

УДК 616.28-008.1-07:615.277.3:615.28  
<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-2-78-84>

## Ототоксический эффект цитостатических препаратов, содержащих платину

И. Б. Бахадирова<sup>1</sup>, С. С. Арифов<sup>1</sup>

Ташкентский институт усовершенствования врачей,  
Ташкент, 100077, Узбекистан

## Ototoxic effect of cytostatic platinum-based drug

I. B. Bakhadirova<sup>1</sup>, S. S. Arifov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Tashkent Institute for Advanced Medical Studies,  
Tashkent, 100077, Uzbekistan

Ототоксичность относится к нарушению слуха, которое возникает в результате временной или постоянной дисфункции внутреннего уха после лечения ототоксическим препаратом. К другим классам препаратов, обладающих ототоксическими свойствами, относятся аминогликозиды, петлевые диуретики, хинин, нестероидные противовоспалительные препараты и антиретровирусная терапия. Химиотерапевтические препараты на основе платины являются эффективными лекарственными средствами, используемыми для лечения многих видов злокачественных новообразований. Однако его ототоксический потенциал подвергает больных раком риску потери слуха. Это, в свою очередь, отрицательно влияет на качество жизни пациента. Для врачей, работающих с такими пациентами, крайне важно знать об ототоксических свойствах препаратов платины и клинических признаках для выявления пациентов с риском развития потери слуха. В обзоре были выявлены рецензируемые статьи, доступные с января 1975 года по июль 2019 года на тему мониторинга цитотоксической токсичности и ототоксичности, связанной с цисплатином, и включены только статьи на английском языке. Тот же исследователь провел поиск литературы и рассмотрел рефераты и статьи для включения в исследование. Исследования были определены с использованием поиска по ключевым словам и терминам MeSH (Medical Subject Headings) электронных баз данных. Был также завершен ручной поиск соответствующих авторов и журналов. Ссылки, цитируемые каждой публикацией, рецензией или главой книги, были рассмотрены, чтобы найти дополнительные потенциальные публикации. В данной статье представлен обновленный обзор ототоксичности, связанной с химиотерапевтическими препаратами на основе платины.

**Ключевые слова:** ототоксичность, химиотерапия, снижение слуха, препараты платины, аудиометрия.

**Для цитирования:** Бахадирова И. Б., Арифов С. С. Ототоксический эффект цитостатических препаратов, содержащих платину. *Российская оториноларингология*. 2021;20(2):78–84. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-2-78-84>

Ototoxicity refers to the hearing impairment that results from the temporary or permanent inner ear dysfunction after treatment with an ototoxic drug. Other drug classes known to have ototoxic properties include aminoglycosides, loop diuretics, quinine, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and antiretroviral therapy. Platinum-based chemotherapy drugs are effective drugs used to treat many types of malignant neoplasms. However, its ototoxic potential puts cancer patients at risk of hearing loss. This, in turn, negatively affects the patient's quality of life. It is essential for clinicians working with these patients to be aware of the ototoxic properties of platinum preparations and the clinical signs in order to identify patients at risk of developing hearing loss. The review identified peer-reviewed articles available from January 1975 to July 2019 on the monitoring of cytotoxicity and ototoxicity associated with cisplatin, and included only articles in English. The same researcher conducted a literature search and reviewed abstracts and articles for inclusion in the study. The studies were identified using a MeSH (Medical Subject Headings) keyword and term search in electronic databases. A manual search for relevant authors and journals was also completed. The links cited by each

publication, review, or book chapter were reviewed to find additional potential publications. This article provides an updated review of the ototoxicity associated with platinum-based chemotherapy drugs.

