

УДК 378.184: 616.211/.232

<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-5-53-59>

Дозозависимый эффект снижения слуха на фоне приема цисплатина

Я. Ю. Никиткина¹, А. И. Крюков¹, Н. Л. Кунельская¹, А. А. Темнов²

¹ Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л. И. Свержевского ДЗМ, Москва, 117152, Россия

² Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет) Московская область, г. Долгопрудный, 141701, Россия

Цисплатин – цистостатик с известным побочным ототоксическим эффектом. Современные схемы химиотерапии направлены на поддержание высокой эффективности против злокачественных образований с минимальными осложнениями. Известно, что одним из побочных действий препарата является цисплатин-индуцированная нейросенсорная тугоухость. Наше исследование направлено на изучение снижения слуха при применении цисплатина в зависимости от суммарной дозы препарата в клинической практике и выявление клеток-мишеней в структуре внутреннего уха в эксперименте. Всего было исследовано 117 пациентов, применяющих цисплатин для лечения новообразований различной локализации, среди которых снижение слуха регистрировалось в 28% случаев. Снижение слуха преимущественно затрагивало высокочастотную область свыше 8000 Гц и зависело от суммарной дозы цисплатина. Экспериментальную часть работы мы проводили на мышах линии BALB/C. Для моделирования токсической тугоухости мы использовали 2 схемы введения цисплатина: однократно в дозе 12 мг на 1 кг интраторактально и в дозе 3 мг/кг последовательно в течение 7 дней. После введения цисплатина было зафиксировано снижение слуха по данным КСВП и ПИОАЭ у всех животных, которое было более выражено среди животных с однократным введением препарата. Гистологическое исследование препаратов улитки животных, подвергшихся токсическому действию цисплатина, показало поражение структур спирального ганглия, сосудистой полоски и наружных волосковых клеток в разной степени выраженности в зависимости от дозы препарата.

Ключевые слова: ототоксичность, цисплатин, КСВП, моделирование, ПИОАЭ, снижение слуха, нейросенсорная тугоухость.

Для цитирования: Никиткина Я. Ю., Крюков А. И., Кунельская Н. Л., Темнов А. А. Дозозависимый эффект снижения слуха на фоне приема цисплатина. *Российская оториноларингология*. 2023;22(5):53–59. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-5-53-59>

Hearing loss when taking cisplatin, depending on the dose

Ya. Yu. Nikitkina¹, A. I. Kryukov¹, N. L. Kunel'skaya¹, A. A. Temnov²

¹ Sverzhevsky Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology, Moscow, 117152, Russia

² Moscow Institute of Physics and Technology, Moscow region, Dolgoprudny, 141701, Russia

Cisplatin is a cystostatic agent with a ototoxic side effect. Modern chemotherapy protocols aim to maintain high efficiency against malignant tumors with minimal complications. It is known that one of the side effects of the drug is cisplatin-induced sensorineural hearing loss. Our study research hearing loss with the use of cisplatin depending on the total dose of the drug in clinical practice and identifying target cells in the structure of the inner ear in experiment. A total of 117 patients using cisplatin to treat tumors of various locations were studied, among whom hearing loss was revealed in 28% of cases. Hearing loss predominantly affected the high-frequency region above 8000 Hz and depended on the total dose of cisplatin. We carried out the experimental part of the work on BALB/C mice. To model toxic hearing loss, we used 2 cisplatin administration protocols: a single dose of 12 mg per kg intraperitoneally and a dose of 3 mg/kg sequentially for 7 days. After the administration of cisplatin, a decrease in hearing was recorded according to ABR and DPOAE in all animals, which was more prominent among animals with a single dose of the drug. Histological examination of preparations of the cochlea of animals exposed to the toxic effects of cisplatin showed damage to the structures of the spiral ganglion, stria vascularis and outer hair cells. Variety of damage depended on the dose of the drug.

Keywords: ototoxicity, cisplatin, TOAE, DPOAE, hearing loss, sensorineural hearing loss.

