

# СКРИНИНГ РИСКА ОТОТОКСИЧНОСТИ АМИНОГЛИКОЗИДОВ, ОСНОВАННЫЙ НА ВЕГЕТАТИВНОМ РЕЗОНАНСНОМ ТЕСТЕ

М.Г. Абакаров<sup>1</sup>, Ю.Б. Белоусов<sup>1</sup>, М.М. Магомедов<sup>2</sup>, М.Ю. Готовский<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра клинической фармакологии ГОУ ВПО РГМУ (г. Москва)

<sup>2</sup>Кафедра оториноларингологии лечебного факультета ГОУ ВПО РГМУ (г. Москва)

<sup>3</sup>Центр интеллектуальных медицинских систем «ИМЕДИС» (г. Москва)

## РЕЗЮМЕ

В статье изложены результаты оценки информативности (чувствительности и специфичности) диагностического подхода для скрининга лиц с высоким риском ототоксичности аминогликозидов, основанном на вегетативном резонансном тесте. По мнению авторов, предложенный тест отвечает требованиям, предъявляемым к скрининговым диагностическим методам, позволяет оценить чувствительность к аминогликозидам по такому фенотипическому признаку как чувствительность к резонансу между осцилляциями волоковых клеток нейроэпителлия слухового анализатора и осцилляциями аминогликозидов.

Одним из серьезных осложнений фармакотерапии аминогликозидами является ототоксический эффект, выражающийся в слуховых или вестибулярных расстройствах, которые носят непредсказуемый и, как правило, необратимый характер. Поэтому не вызывает сомнений, что наиболее эффективным подходом для повышения безопасности терапии аминогликозидами является прогнозирование риска их побочного действия на слуховой анализатор. Однако в рамках традиционной биохимии, фармакологии и оториноларингологии подходы для прогнозирования риска ототоксичности до сих пор не разработаны.

Уточнение биохимического механизма ототоксичности и открытие ряда генетических мутаций, сопряженных с повышенной чувствительностью к аминогликозидам, позволило отнести эти эффекты к идиосинкразии. В соответствии с этими представлениями принято считать, что чувствительность нейроэпителлия кортиевого органа к аминогликозидам носит индивидуальный характер, а в ее основе лежит окислительный стресс: нарушение баланса между реактивным синтезом активных форм кислорода (АФК) и их инактивацией клеточными системами защиты антиоксидантами (глутатион) и ферментами (супероксиддисмутаз, глутатионпероксидаза, каталаза), где ведущую роль в формировании этого дисбаланса играют генетические факторы [12].

На наш взгляд, одним из эффективных подходов для прогнозирования риска ототоксичности аминогликозидов является медикамен-

тозный тест, основанный на электропунктурном вегетативном резонансном тесте (ВРТ) [1].

Преимуществом подобного подхода является возможность моделирования взаимодействия лекарственных средств и человека без введения лекарственного средства в организм пациента (в отличие от фармакологических проб в клинической медицине) и оценки чувствительности к тем или иным ксенобиотикам с помощью небольшого числа простых, стандартизованных и воспроизводимых измерений. Определяемая с помощью ВРТ реакция организма на внесение в измерительную цепь лекарственного средства может иметь диагностическое значение для оценки индивидуальной чувствительности к лекарству, поскольку, как мы предполагаем, ответ здоровой клетки и клетки, отягощенной мутациями (врожденного или приобретенного характера), будет различным.

Это предположение мы обосновываем тем известным фактом, что воздействие на клетки различных повреждающих факторов, в том числе источников электромагнитных колебаний (возможность резонансного взаимодействия между потенцированными аминогликозидами и структурами внутреннего уха ранее нами была показана [3]), вызывает изменение внутри или вне клеточных уровней активных форм кислорода (окислительный стресс), а затем и адаптивные ответы клеток, характер которых зависит от текущего состояния клетки, интенсивности и длительности воздействия, спектрального состава действующего электромагнитного поля [2, 8].

**Целью** настоящего исследования является оценка информативности медикаментозного теста на основе ВРТ для скрининга лиц с высоким риском развития ототоксичности при фармакотерапевтическом применении аминогликозидов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Вегетативный резонансный тест относится к группе методов электропунктурной диагностики, в которых используется тестирование медикаментов и сопоставление между изменениями электропроводности в точках измерения (ТИ), расположенных на акупунктурных меридианах, и состоянием различных органов и систем организма [1].

Для оценки состояния рецепторного образования кортиевого органа и его чувствительности к аминогликозидам нами предлагается алгоритм из 4 последовательных измерений.