**Keywords:** ototoxicity, chemotherapy, hearing loss, platinum drugs, audiometry.

**For citation:** Bakhadirova I. B., Arifov S. S. Ototoxic effect of cytostatic platinum-based drug. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2021;20(2):78-84. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-2-78-84>

С развитием фармацевтической промышленности в течение десятилетий в международной фармакопее увеличилось количество потенциальных ототоксических агентов. Ототоксикоз – это клеточная дегенерация структур улитки, приводящая к ее функциональному ухудшению из-за использования определенных агентов [1]. Одной из причин ототоксикоза могут выступать некоторые группы лекарственных средств, которые обладают нейротоксическим, в частности ототоксическим, и вестибулотоксическим эффектами. Ототоксические препараты могут действовать избирательно на улитку, вестибулярную систему или на то и другое. Существует более 600 категорий препаратов, которые обладают ототоксическим эффектом [3]. Аминогликозидные антибиотики, макролидные антибиотики и противомаларийные средства с хорошо документированной эффективностью против различных инфекций, препараты на основе платины, применяемые для лечения злокачественных новообразований, петлевые диуретики являются широко применяемыми средствами, обладающими доказанным ототоксическим эффектом.

Ототоксичность встречается во всех возрастных группах. Ототоксический эффект химиотерапевтических средств на основе платины встречается в 23–50% случаев у взрослых и до 60% у детей [4–6]. Тем не менее в некоторых исследованиях сообщалось о повышении порогов слуха у 100% больных с злокачественными опухолями, получавших препараты платины [7, 8], в то время как ототоксический эффект аминогликозидов составляет 63%, а петлевых диуретиков – 6–7%.

Повреждение слуховой системы из-за лекарств может проявляться различными симптомами: шум в ушах, снижение или потеря слуха, гиперacusis и головокружение. Симптомы могут варьироваться от временного шума в ушах до постоянной глухоты и/или от умеренного нарушения равновесия до полной ее потери. Эти симптомы могут проявляться одновременно или по отдельности. Симптомы могут развиваться быстро или постепенно и могут быть обратимыми или необратимыми. Кроме того, стоит отметить, что тяжесть ототоксической потери слуха в большинстве случаев зависит от дозы и накопления препарата в ткани и может зависеть от таких факторов, как: возраст, пол и сопутствующие заболевания (застойная сердечная недостаточ-

ность, почечная недостаточность, гипертензия), генетическая восприимчивость, географические факторы, тип препарата, путь введения лекарственного средства, продолжительность терапии, биодоступность и ранее существовавшая потеря слуха.

Хотя вызванная «ототоксическая» потеря слуха не является опасным для жизни состоянием, она может оказывать негативное влияние на общение и качество жизни, связанное со здоровьем, со значительными профессиональными, образовательными и социальными последствиями [4]. У детей даже минимальная или легкая потеря слуха может препятствовать формированию речи, когнитивному и социальному развитию, что может привести к плохой успеваемости и психосоциальным нарушениям.

Одним из таких классов лекарств, который вызывает ототоксичность, являются химиотерапевтические лекарственные средства против злокачественных опухолей. Злокачественные новообразования легли огромным бременем на плечи общества и были определены как основная причина смерти как в более, так и в менее экономически развитых странах [4]. Прогнозы, основанные на оценках GLOBOCAN 2012, предсказывают существенное увеличение до 19,3 миллиона новых случаев заболевания раком в год к 2025 году из-за роста и старения населения планеты. Это может привести к увеличению использования противоопухолевых химиотерапевтических лекарственных средств, которые помогают предотвращать пролиферацию, инвазию и метастазирование раковых клеток [3].

Химиотерапия является одним из основных компонентов лечения распространенных видов злокачественных опухолей с ранним метастазированием. Вводится ряд различных схем химиотерапии злокачественных новообразований в зависимости от типа опухоли. В большинстве случаев, основой для химиотерапии являются противоопухолевые препараты, содержащие платину, такие как цисплатин (цис-диаминдихлороплатин II) и карбоплатин (цис-диаммин 1,1-циклобутан дикарбоксилатоплатин II) [4]. Первый из этих препаратов, т. е. цисплатин, состоит из двухвалентного центрального атома Pt (II) и четырех лигандов цис-расположенных пар атомов хлора или аминогрупп [3]. С момента своего открытия в 1970-х годах [7] препараты платины являются

Типы злокачественных опухолей и связанные с ними схемы химиотерапии [2]  
 Типы злокачественных опухолей и связанные с ним схемы химиотерапии [2]