For citation: Nikitkina Ya. Yu., Kryukov A. I., Kunel'skaya N. L., Temnov A. A. Hearing loss when taking cisplatin, depending on the dose. *Russian Otorhinolaryngology*. 2023;22(5):53-59. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-5-53-59>

Сокращения
ПАОАЭ – отоакустическая эмиссия на частоте про-
дукта искажения

КСВП – коротколатентные слуховые вызванные по-
тенциалы

Цисплатин – широко известный химиотерапевтический препарат, который используется в терапии новообразований различной этиологии. Он эффективен при злокачественных образованиях легких, головы, шеи, яичников, мочевого пузыря и др. [1]. Однако он нередко тяжело переносится, что проявляется тошнотой и рвотой, и имеет ряд серьезных побочных эффектов, среди которых наиболее опасны и сильно снижают качество жизни нефротоксичность, нейротоксичность и ототоксичность. Частота встречаемости ототоксического эффекта цисплатина, по данным литературы, варьирует от 9 до 97% [2–6]. Так же как и степень выраженности снижения слуха от минимальной в области высоких частот до IV степени [6, 7]. Выраженный разброс данных частоты встречаемости и тяжести снижения слуха свидетельствует о многофакторности и возможной генетической предрасположенности к цисплатин-индуцированной тугоухости. В литературе было описано, что высокий риск ототоксичности цисплатина может быть связан с полиморфными вариантами в генах TPMT (rs12201199), COMT (rs4646316) и ABCC (rs101640). Но повторные исследования показали, что при однофакторном анализе ни для одного из однонуклеотидных полиморфизмов взаимосвязь с риском развития снижения слуха не выявлена [8, 9]. До сих пор факторы риска, влияющие на проявление ототоксического эффекта цисплатина, до конца не установлены. Большинство исследователей выделяют как наиболее значимые – возраст и суммарную дозу препарата. Разные авторы выявляют разные критические суммарные дозы цисплатина (от 200 до 600 мг). По данным зарубежных коллег, при средних дозировках цисплатина изменения слуха регистрируется в 20% случаев, а при высоких суммарных дозах более 400 мг/м² – более чем в 50% [6, 10–12]. Современные схемы химиотерапии позволяют снизить токсичность и переносимость цисплатина за счет комбинации препарата с другими цитостатиками и повтора курсов. Для оценки влияния различных дозировок цитостатика на слуховую функцию необходим своевременный контроль слуха.

Химиотерапия при злокачественных процессах является жизненно необходимым лечением. Таким пациентам противопоказано применение большинства ноотропных, сосудистых и гормональных препаратов – тех групп, которые используются для лечения и стабилизации слуха при развитии острой и подострой нейросенсорной тугоухости. Поскольку варианты терапии паци-

ентов с ототоксической нейросенсорной тугоухостью на фоне приема цисплатина резко ограничены, вопрос о прогнозировании тугоухости у этого контингента больных стоит особенно остро. Неоднозначность клинических данных и необходимость точного прогнозирования явились предпосылкой для моделирования цисплатин-индуцированной нейросенсорной тугоухости и изучения локализации поражения и патогенетических механизмов. На настоящий момент среди патогенетических механизмов, вызывающих снижение слуха воздействием цисплатина, выделяют повреждение клеток за счет перекисного окисления мембран клеток, митохондриальной дисфункции, повреждения целостности спирали ДНК клеток за счет образования аддуктов, формирования активных форм радикалов, апоптоз клеток улитки [13–16]. Однако до сих пор нет универсальной модели для изучения ототоксического эффекта цисплатина. Чаще всего используется однократное интраперитонеальное введение цисплатина в токсичной дозировке (10–30 мг/кг) [17, 18]. Однако высокие дозы препарата больше 20 мг/кг обладают выраженной нефротоксичностью, что сопряжено с риском гибели животных. Кроме того, в клинической практике цисплатин вводят многократно, и данная модель не совсем соответствует современным схемам введения цитостатиков. Другим путем моделирования ототоксичности является повторное введение цисплатина не в столь высоких дозировках (2,0–3,5 мг/кг) в течение 5–7 дней, что имитирует повторяемость курсов [6, 19].