Первый шаг, тест с органомпрепаратом (ОП), например, с ОП «*нерв и проток улитки*» (НПУ). При наличии повреждения рецепторного образования в результате действия этиологических факторов (генетические мутации приобретенного характера) или врожденных генетических мутаций:

**ОП «*нерв и проток улитки*» ↓ (1)**

При отрицательном тесте (ОП «*нерв и проток улитки*» ↑ (1)) дальнейшие измерения не проводятся, орган «здоров».

Второй шаг, определение чувствительности структуры к аминогликозидному препарату [1]:

**ОП «НПУ» ↓ + Аминогликозидный антибиотик в потенции СЗ ↑ (или применяется официальный препарат) (2).**

Этот тест считали ключевым для оценки риска ототоксичности аминогликозидов.

Для оценки этиологии выявленных нарушений, в частности, оценки их этиологической связи с действием токсических факторов, нами использован тест-препарат «Приобретенная токсическая информация» (ПТИ, Intox II). Необходимость измерений с применением этого тест-препарата мы обосновываем тем, что, как показали еще ранние клинические наблюдения, к внешним факторам, повышающим чувствительность волосковых клеток слухового анализатора к аминогликозидам, относятся предшествующее применение ототоксических лекарств и патология внутреннего уха [7].

В связи с этим, представлялось интересным и важным сопоставление результатов измерений с ПТИ, ОП и аминогликозидами у пациентов с хронической нейросенсорной тугоухос-

тью (НТ) лекарственной этиологии и НТ, не связанной с применением аминогликозидов.

**ОП «*нерв и проток улитки*» ↓ + «Приобретенная токсическая информация (ПТИ)» ↑ (3)  
«ПТИ» ↓ + Аминогликозидный антибиотик в потенции СЗ ↑ (4).**

В соответствие принятой в ВРТ трактовкой [1], при выполнении тестов 3 и 4 считали, что при известной лекарственной этиологии повреждение рецептора вызвано аминогликозидным антибиотиком, а если аминогликозиды ранее не применялись, то тест расценивали как ложноположительный.

Для проведения медикаментозного теста применяли оборудование производства ООО «ЦИМС «ИМЕДИС» (г. Москва): аппарат для электропунктурной диагностики и электро-, магнито- и светотерапии «МИНИ-ЭКСПЕРТ-ДТ», компьютеризированный с программным обеспечением «МИНИ-ЭКСПЕРТ» и аппарат «ИМЕДИС-БРТ-ПК» (комплектация 2).

Все потенцированные аминогликозиды (стрептомицин, гентамицин, канамицин, неомицин, сизомицин и амикацин) изготовлены из официальных препаратов в ОАО «Холдинг ЭДАС» (г. Москва) по индивидуальной заявке и применялись в потенции СЗ.

Для оценки информативности предложенных тестов определены: показатель чувствительности Se (он рассчитывался как отношение истинно положительных результатов к сумме истинно положительных и ложно отрицательных результатов, этот параметр оценивали у лиц с диагностированной нейросенсорной тугоухостью различной этиологии), показатель специфичности Sp (отношение истинно-отрицательных результатов к сумме ложно положительных и истинно отрицательных результатов, этот параметр оценивали у клинически здоровых лиц, у которых по данным аудиологического обследования не выявлена патология органа слуха) и показатель общей точности измерений (формула Ликкена,  $Sp+Se/2$ ) [11].

При проведении исследования обследовано 352 человека в возрасте от 17 до 70 лет (табл. 1).

На первом этапе у 76 больных с НТ различной этиологии оценивали показатель Se тестов 1, 2, 3 и 4 (табл. 2).

На втором – специфичность измерений с применением тех же тестов у 81 клинически здоровых лиц, которые при аудиологическом обследовании признаны здоровыми.

Для оценки зависимости результатов ВРТ измерений от генетических мутаций, с кото-

рыми может быть сопряжено заболевание, у 53 пациентов с нейросенсорной тугоухостью различной этиологии провели молекулярно-генетический анализ на носительство мутации в гене GJB2, кодирующего белок коннексин 26 (30–35 delG) и мутации A1555G в гене 12S митохондриального генома, с которым связывают высокую чувствительность к аминогликозидам [14]. Исследования проводили в лаборатории молекулярной генетики НИИ физико-химической медицины, г. Москва.

После оценки информативности (надежности) тестов ВРТ проводили скрининг риска ототоксичности у 142 здоровых лиц без жалоб на орган слуха.