Тип рака (рейтинг заболеваемости)	Сопутствующий режим химиотерапии
<i>Мужчины</i>	
Базально-клеточная карцинома кожи	Фторурацил
Аденокарцинома простаты	Доцетаксел и преднизон
Плоскоклеточная карцинома яичка и паратестикулярных тканей	5-фторурацил, цисплатин или карбоплатин
Немелкоклеточный рак легкого	Цисплатин и винорелбин, или доцетаксел, или гемцитабин, или этопозид
Мелкоклеточный рак легкого	Цисплатин или карбоплатин, этопозид
Рак пищевода	Цисплатин, 5-фторурацил, доцетаксел, оксалиплатин, капецитабин
<i>Женщины</i>	
Инфильтративный рак молочной железы	Доксорубин / циклофосфамид, паклитаксел, трастузумаб, карбоплатин, 5-фторурацил, эпирубицин
Аденокарцинома шейки матки	Цисплатин, паклитаксел, карбоплатин, гемцитабин
Базально-клеточная карцинома кожи	Фторурацил
Плоскоклеточный рак шейки матки	5-фторурацил, цисплатин или карбоплатин
	Оксалиплатин, капецитабин, 5-фторурацил

одним из самых мощных противораковых химиотерапевтических средств у детей и взрослых, они не имеют аналогов по эффективности против многих видов злокачественных опухолей [4], а именно остеогенной саркомы, медуллобластомы, рака яичек, шейки матки и яичников [8].

Как видно из таблицы [2], распространенным является использование химиотерапии на основе препаратов платины, поскольку она уникальна и не имеет аналогов по эффективности против многих видов злокачественных опухолей [3].

#### Метод исследования

В обзоре были выявлены рецензируемые статьи, доступные с января 1975 года по июль 2015 года на тему мониторинга цитотоксической токсичности и ототоксичности, связанной с цисплатином, и включены только статьи на английском языке. Тот же исследователь провел поиск литературы и рассмотрел рефераты и статьи для включения в исследование. Исследования были определены с использованием поиска по ключевым словам и терминам MeSH (Medical Subject Headings) электронных баз данных. Был также завершён ручной поиск соответствующих авторов и журналов. Ссылки, цитируемые каждой публикацией, рецензией или главой книги, были рассмотрены, чтобы найти дополнительные потенциальные публикации.

В статье мы использовали материалы, в которых были представлены данные о мониторинге ототоксичности препаратов платины у людей с злокачественными опухолями. Было отобрано

85 соответствующих статей. Информация была также получена из четырех опубликованных на международном уровне книг. Изучение нарративных обзоров других слуховых патологий было проведено в попытке определить области значимости для обзора ототоксичности препаратов на основе платины. Это привело к включению следующих восьми пунктов: механизмы ототоксичности препаратов платины, клиническая картина, факторы риска, показатели заболеваемости у взрослых.

#### Механизмы ототоксичности химиотерапевтических препаратов на основе платины

Ототоксический эффект препаратов платины вызывается несколькими различными механизмами, как показано на рисунке. Один из таких механизмов, антиоксидантная модель, включает образование активных форм кислорода (АФК) в улитке и последующее снижение количества антиоксидантных ферментов после химиотерапии препаратами платины [16–20]. Другой механизм ототоксичности включает значительный вклад изоформы никотинамид адениндинуклеотидфосфатоксидазы 3 (НОКС 3) в образование активных форм кислорода в улитке при активации препаратов платины [17–21], тогда как третий механизм связан с активацией потенциала переходного рецепторного ванилоидного 1-го канала (TRPV1) [22–24].

Поэтому молекулярные механизмы ототоксичности препаратов платины включают следующие.