Цель работы

Оценить дозозависимый эффект ототоксичности цисплатина и выявить точку его приложения в структурах внутреннего уха.

Учитывая поставленную цель, наша работа была разделена на две части клиническую и экспериментальную. В клинической части работы мы оценивали степень снижения слуха, возникновение шума в ушах в зависимости от суммарной дозы цисплатина. В экспериментальной части исследования мы оценивали локализацию и степень повреждений структур внутреннего уха в зависимости от однократного или многократного введения препарата.

Пациенты и методы исследования

Нами было обследовано 117 пациентов с новообразованиями различной локализации. Среди них 44 женщины (38%) и 73 мужчины (62%) в воз-

расте от 31 до 69 лет, средний возраст которых составил 55 лет. Исследование слуха проводили до лечения и после проведения курсов терапии препаратами платины. По данным динамического наблюдения – у 33 пациентов после проведения курса цисплатиновой терапии регистрировалось достоверное снижение слуха. Снижение слуха оценивалось методом тонально-пороговой аудиометрии в стандартном и расширенном частотном диапазоне (до 16 000 Гц). За снижение слуха мы принимали повышение порогов слуха свыше 10 дБ на трех смежных частотах и более или на четырех дистантных частотах, а также появление обрыва восприятия звуков на высоких частотах. Пациенты со снижением слуха были объединены в I группу – 33 человека (28%). Другие 84 пациента (72%), принимающие химиотерапию без снижения слуха, составили II контрольную группу. Распространенность, локализация и тяжесть онкологического процесса по международной классификации TMN I и II группы соответствовали друг другу. Исходный уровень слуха до проведения курса цисплатина был сопоставим у двух групп. По данным тональной пороговой аудиометрии до цисплатиновой терапии среди пациентов I группы у 5 (15%) пациентов была выявлена двусторонняя симметричная нейросенсорная тугоухость I степени. У 28 человек (85%) слух соответствовал возрастной норме. У пациентов II группы I степень симметричного снижения слуха по нейросенсорному типу была выявлена у 9 пациентов (11%), слух остальных 75 пациентов (89%) соответствовал возрастной норме.

Результаты исследований

Анализ жалоб пациентов I и II группы. Среди всех 117 пациентов субъективные симптомы ототоксического воздействия цисплатина, такие как шум в ушах и снижение слуха, были выявлены у 12 человек (10%), среди которых 9 жаловались на периодический шум в ушах и 3 пациента отметили снижение слуха. Сочетание двух симптомов повреждения слухового анализатора (субъективного ушного шума и снижение слуха) было у четырех человек. Среди пациентов, отмечающих шум в ушах, шесть отмечали периодический шум в ушах до приема химиопрепаратов. Жалоб, характерных для повреждения вестибулярной функции, таких как приступы головокружения, неустойчивость, не было зафиксировано ни у одного пациента.

Характеристика снижения слуха у пациентов I группы. Наиболее уязвимым для воздействия цисплатина оказался расширенный частотный диапазон от 10 000 до 16 000 Гц. В 100% случаев у пациентов I группы было зарегистрировано повышение порогов восприятия на частотах от 12 000 до 16 000 Гц. У 18 пациентов было зафиксировано появление обрывов на максимально высоких

частотах: у 13 – на 16 000 Гц, у 2 – на 14 000 Гц. У двоих пациентов (6%) помимо повышения порогов звуковосприятия на высоких частотах регистрировалось ухудшение слуха на речевых частотах 1000 и 4000 Гц, однако не утяжеляющих степень снижения слуха по классификации ВОЗ.

I группа. Анализ тактики и схем лечения показал, что у 15 больных (45% случаев) проводились предшествующие курсы химиотерапии другими схемами, не включавшими препараты платины. Диапазон курсов лечения у обследованных нами больных составил от 4 до 7. Средняя суммарная доза цисплатина составила 420 мг. Регистрация ототоксического эффекта в 76% случаев регистрировалась после 3-го курса цисплатина.