Статистический анализ полученных данных проводили с применением средств непараметрической статистики (Хи-квадрат) а расчеты проводили с помощью средств статистической обработки данных пакета Excel (MS OFFICE).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты измерений у пациентов с диагностированной нейросенсорной тугоухостью показали, что из трех органопрепаратов («НПУ», «Ул» и «УлП») (табл. 2) наибольшей чувствительностью для выявления повреждения рецепторного образования слухового анализатора обладал тест с ОП НПУ. Показатель Se теста для всей группы (76 человек) составил 89% (для двух других ОП этот показатель был низким – 13% для ОП Ул и 12% для ОП УлП).

Показатель Se теста НПУ в группе больных с лекарственной нейросенсорной тугоухостью был несколько меньше, чем в группе пациентов с нелекарственной нейросенсорной тугоухостью (89,7), а различия были статистически достоверными –  $p < 0,05$  (0,015), что мы объясняем относительно большим числом ложноотрицательных результатов у больных с лекарственной этиологией заболевания, которую можно, в свою очередь, объяснить возможностью развития аудиологической картины нейросенсорной тугоухости при ретрокохлеарных поражениях слухового анализатора [6].

Статистический анализ различий в показателях чувствительности тестов с ОП Ул и УлП, не проводили ввиду их низких значений (низкой чувствительности).

Показатели Se по тестам НПУ↓+ПТИ↑, НПУ↓+Аг↑, ПТИ↓+Аг↑ были практически одинаковыми и совпали с таковыми теста НПУ↓. При этом, в процессе проведения измерений у пациентов с лекарственной тугоухостью положительный тест наблюдался

как правило с одним аминогликозидом, тогда как у лиц с нелекарственной тугоухостью нередко критериям чувствительности (по тесту НПУ↓+Аг↑) отвечали более одного препарата. Особенно это относится к группе пациентов с наследственными формами заболевания. У троих пациентов этой группы показана высокая чувствительность ко всем тестируемым препаратам.

Сопоставимые показатели Se тестов с ПТИ у пациентов с лекарственной тугоухостью и с заболеванием нелекарственной этиологии (различия между которыми были, к тому же недостоверны,  $p > 0,05$ ), наш взгляд, объясняется тем, что механизм повреждения волоковых клеток различными повреждающими факторами, как инфекционными, так токсическими, носит универсальный характер, реализуемый через окислительный стресс, исход которого зависит от состояния антиоксидантных систем клетки [4]. В связи с этим, ценность этого теста для этиологической диагностики заболевания, представляется сомнительной.

Показатель Se теста НПУ↓ в группе пациентов с генотипом 5G/5G (табл. 3) был несколько меньше, чем в группе с генотипом 5G/6G, где причиной заболевания является как минимум еще одна, не диагностированная мутация – 85,7% и 90%, соответственно, а различия были недостоверными ( $p > 0,05$ ). Недостоверными были различия в чувствительности и других тестов (см. табл. 3), показатели которых были сопоставимы с тестом НПУ↓. Ни в одном случае из 53 пациентов с хронической НТ (у 13 в качестве этиологии заболевания фигурировали аминогликозиды) мутация A1555G диагностирована не была.

Результаты второго этапа исследования, оценки специфичности измерений Sp с теми же тест-препаратами у лиц, которые ранее не принимали аминогликозиды и по данным аудиологического обследования признаны здоровыми, представлены в таблице 4.

Показатель специфичности теста, по результатам измерений с ОП НПУ составил 83%. При измерениях с НПУ↓+ПТИ↑ специфичность теста также составила 83%. Это означает, что у 7% (14 человек) здоровых лиц без жалоб на слуховые расстройства, не принимавших в прошлом аминогликозиды, имеется высокий риск развития ототоксичности при условии их фармакотерапевтического применения.

Показатель общей точности тестов (его еще называют идеальной точностью) на выявление повреждения рецептора слухового анализатора

Таблица 1

**Общая характеристика больных с нейросенсорной тугоухостью различной этиологии и клинически здоровых лиц, обследованных в ходе выполнения исследования**

Исследование	Число обследованных	Возраст (M±m), лет
Оценка чувствительности тестов ВРТ у лиц с НТ различной этиологии, из них:	76	24,8±11,5
· лекарственная	27	23,7±10,1
· нелекарственная	49	25,1±12,3
Оценка специфичности ВРТ у клинически здоровых лиц	81	26,1±11,95
Молекулярно-генетический анализ на мутации 30-35 del G и A1555G, из них:	53	26,3±13,1
· лекарственная	13	22,1±12,3
· нелекарственная	40	26,1±10,4
ВРТ скрининг риска развития ототоксичности аминогликозидов	142	30±14,6