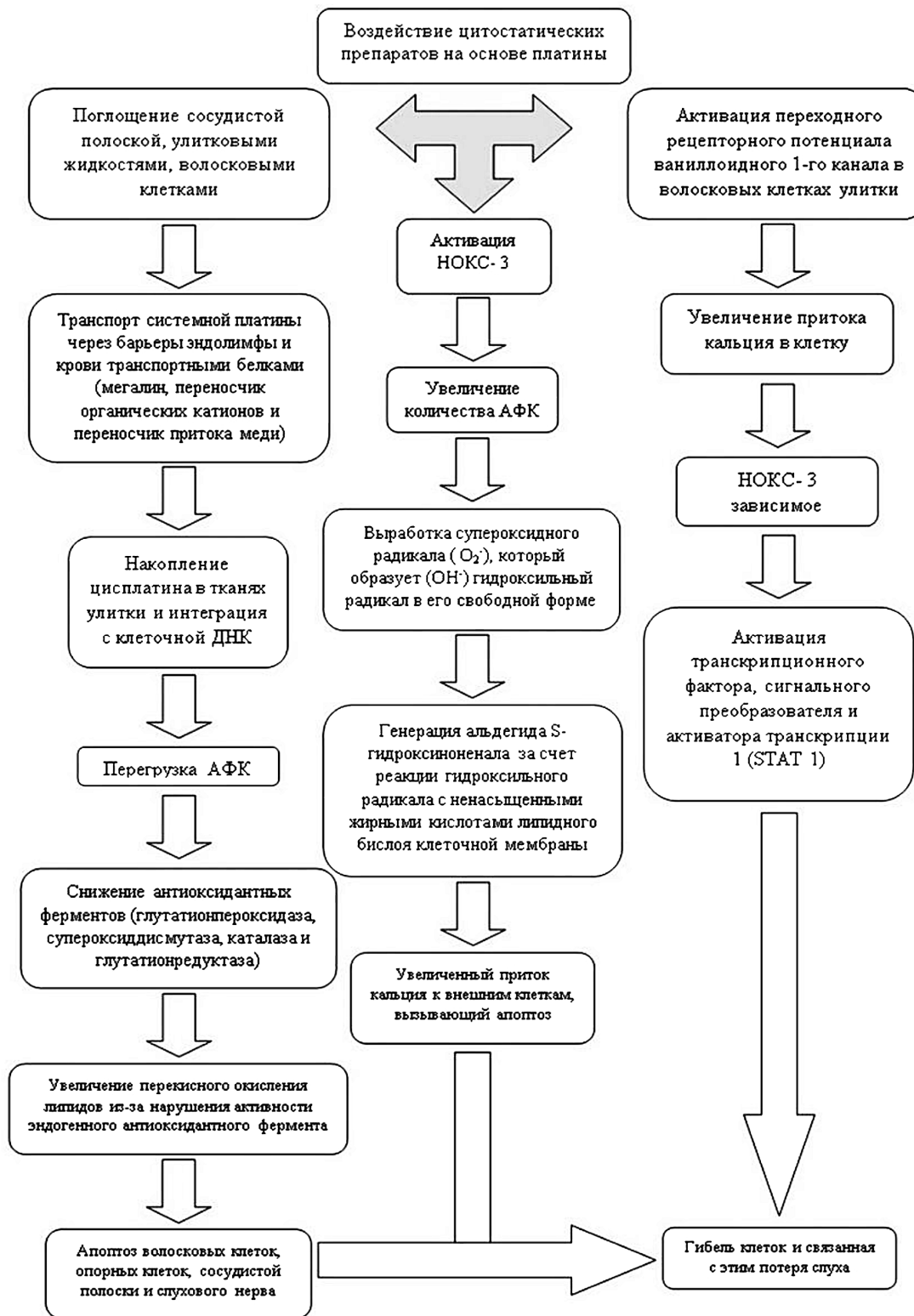


Рис. Механизмы ототоксического воздействия препаратов платины  
 Fig. Mechanisms of the ototoxic effect of platinum preparations

Rossiiskaya otorinolaringologiya

- I. Образование активных форм кислорода.
- II. Истощение антиоксиданта глутатиона и его регенерирующих ферментов.
- III. Увеличение скорости перекисного окисления липидов.

- IV. Окислительные модификации белков.
- V. Повреждение нуклеиновых кислот активацией каспазной (протеолитические ферменты, относящихся к семейству цистеиновых протеаз, расщепляющих белки исключительно после

аспартата) системы и S-нитрозилирование кохлеарных белков.