II группа. Количество больных, получавших стартовый курс химиотерапии препаратом цисплатин, возросло до 82% (66 пациента). Соответственно снизился процент пациентов, начавших химиотерапевтическое лечение со схем, не содержащих цисплатин, до 18% (18 человек). Диапазон курсов лечения у обследованных нами больных составил от 2 до 6. Средняя суммарная доза цисплатина составила 245 мг.

Следует отметить, что у пациентов I группы чаще, чем у пациентов 2-й группы регистрировали высокий процент избыточной шумовой нагрузки в анамнезе (в 45 и 21% случаев соответственно) и суммарная доза цисплатина свыше 300 мг вызывала поражение внутреннего уха в 48% случаев среди всех пациентов I и II групп.

Экспериментальное исследование. Материалы и методы

В экспериментальном исследовании участвовали 25 мышей линии BALB/C, без патологии наружного и среднего уха в возрасте от 2–6 мес., массой 21–26 мг. Средний возраст животных составил $3,8 \pm 2,1$ мес. Всем животным проводили оценку слуховой функции методом ПИОАЭ и КСВП. После создания нормативной базы животные были разделены на 2 группы: I составили 10 мышей, которым вводили цисплатин в дозе 12 мг/кг интраперитонеально однократно; II – составили 10 мышей, которым вводили цисплатин в дозе 3 мг/кг в течение 7 дней; III группу составили 5 интактных животных для контроля гистологического исследования.

После введения химиопрепарата животные I и II групп повторно исследовались методом ПИОАЭ на 7, 14 и 30-е сутки после стартовой терапии цисплатином и КСВП на 30-е сутки. В качестве анестезии во всех исследованиях использовали комбинацию препаратов золетил (4–8 мг/100 гм в/м) и ксила (2–4 мг/кг в/м).

Во время исследования среди мышей I группы от токсического эффекта цисплатина погибли 2 животных – на 1-е и 3-и сутки после введения

препарата. Среди животных II группы летальности не было.

На 30-е сутки все животные были выведены из эксперимента для проведения гистологического исследования. Гистологическую оценку препаратов проводили на парафиновых срезах толщиной 3–4 мкм в окраске гематоксилином и эозином.

Результаты исследования

По данным ПИОАЭ и КСВП были составлены нормативные показатели слуховой функции мышей линии BALB/C. Отоакустический ответ был

зарегистрирован у всех животных. По данным ПИОАЭ во всех случаях соотношение сигнал/шум превышало 4 дБ на всех частотах. Порог слышимости по данным КСВП в среднем регистрировался при интенсивности $32,47 \pm 2,02$ дБ. Морфология и латентность пиков показали, что I волна регистрируется в 100% случаев и наиболее стабильна, возникает на $1,86 \pm 0,03$, V волна визуализируется в 70% исследований.

Характеристика слуха мышей I группы после введения цисплатина. По нашим данным, под воздействием цисплатина среди животных I группы

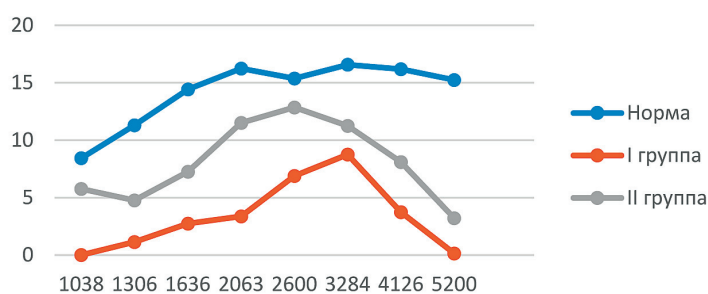


Рис. 1. Результаты ПИОАЭ у мышей под действием цисплатина
Fig. 1. Results of otoacoustic emissions at the frequency of the distortion product in mice under the influence of cisplatin