Таблица 2

**Результаты оценки чувствительности (Se) тестов у больных с нейросенсорной тугоухостью различной этиологии**

Этиология	N	Тест НПУ↓ p < 0,05	Тест Ул↓	Тест УлПр↓	Тест НПУ↓+Аг↑ P < 0,05	Тест НПУ↓+ПТИ↑ P < 0,05	Тест ПТИ↓+Аг↑
Лекарственная	27	24 (88,8%)	2 (7%)	1	24 (88,8%)	24 (88,8%)	24 (88,8%)
Нелекарствен	49	44 (89,7)	8 (11%)	8	44 (89,7)	44 (89,7)	44 (89,7)
Не известна	17	13 (76,4%)	1 (0,05%)	1	13 (76,4%)	13 (76,4%)	13 (76,4%)
Вирусная	5	5 (100%)	3 (60%)	3	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)
Род травма	5	5 (100%)	1	1	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)
Менингит	1	1	-	-	1	1	1
Прививки	1	1	-	-	1	1	1
Наследствен.	10	9 (90%)	1	1	9 (90%)	9 (90%)	9 (90%)
Комбинирован	10	10 (100%)	-	1	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)
<b>Итого:</b>	<b>76</b>	<b>68 (89%)</b>	<b>10 (13%)</b>	<b>9 (12%)</b>	<b>68 (89%)</b>	<b>68 (89%)</b>	<b>68 (89%)</b>

Таблица 3

**Результаты оценки чувствительности тестов у больных с несиндромальной нейросенсорной тугоухостью в связи с полиморфизмом гена GJB2 (мутация 35 del G)**

Генотип	Число пациентов	Тест НПУ↓	Тест НПУ↓+Аг↑	Тест НПУ↓+ ПТИ↑	Тест ПТИ↓ +Аг↑
5G/5G	7	6 (85,7%)	5 (71%)	6 (85,7%)	6 (85,7%)
5G/6G	10	9 (90%)	8 (80%)	7 (70%)	7 (70%)
		p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05

(табл. 4) для НПУ составила 86%, а для теста ПТИ↓+НПУ↑ 85,5%. Это достаточно высокие и вполне приемлемые показатели, сравнимые с таковыми других скрининговых и диагностических подходов, применяемых в медицине [11].

В пользу этого тезиса свидетельствуют и результаты измерений с 7 потенцированными аминогликозидами, которые показали высокую чувствительность (Se равное 100%) теста ПТИ↓+аминогликозид СЗ↑ при определении препарата, который стал (по данным анамнеза) причиной повреждения волоскового эпителия (табл. 5).

В соответствии с полученным результатом, мы оцениваем тест с ОП НПУ как ключевой, патогномичный тест для выявления дегенерации ре-

цепторного образования кортиевого органа без его этиологической расшифровки. Полное совпадение значений показателя чувствительности этого теста и тестов, которые оценивают чувствительность к отдельным препаратам у обеих этиологических групп (лекарственная и нелекарственная), согласуется с мнением [12], что чувствительность к аминогликозидам является фенотипическим признаком, который может быть проявлением различных генетических мутаций (врожденных и приобретенных), лежащих в основе патологии внутреннего уха. Эти наблюдения имеют большое практическое значение, поскольку при проведении скрининга позволяют ограничиться измерениями только с помощью теста НПУ↓.

Таблица 4

**Результаты оценки информативности ВРТ тестов у пациентов с нейросенсорной тугоухостью различной этиологии**

Тест	Чувствительность (Se) %		Специфичность (Sp) %	Общая точность, %
	Общая для группы	У носителей 30-35 del G		
НПУ	89	85,7	83	86
НПУ + ПТИ↑	88,1	85,7	83	85,5

Результаты третьего этапа исследования, скрининга у 142 лиц представлены в табл. 6. Все обследованные были разделены на 2 возрастные группы – до 40 лет (85 человек, средний возраст 22,1 ± 6,36 года) и старше 40 лет (57 человек, средний возраст 52,5 ± 5,94 года).

В группе лиц моложе 40 лет показатель риска (число положительных тестов НПУ↓+Аг↑) составил 25% (21 человек), тогда как в старшей возрастной группе он был выше в 4 раза и составил 100% (57 человек), что позволило сделать вывод о зависимости этого показателя от возраста испытуемых ( $\chi^2 = 78,1$  (df = 1)  $p < 0,001$ ). Это аргумент в пользу сложившегося в литературе мнения, что возраст является одним из важнейших факторов риска, повышающих чувствительность волосяного эпителия к аминогликозидам [ 7].