При платино-ассоциированной ототоксичности происходит повреждение наружных волосковых клеток, опорных клеток, краевых клеток *stria vascularis*, спиральной связки и спиральных ганглиозных клеток [25]. Структуры внутреннего уха наиболее подвержены повреждению препаратами платины, причем наиболее выраженной является апоптотическая дегенерация волосковых клеток в кортиевоом органе [26]. Преимущественно поражаются наружные волосковые клетки в базальном завитке улитки. Это приводит к повышению порогов слуха на высоких частотах, при продолжении химиотерапии за которыми следует постепенная потеря в более низких частотах [27, 28].

#### Клиническая картина и факторы риска

Ототоксикоз, связанный с химиопрепаратами на основе платины, обычно проявляется как необратимая, прогрессирующая, двусторонняя высокочастотная нейросенсорная тугоухость [29], с шумом в ушах [30]. Шум в ушах может сопровождаться потерей слуха или без нее [29] и может быть постоянным или преходящим, иногда исчезает спустя несколько часов после лечения [31] или, альтернативно, сохраняется через неделю после лечения [32]. В некоторых случаях происходит частичное восстановление слуха [31]. Кроме того, имеются данные о редких случаях односторонней потери слуха, которые обычно объясняются локализацией опухоли и хирургическим или терапевтическим вмешательством на пораженной стороне [33]. Более того, потеря слуха не всегда симметрична [33, 34]. Дженкинс и соавт. [34] обнаружили, что у 75% женщин, получавших химиотерапию препаратами платины, наблюдалась асимметрия порогов слышимости не менее 10 дБ. Шмидт и соавт. [33] исследовали 55 детей, получавших химиотерапию препаратами на основе платины, и обнаружили, что пороги слуха были слегка повышены на высоких частотах в левом ухе и что у мужчин была более выраженная потеря слуха, чем у женщин.

Степень потери слуха часто варьируется и связана с дозой, т. е. чем выше накопленная доза, тем больше ототоксический эффект [35, 36]. Длительность, количество проведенных курсов [37] и способ введения [38] также влияют на цитотропную токсичность, связанную с препаратами платины. Дополнительные факторы, которые могут увеличивать ототоксичность, включают воздействие сопутствующего шума [39], химические вещества и другие ототоксичные препараты [35]. Кроме того, данные также показывают, что содержание меланина указывает на повышенную рискототоксичность, связанную с препара-

тами платины [40]. Люди с темными глазами и, следовательно, с более высоким содержанием меланина в улитке, подвержены большему риску ототоксического повреждения, поскольку меланин вызывает задержку платины в улитке и впоследствии увеличивает риск повреждения [41, 42]. Люди с почечной недостаточностью, то есть с высоким уровнем креатинина в сыворотке, подвержены большему риску ототоксичности, связанной с платиносодержащими препаратами. Также сообщалось, что генетические факторы риска, такие как полиморфизм гена мегалина и глутатион-S-трансферазы, влияют на ототоксичность препаратов платины [43], как и физиологические факторы, такие как возраст, у детей младшего возраста [44] и пожилых людей (старше 46 лет) [45] отмечается наибольшая потеря слуха. Состояние слухового анализатора перед воздействием лекарственного препарата может также влиять на уровень ототоксического повреждения [46]. Осведомленность об этих факторах риска может помочь медицинским работникам с информационным консультированием пациента, получающего химиотерапию препаратами на основе платины.

#### Потеря слуха, связанная с химиотерапией препаратами платины у взрослых

Частота ототоксичности препаратов платины варьирует у взрослых. Различия у пациентов могут быть связаны с рядом факторов, таких как различия в дозе в пределах одного курса и общего количества, вводимого в течение нескольких курсов, временного интервала между курсами, способа введения и продолжительности лечения.

#### Диагностика

Распространенной проблемой, встречающейся в клинической практике, является задержка в диагностике ототоксичности. По-видимому, медикаментозная потеря слуха может быть весьма изменчивой и крайне противоречивой. Диагноз должен основываться на истории болезни пациента, симптомах и результатах анализов. Многие факторы, такие как возраст, сопутствующие заболевания и поздняя диагностика, могут задерживать раннее выявление ототоксикоза. Важно повысить осведомленность пациентов, лиц, осуществляющих уход, и медсестер о значении таких симптомов, как шум в ушах, гиперакузия, снижение слуха, осциллопсия и нарушение равновесия, и об этом следует немедленно сообщать своим врачам и сурдологам. Ототоксический эффект препаратов часто прогрессирует незаметно до тех пор, пока не станет очевидной серьезная проблема с общением, означающая ухудшение слуха на частотах, необходимых для понимания речи.