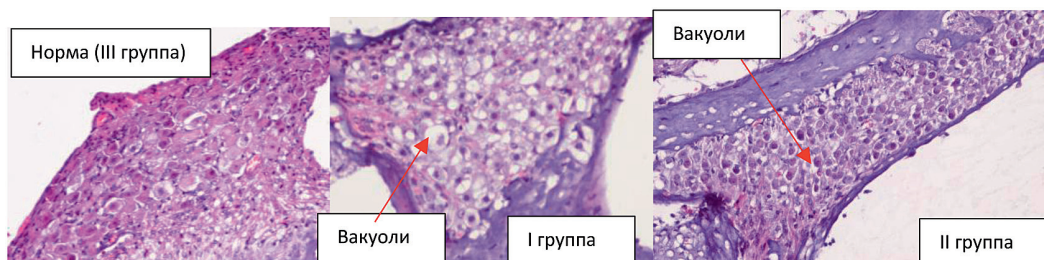


Рис. 2. Спиральный ганглий животных, пораженный токсическим действием цисплатина. Окраска гематоксин эозин
Fig. 2. Spiral ganglion of animals affected by the toxic effect of cisplatin. Hematoxylin-eosin staining

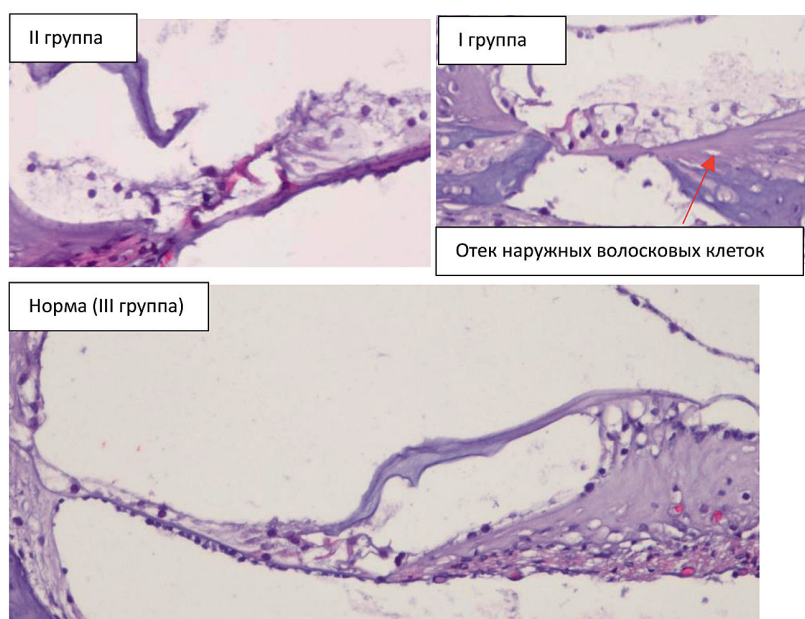


Рис. 3. Кортиев орган животных, пораженный токсическим действием цисплатина. Окраска гематоксин эозин
Fig. 3. Organ of Corti in animals affected by the toxic effects of cisplatin. Hematoxylin-eosin staining

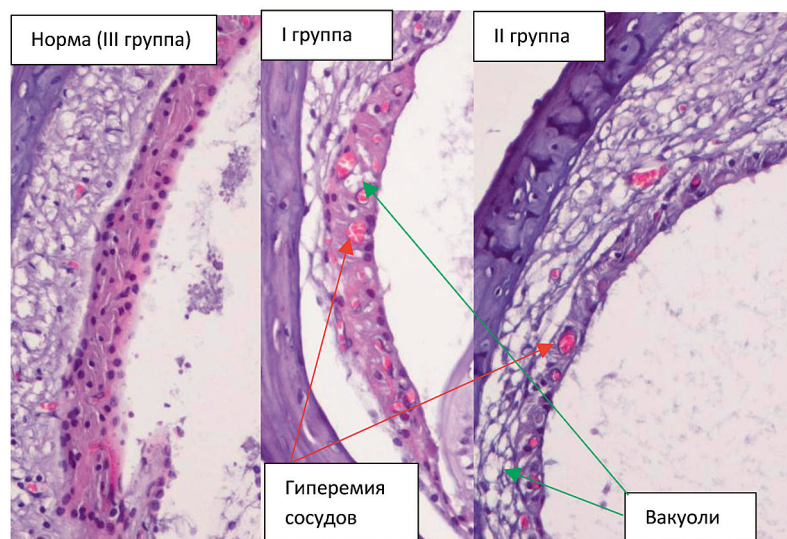


Рис. 4. Сосудистая полоска животных, пораженная токсическим действием цисплатина. Окраска гематоксилин эозин
Fig. 4. Stria vascularis of animals affected by the toxic effect of cisplatin. Hematoxylin-eosin staining

