkawa H., Kimberling W. Sensorineural hearing loss caused by mitochondrial dna mutations. *J Commun Disord.* 1998; 31 (5): 423–435. doi: 10.1016/s0021-9924(98)00014-8.
83. Usami S. Prevalence of mitochondrial gene mutations among hearing impaired patients. *J Med Genet.* 2000; 37 (1): 38–40. doi: 10.1136/jmg.37.1.38.
84. Aminoglycosides (gentamicin, amikacin, tobramycin, and neomycin): increased risk of deafness in patients with mitochondrial mutations. GOV.UK. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/aminoglycosides-gentamicin-amikacin-tobramycin-and-neomycin-increased-risk-of-deafness-in-patients-with-mitochondrial-mutations>. Published 2022. Accessed June 20, 2022.
85. Bitner-Glindzicz M., Rahman S. Ototoxicity caused by aminoglycosides. *BMJ.* 2007; 335 (7624): 784–785. doi: 10.1136/bmj.39301.680266.ae.
86. Owens K., Santos F., Roberts B. et al. Identification of Genetic and Chemical Modulators of Zebrafish Mechanosensory Hair Cell Death. *PLoS Genet.* 2008; 4 (2): e1000020. doi: 10.1371/journal.pgen.1000020.
87. Hu D., Qui W., Wu B. et al. Genetic aspects of antibiotic induced deafness: mitochondrial inheritance. *J Med Genet.* 1991; 28 (2): 79–83. doi: 10.1136/jmg.28.2.79.
88. Shohat M., Fischel-Ghodsian N., Legum C., Halpern G. Aminoglycoside-induced deafness associated with the mitochondrial DNA mutation A1555G. *Am J Otolaryngol.* 1999; 20 (1): 64–67. doi: 10.1016/s1096-0709(99)90054-6.
89. Yang L., Tan Z., Wang D. et al. Species identification through mitochondrial rRNA genetic analysis. *Sci Rep.* 2014; 4 (1). doi: 10.1038/srep04089.
90. Gao Z., Chen Y., Guan M. Mitochondrial DNA mutations associated with aminoglycoside induced ototoxicity. *J Otol.* 2017; 12 (1): 1–8. doi: 10.1016/j.joto.2017.02.001.
91. Payne B., Wilson I., Yu-Wai-Man P. et al. Universal heteroplasmy of human mitochondrial DNA. *Hum Mol Genet.* 2012; 22 (2): 384–390. doi: 10.1093/hmg/dd5435.
92. Pandya A., Xia X., Erdenetungalag R. et al. Heterogenous point mutations in the mitochondrial tRNA Ser(UCN) precursor coexisting with the A1555G mutation in deaf students from Mongolia. *Am J Hum Genet.* 1999; 65 (6): 1803–1806. doi: 10.1086/302658.
93. Maeda Y., Sasaki A., Kasai S. et al. Prevalence of the mitochondrial 1555 A>G and 1494 C>T mutations in a community-dwelling population in Japan. *Hum Genome Var.* 2020; 7 (1): 27. doi: 10.1038/s41439-020-00115-9.
94. Kahleel H., Breß A., Hassan M. et al. Frequency of mitochondrial m.1555A>G mutation in Syrian patients with non-syndromic hearing impairment. *BMC Ear Nose Throat Disord.* 2018; 18 (1). doi: 10.1186/s12901-018-0055-2.
95. Igumnova V., Veidemane L., Viksna A., Capligina V., Zole E., Ranka R. The prevalence of mitochondrial mutations associated with aminoglycoside-induced deafness in ethnic Latvian population: the appraisal of the evidence. *J Hum Genet.* 2018; 64 (3): 199–206. doi: 10.1038/s10038-018-0544-6.
96. Prezant T., Agopian J., Bohlman M. et al. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nat Genet.* 1993; 4 (3): 289–294. doi: 10.1038/ng0793-289.
97. Postal M., Palodeto B., Sartorato E., de Oliveira C. C1494T mitochondrial dna mutation, hearing loss, and aminoglycosides antibiotics. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009; 75 (6): 884–887. doi: 10.1016/s1808-8694(15)30554-1.
98. Zhao L., Young W., Li R., Wang Q., Qian Y., Guan M. Clinical evaluation and sequence analysis of the complete mitochondrial genome of three Chinese patients with hearing impairment associated with the 12S rRNA T1095C mutation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 325 (4): 1503–1508. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.10.199.
99. Hamasaki K., Rando R. Specific binding of aminoglycosides to a human rRNA construct based on a DNA polymorphism which causes aminoglycoside-induced deafness. *Biochemistry.* 1997; 36 (40): 12323–12328. doi: 10.1021/bi970962r.
100. Tang H., Hutcheson E., Neill S., Drummond-Borg M., Speer M., Alford R. Genetic susceptibility to aminoglycoside ototoxicity: How many are at risk? *Genet Med.* 2002; 4 (5): 336–345. doi: 10.1097/00125817-200209000-00004.
101. McDermott J., Wolf J., Hoshitsuki K., Qian Y., Guan M. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for the use of aminoglycosides based on MT-RNR1 genotype. *Clin Pharmacol Ther.* 2021; 111 (2): 366–372. doi: 10.1002/cpt.2309.
102. Ema.europa.eu. https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/tobramycin-systemic-use-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information/00009318/202009_en.pdf. Published 2022. Accessed June 20, 2022.
103. Государственный реестр лекарственных средств. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a240a4dd-45c2-4f77-9765-4636d7826ecc&ts- Published 2022. Accessed June 20, 2022. [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennykh sredstv. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a240a4dd-45c2-4f77-9765-4636d7826ecc&ts- Published 2022. Accessed June 20, 2022. (in Russian)]

Информация об авторах

Шубникова Елена Владимировна — к. м. н., ведущий эксперт Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-2888-5993. Researcher ID: B-6727-2018. eLIBRARY SPIN-код: 9311-2231. Scopus Author ID: 35622241800

Вельц Наталья Юрьевна — к. б. н., доцент, заместитель начальника Управления экспертизы безопасности лекарственных средств по МИБП ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-9514-6322. Researcher ID: B-4870-2018. eLIBRARY SPIN-код: 2325-1546. AuthorID: 179432.

About the authors

Elena V. Shubnikova — Ph.D. in Medicine, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-2888-5993. Researcher ID: B-6727-2018. eLIBRARY SPIN: 9311-2231. Scopus Author ID: 35622241800

Nataliya Yu. Velts — Ph. D. in Biology, Associate Professor, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. Velts@expmed.ru. ORCID: 0000-0002-9514-6322. Researcher ID B-4870-2018. eLIBRARY SPIN-код: 2325-1546, AuthorID: 179432.