**Вывод**

В этой статье мы подчеркнули, что ототоксикоз является частым побочным эффектом химиопрепаратов на основе платины, который может отрицательно влиять на качество жизни больных раком. Различные молекулярные и клеточные механизмы, участвующие в ототоксичности, связанной с препаратами платины, подчеркивают сложность этого состояния и вытекающую из этого трудность в идентификации эффективного отопротективного агента. Различные показатели заболеваемости, от-

мечаемые у взрослых, могут быть связаны с различными аудиологическими тестами, применяемыми при мониторинге состояния слуха у пациентов со злокачественными новообразованиями. В связи с этим стоит отметить важность использования расширенной высокочастотной аудиометрии и ОАЭПИ в мониторинге ототоксичности.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**The authors declares no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Paken J., Govender C. D., Pillay M., Sewram V. Cisplatin-Associated Ototoxicity: A Review for the Health Professional, *Journal of Toxicology*. 2016. doi:10.1155/2016/1809394
2. Torre L. A., Bray F., Siegel R. L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer Journal for Clinicians*. 2015;65(2):87-108. doi: 10.3322
3. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet] Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013.
4. Rybak L. P., Whitworth C. A., Mukherjea D., Ramkumar V. Mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity and prevention. *Hearing Research*. 2007;226(1-2):157-167. doi: 10.1016/j.heares.2006.09.015
5. Reavis K. M., McMillan G., Austin D. et al. Distortion-product otoacoustic emission test performance for ototoxicity monitoring. *Ear and Hearing*. 2011;32(1):61-74. doi: 10.1097
6. Langer T., am Zehnhoff-Dinnesen A., Radtke S., Meitert J., Zolk O. Understanding platinum-induced ototoxicity. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2013;34(8):458-469. doi: 10.1016/j.tips.2013.05.006
7. Malhotra H. Cisplatin ototoxicity. *Indian Journal of Cancer*. 2009;46(4):262-263. doi: 10.4103
8. Arora R., Thakur J. S., Azad R. K., Mohindroo N. K., Sharma D. R., Seam R. K. Cisplatin-based chemotherapy: add high-frequency audiometry in the regimen. *Indian Journal of Cancer*. 2009;46(4):311-317. doi: 10.4103
9. Mukherjea D., Rybak L. P. Pharmacogenomics of cisplatin-induced ototoxicity. *Pharmacogenomics*. 2011;12(7):1039-1050. doi: 10.2217
10. Yorgason J. G., Fayad J. N., Kalinec F. Understanding drug ototoxicity: molecular insights for prevention and clinical management. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2006;5(3):383-399. doi: 10.1517/14740338.5.3.383
11. Schellack N., Naude A. An overview of pharmacotherapy-induced ototoxicity. *South African Family Practice*. 2013;55(4):357-365. doi: 10.1080/20786204.2013.10874377
12. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer Journal for Clinicians*. 2010;60(5):277-300. doi: 10.3322/caac.20073
13. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer Journal for Clinicians*. 2015;65(1):5-29. doi: 10.3322/caac.21254.
14. Schellack N., Wium A. M., Ehlert K., Van Aswegen Y., Gous A. Establishing a pharmacotherapy induced ototoxicity programme within a service-learning approach. *The South African Journal of Communication Disorders*. 2015;62(1):1-7. doi: 10.4102/sajcd.v62i1.96.
15. Yu K. K., Choi C. H., An Y.-H. et al. Comparison of the effectiveness of monitoring cisplatin-induced ototoxicity with extended high-frequency pure-tone audiometry or distortion-product otoacoustic emission. *Korean Journal of Audiology*. 2014;18(2):58-68. doi: 10.7874/kja.2014.18.2.58
16. Gonçalves M. S., Silveira A. F., Teixeira A. R., Hyppolito M. A. Mechanisms of cisplatin ototoxicity: theoretical review. *Journal of Laryngology & Otology*. 2013;127(6):536-541. doi: 10.1017/s0022215113000947
17. Rybak L. P. Mechanisms of cisplatin ototoxicity and progress in otoprotection. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*. 2007;15(5):364-369. doi: 10.1097/moo.0b013e3282eee452
18. Hughes A. L., Hussain N., Pafford R., Parham K. Dexamethasone otoprotection in a multidose cisplatin ototoxicity mouse model. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery (United States)*. 2014;150(1):115-120. doi: 10.1177/0194599813511948
19. Rybak L. P., Whitworth C. A., Mukherjea D., Ramkumar V. Mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity and prevention. *Hearing Research*. 2007;226(1-2):157-167. doi: 10.1016/j.heares.2006.09.015
20. Campbell K. C. M., Kalkanis J., Glatz F. R. Ototoxicity: mechanisms, protective agents, and monitoring. *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. 2000;8(5):436-440. doi: 10.1097/00020840-200010000-00015
21. Ikeda K., Sunose H., Takasaka T. Effects of free radicals on the intracellular calcium concentration in the isolated outer hair cell of the guinea pig cochlea. *Acta Oto-Laryngologica*. 1993;113(1-2):137-141. doi: 10.3109/00016489309135781
22. Mukherjea D., Jajoo S., Whitworth C. et al. Short interfering RNA against transient receptor potential vanilloid 1 attenuates cisplatin-induced hearing loss in the rat. *Journal of Neuroscience*. 2008;28(49):13056-13065. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1307-08.2008