снижение амплитуды ответа ПИАОЭ появилось на 7-е сутки и достигло минимальных значений на 30-е сутки. Следует отметить, что на 30-е сутки ПИАОЭ в 77% случаев (23 ушей) зарегистрировано не было (полученный ответ не превышал 4 дБ ни на одной частоте). Пороги слуха на 30-е сутки после введения цисплатина по данным КСВП повысились у всех животных и в среднем составили $64,92 \pm 0,06$ дБ.

У животных II группы регистрировалось снижение амплитуды ответа преимущественно в высокочастотном диапазоне по данным ПИАОЭ (рис. 1). Регистрация порогов слуха по данным КСВП на 30-е сутки показала снижение слуха на 20–40 дБ, в среднем составили $46,54 \pm 0,08$ дБ.

Гистологическое исследование внутреннего уха животных I и II групп. Гистологическое исследование препаратов внутреннего уха животных в окраске гематоксилин эозин I группы показало выраженную вакуолизацию цитоплазмы и снижение базофильности ядер клеток спирального ганглия, наружных волосковых клеток и сосудистой полоски. Данные изменения визуализировались как в основании улитки, так и в области верхушки. Наружные волосковые клетки увеличены в объеме, что обусловлено их отеком. Наблюдается выраженная гиперемия в сосудистой полоске.

Гистологическое исследование препаратов внутреннего уха у животных II группы также показало наличие вакуолизации цитоплазмы и снижение базофильности ядер клеток спирального ганглия и сосудистой полоски, однако выражен-

ность процесса была меньше, чем у животных I группы. Аналогичные повреждения наружных волосковых клеток визуализировались значительно реже, в основном, в завитке улитки, что соответствует высокочастотному диапазону слуха (рис. 2–4).

Выводы

По данным нашего исследования, снижение слуха на фоне приема цисплатина регистрируется в 27% случаев. Дозозависимый эффект наступает при суммарной дозе цисплатина свыше 300 мг и регистрируется в 48% случаев.

Снижение слуха в 94% случаев не затрагивало речевую зону и локализовалось в диапазоне от 8000–20 000 Гц.

Для моделирования цисплатин-индуцированной нейросенсорной тугоухости можно использовать как однократное введение высокой дозы цисплатина, так и ежедневное введение малой дозы цисплатина в течение недели.

Однократное введение цисплатина в высокой дозировке вызывает обширные повреждения улитки и стойкое снижение слуха, однако токсично для животных и часть животных может погибнуть до окончания эксперимента.

Введение цисплатина в малой дозе в течение недели менее токсично для животного, но вызывает частичное повреждение структур улитки и не столь выраженные изменения слуха.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Регистр лекарственных средств России РЛС. Энциклопедия лекарств. 21-й вып./ Гл. ред. Г. Л. Вышковский. М.: ВЕДАНТА, 2012. 1612 с.
Register of Medicines of Russia RLS. Encyclopedia of drugs. 21st issue. Ch. ed. G. L. Vyshkovskii. Moscow: VEDANTA, 2012. 1612 p.
2. Богомилский М. Р., Дьяконова И. Н., Рахманова И. В., Сапожников Я. М., Стаховская О. А., Тихомиров А. М. Электрофизиологическая оценка слуховой функции после введения цисплатина. *Вестник оториноларингологии*. 2010;3:24–26.
Bogomil'skii M. R., D'yakonova I. N., Rahmanova I. V., Sapozhnikov Ya. M., Stahovskaya O. A., Tihomirov A. M. Electrophysiological evaluation of the hearing function following cisplatin administration. *Vestnik otorinolaringologii*. 2010;3:24–26. (In Russ.).
3. Иванов С. А., Журавский С. Г., Галагудза М. М. Цисплатиновая ототоксичность. *Вестник оториноларингологии*. 2012;77(4):82–87.
Ivanov S. A., Zhuravskii S. G., Galagudza M. M. Ototoxicity of cisplatin. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2012;77(4):82–87. (In Russ.).
4. Стаховская О. А. Ототоксичность цисплатина и пути ее профилактики при лечении злокачественных опухолей у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002.
Stahovskaya O. A. Ototoxicity of cisplatin and ways of its prevention in the treatment of malignant tumors in children: abstract of the dissertation of a candidate of medical sciences. Moscow, 2002. (Russ.).
5. Coradini P. P., Cigana L., Selistre S. G., Rosito L. S., Brunetto A. L. Ototoxicity from cisplatin therapy in childhood cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007 Jun;29(6):355–360. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e318059c220>. PMID: 17551394
6. Perše M. Cisplatin Mouse Models: Treatment, Toxicity and Translatability. *Biomedicines*. 2021 Oct 7;9(10):1406. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9101406>. PMID: 34680523; PMCID: PMC8533586
7. Roland P. S., John A., Rutka M. D. Ototoxicity. *BC Decker*. ON 2004;50–75.
8. Ross C. J., Katzov-Eckert H., Dubé M. P., Brooks B., Rassekh S. R., Barhdadi A., Feroz-Zada Y., Visscher H., Brown A. M., Rieder M. J., Rogers P. C., Phillips M. S., Carleton B. C., Hayden M. R. CPNDS Consortium. Genetic variants in TPMT and COMT are associated with hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. *Nat Genet*. 2009 Dec;41(12):1345–1349. <https://doi.org/10.1038/ng.478>. Epub 2009 Nov 8. Erratum in: *Nat Genet*. 2013 May;45(5):578. PMID: 19898482
9. Миронович О. Л., Близнец Е. А., Гарбарук Е. С., Белогурова М. Б., Субора Н. В., Варфоломеева С. Р., Качанов Д. Ю., Шаманская Т. В., Маркова Т. Г., Поляков А. В. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов TPMT, COMT и ABCC3 с развитием нарушения слуха, индуцированного приемом цисплатина. *Вестник оториноларингологии*. 2018;83(4):60–66. <https://doi.org/10.17116/otorino201883460>
Mironovich O. L., Bliznetz E. A., Garbaruk E. S., Belogurova M. B., Subora N. V., Varfolomeyeva S. R., Kachanov D. Yu., Shamanskaya T. V., Markova T. G., Poliakov A. V. The analysis of the association of the polymorphic variants of the TPMT, COMT, and ABCC3 genes with the development of hearing disorders induced by the cisplatin treatment. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2018;83(4):60–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201883460>
10. Bokemeyer C., Berger C. C., Hartmann J. T., Kollmannsberger C., Schmoll H. J., Kuczyk M. A., Kanz L. Analysis of risk factors for cisplatin-induced ototoxicity in patients with testicular cancer. *Br J Cancer*. 1998 Apr;77(8):1355–62. <https://doi.org/10.1038/bjc.1998.226>. PMID: 9579846; PMCID: PMC2150148
11. Bertolini P., Lassel M., Mercier G., Raquin M. A., Izzi G., Corradini N., Hartmann O. Platinum Compound-Related Ototoxicity in Children: Long-Term Follow-Up Reveals Continuous Worsening of Hearing Loss. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004 Oct;26(10):649–655. <https://doi.org/10.1097/01.mph.0000141348.62532.73>. PMID: 27811606
12. Callejo A., Sedó-Cabezón L., Juan I. D., Llorens J. Cisplatin-Induced Ototoxicity: Effects, Mechanisms and Protection Strategies. *Toxics*. 2015 Jul 15;3(3):268–293. <https://doi.org/10.3390/toxics3030268>. PMID: 29051464; PMCID: PMC5606684
13. Guo X., Bai X., Li L., Li J., Wang H. Forskolin protects against cisplatin-induced ototoxicity by inhibiting apoptosis and ROS production. *Biomed Pharmacother*. 2018. Mar;99:530–536. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.01.080>. Epub 2018 Feb 20. PMID: 29665656
14. Tang Q., Wang X., Jin H., Mi Y., Liu L., Dong M., Chen Y., Zou Z. Cisplatin-induced ototoxicity: Updates on molecular mechanisms and otoprotective strategies. *Eur J Pharm Biopharm*. 2021. Jun;163:60–71. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2021.03.008>. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33775853
15. So H. S., Park C., Kim H. J., Lee J. H., Park S. Y., Lee J. H., Lee Z. W., Kim H. M., Kalinec F., Lim D. J., Park R. Protective effect of T-type calcium channel blocker flunarizine on cisplatin-induced death of auditory cells. *Hear Res*. 2005; Jun;204(1-2):127–139. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2005.01.011>. PMID: 15925198
16. Крюков А. И., Кунельская Н. Л., Абрамов В. Ю., Темнов А. А., Левина Ю. В., Кудеева Я. Ю., Байбакова Е. В., Чугунова М. А. Ототоксическое воздействие цисплатина на внутреннее ухо. *Вестник оториноларингологии*. 2015;80(1):21–24. <https://doi.org/10.17116/otorino201580121-24>
Krukov A. I., Kunel'skaya N. L., Abramov V. Yu., Temnov A. A., Levina Yu. V., Kudееva Ia. Yu., Baybakova E. V., Chugunova M. A. The ototoxic action of cisplatin on the middle ear. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2015;80(1):21–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201580121-24>
17. Yu D., Gu J., Chen Y., Kang W., Wang X., Wu H. Current Strategies to Combat Cisplatin-Induced Ototoxicity. *Front Pharmacol*. 2020 Jul 3;11:999. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00999>. PMID: 32719605; PMCID: PMC7350523