23. Karasawa T., Steyger P. S. An integrated view of cisplatin-induced nephrotoxicity and ototoxicity. *Toxicology Letters*. 2015;237(3):219-227. doi: 10.1016/j.toxlet.2015.06.012
24. Schmitt N. C., Rubel E. W., Nathanson N. M. Cisplatin-induced hair cell death requires STAT1 and is attenuated by epigallocatechin gallate. *Journal of Neuroscience*. 2009;29(12):3843-3851. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5842-08.2009
25. Chirtes F., Albu S. Prevention and restoration of hearing loss associated with the use of cisplatin. *BioMed Research International*. 2014. doi: 10.1155/2014/925485.925485
26. Callejo A., Sedó-Cabezón L., Juan I., Llorens J. Cisplatin-induced ototoxicity: effects, mechanisms and protection strategies. *Toxics*. 2015;3(3):268-293. doi: 10.3390/toxics3030268
27. Rybak L. P., Ramkumar V. Ototoxicity. *Kidney International*. 2007;72(8):931-935. doi: 10.1038/sj.ki.5002434.
28. Schacht J., Talaska A. E., Rybak L. P. Cisplatin and aminoglycoside antibiotics: hearing loss and its prevention. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*. 2012;295(11):1837-1850. doi: 10.1002/ar.22578
29. Sakamoto M., Kaga K., Kamio T. Extended high-frequency ototoxicity induced by the first administration of cisplatin. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2000;122(6):828-833. doi: 10.1016/s0194-5998(00)70009
30. Reddel R. R., Kefford R. F., Grant J. M., Coates A. S., Fox R. M., Tattersall M. H. Ototoxicity in patients receiving cisplatin: importance of dose and method of drug administration. *Cancer Treatment Reports*. 1982;66(1):19-23.
31. Moroso M. J., Blair R. L. A review of cis-platinum ototoxicity. *Journal of Otolaryngology*. 1983;12(6):365-369.
32. Waters G. S., Ahmad M., Katsarkas A., Stanimir G., McKay J. Ototoxicity Due to Cis-diamminedichloro-platinum in the treatment of ovarian cancer: influence of dosage and schedule of administration. *Ear and Hearing*. 1991;12(2):91-102. doi: 10.1097/00003446-199104000-00003
33. Schmidt C.-M., Knief A., Lagosch A. K., Deuster D., Am Zehnhoff-Dinnesen A. Left-right asymmetry in hearing loss following cisplatin therapy in children-the left ear is slightly but significantly more affected. *Ear and Hearing*. 2008;29(6):830-837. doi: 10.1097/aud.0b013e31818005a4
34. Jenkins V., Low R., Mitra S. Hearing sensitivity in women following chemotherapy treatment for breast cancer: results from a pilot study. *Breast*. 2009;18(5):279-283. doi: 10.1016/j.breast.2009.07.004
35. Bokemeyer C., Berger C. C., Hartmann J. T., et al. Analysis of risk factors for cisplatin-induced ototoxicity in patients with testicular cancer. *British Journal of Cancer*. 1998;77(8):1355-1362. doi: 10.1038/bjc.1998.226.
36. Dutta A., Venkatesh M. D., Kashyap R. C. Study of the effects of chemotherapy on auditory function. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. 2005;57(3):226-228.
37. Allen G. C., Tiu C., Koike K., Ritchey A. K., Kurs-Lasky M., Wax M. K. Transient-evoked otoacoustic emissions in children after cisplatin chemotherapy. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1998;118(5):584-588. doi: 10.1016/s0194-5998(98)70225-6.
38. Kopelman J., Budnick A. S., Sessions R. B., Kramer M. B., Wong G. Y. Ototoxicity of high-dose cisplatin by bolus administration in patients with advanced cancers and normal hearing. *Laryngoscope*. 1988;98(8):858-864.
39. Gratton M. A., Salvi R. J., Kamen B. A., Saunders S. S. Interaction of cisplatin and noise on the peripheral auditory system. *Hearing Research*. 1990;50(1-2):211-223. doi: 10.1016/0378-5955(90)90046-r
40. Barr-Hamilton R. M., Matheson L. M., Keay D. G. Ototoxicity of cis-platinum and its relationship to eye colour. *Journal of Laryngology and Otolaryngology*. 1991;105(1):7-11. doi: 10.1017/S0022215100114689
41. Mujica-Mota M. A., Schermbucker J., Daniel S. J. Eye color as a risk factor for acquired sensorineural hearing loss: a review. *Hearing Research*. 2015;320:1-10.
42. Larsson B. S. Interaction between chemicals and melanin. *Pigment Cell Research*. 1993;6(3):127-133. doi: 10.1016/j.heares.2014.12.002.
43. Kirkim G., Olgun Y., Aktas S., et al. Is there a gender-related susceptibility for cisplatin ototoxicity? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2015;272(10):2755-2763. doi: 10.1007/s00405-014-3283-0
44. Coradini P. P., Cigana L., Selistre S. G. A., Rosito L. S., Brunetto A. L. Ototoxicity from cisplatin therapy in childhood cancer. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2007;29(6):355-360. doi: 10.1097/MPH.0b013e318059c220
45. Melamed L. B., Selim M. A., Schuchman D. Cisplatin ototoxicity in gynecologic cancer patients. *A preliminary report. Cancer*. 1985;55(1):41-43.
46. Malgonde M. S., Nagpure P., Kumar M. Audiometric patterns in ototoxicity after radiotherapy and chemotherapy in patients of head and neck cancers. *Indian Journal of Palliative Care*. 2015;21(2):164-167. doi: 10.4103/0973-1075.156479

#### Информация об авторах

**Арифов Сайфутдин Сайидазимович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Ташкентский институт усовершенствования врачей (100077, Узбекистан, Ташкент, М. Улугбека район, ул. Паркент, д. 51)

**Бахадирова Ирода Бахадировна** – ассистент кафедры оториноларингологии, Ташкентский институт усовершенствования врачей (100077, Узбекистан, Ташкент, М. Улугбека район, ул. Паркент, д. 51)

#### Information about the authors

**Saifutdin S. Arifov** – MD, Professor, Head of the Department of Otorhinology, Tashkent Institute for Advanced Medical Studies (51, Parkent st., M. Ulugbek district, Tashkent, Uzbekistan, 100077)

**Iroda B. Bakhadirova** – Assistant of the Department of Otorhinology, Tashkent Institute for Advanced Medical Studies (51, Parkent st., M. Ulugbek district, Tashkent, Uzbekistan, 100077)