18. Harrison R. T., Seiler B. M., Bielefeld E. C. Ototoxicity of 12 mg/kg cisplatin in the Fischer 344/NHsd rat using multiple dosing strategies. *Anticancer Drugs*. 2016 Sep;27(8):780-786. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000395>. PMID: 27467178.
19. Hughes AL, Hussain N, Pafford R, Parham K. Dexamethasone otoprotection in a multidose cisplatin ototoxicity mouse model. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014 Jan;150(1):115-120. <https://doi.org/10.1177/0194599813511948>. Epub 2013 Nov 14. PMID: 24233060.

Информация об авторах

Никиткина Яна Юрьевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательского отдела сурдологии и патологии внутреннего уха, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л. И. Свержевского ДЗМ (117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, строение 2); e-mail: ya_kudeeva@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1180-3661>

Крюков Андрей Иванович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л. И. Свержевского ДЗМ (117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, строение 2)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0149-0676>

Кунельская Наталья Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л. И. Свержевского ДЗМ (117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, строение 2); e-mail: nlkun@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1001-2609>

Темнов Андрей Александрович – доктор медицинских наук, заместитель заведующего лабораторией химического и биотехнологического синтеза, Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет) (141701, Россия, Московская область, г. Долгопрудный), e-mail: aa-temnov@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2141-1613>

Information about authors

Yana Yu. Nikitkina – MD Candidate, Researcher at the Research Department of Audiology and Pathology of the Inner Ear, Sverzhovsky Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology (2, 18A, Zagorodnoye shosse, Moscow, Russia, 117152); e-mail: ya_kudeeva@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1180-3661>

Andrei I. Kryukov – MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Sverzhovsky Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology (2, 18A, Zagorodnoye shosse, Moscow, Russia, 117152)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0149-0676>

Natal'ya L. Kunelskaya – MD, Professor, Deputy Director for Scientific Work, Sverzhovsky Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology (2, 18A, Zagorodnoye shosse, Moscow, Russia, 117152); e-mail: nlkun@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1001-2609>

Andrei A. Temnov – MD, Deputy Head of the Laboratory of Chemical and Biotechnological Synthesis, Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University) (Dolgoprudny, Moscow region, Russia, 141701), e-mail: aa-temnov@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2141-1613>

Статья поступила 11.01.2023

Принята в печать 05.09.2023