У всех 78 человек (54%) с высоким риском ототоксичности наибольшее число положительных тестов отмечено с гентамицином – 23 (33%) и стрептомицином – 18 (26%) тестов. Минимальное – 1 и 2 зарегистрированы с тобрамицином и сизомицином, соответственно (табл. 6). Если принять во внимание то, что речь идет о лицах, ранее не принимавших указанные препараты, более высокая частота положительных тестов на природные антибиотики (гентамицин и стрептомицин) по сравнению с полусинтетическими (сизомицин, амикацин, тобрамицин) пока еще не нашла своего объяснения.

У лиц молодого возраста (21 человек), у которых в соответствии с результатами скрининга выявлено повреждение рецепторного образования кортиевого органа, нами проведено аудиологическое исследование (тональная пороговая аудиометрия, ТПА), в результате которого у 19 человек выявлены нормальные показатели ТПА, а в 2 случаях выявлено

незначительное (15 дБ) повышение порогов восприятия на частоте 8 кГц.

У лиц старшей возрастной группы данные ТПА (снижение порогов на высоких частотах) были более выраженными и превышали 15 дБ практически у всех лиц с положительным тестом НПУ↓.

Выявление высокой чувствительности к одному из аминогликозидов в соответствии с тестом НПУ↓+Аг↑ следует расценивать как высокую чувствительность к фармакологической группе в целом, поскольку, на наш взгляд, при применении в высоких, фармакотерапевтических, дозах различия в чувствительности к потенцированным аминогликозидам, выявленные при измерениях, будут стираться.

То обстоятельство, что практически у всех пациентов с повреждением рецептора (по данным теста НПУ↓) имелись положительные тесты с аминогликозидами, согласуется со сформировавшимся на основе клинических наблюдений мнением о недопустимости применения аминогликозидов при слуховых или вестибулярных расстройствах независимо от их этиологии и выраженности [9]. Поэтому у пациентов с положительными тестом НПУ↓ (особенно лиц

Таблица 5

**Результаты измерений с потенцированными аминогликозидами**

Тестируемый аминогликозид	Лекарственная тугоухость n = 27		Мутация 30-35del G(5G/5G) n = 7	Мутация 30-35del G(5G/6G) n = 10
	Анамнез	Тест		
Неомицин				2
Канамицин	3	3	1	1
Стрептомицин	6	6	3	1
Амикацин				1
Генатмицин	15	15	1	2
Сизомицин				1
Тобрамицин				1
<b>Итого:</b>	<b>24</b>	<b>24 (100%)</b>	<b>5 (71%)</b>	
<b>Отрицательный тест</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>1</b>

Таблица 6

**Результаты ВРТ скрининга риска ототоксичности аминогликозидов**

Тест	Возраст до 40 лет n = 85	Возраст после 40 лет n = 57
НПУ+Антибиотик СЗ	21 (25%)	57 (100%).
НПУ+ПТИ	21 (25%)	50 (91%)
Неомицин	1	7
Канамицин	3	15
Стрептомицин	4	14
Амикацин	-	6
Гентамицин	11	12
Сизомицин	1	3
Тобрамицин	1	

среднего и пожилого возраста) аминогликозиды должны применяться только по строгим показаниям и с большой осторожностью.

Предлагаемая методология скрининга на основе ВРТ, основанная на выявлении повреждения рецепторного образования, наряду с аудиологическим [3, 5], позволит значительно снизить заболеваемость тугоухостью и глухотой за счет раннего выявления лиц с латентной патологией слухового анализатора и риском ототоксичности, поскольку аминогликозиды еще не потеряли свое клиническое значение в качестве средств антибактериальной химиотерапии, особенно туберкулеза и внутрибольничной пневмонии [9].

Важным достоинством скрининга на основе ВРТ, наряду с высокой чувствительностью, является простота исполнения, быстрота (измерение занимает 5–6 мин. на одного обследуемого), а также, – что очень важно – он не требует специально оборудованных помещений (в отличие от аудиологических исследований) и может быть выполнен врачами, неимеющими подготовки в области аудиологии.

### ВЫВОДЫ

1. Измерение с помощью теста ОП «нерв и проток улитки»↓ является качественным тестом, который выявляет повреждение рецепторного образования кортиевого органа с надежностью, сопоставимой с надежностью других диагностических методов, применяемых в медицине.

2. Положительный тест с ОП «нерв и проток улитки»↓ свидетельствует о риске развития ототоксичности при применении аминогликозидов.

3. Скрининг на основе ВРТ является методом выбора для выявления лиц с высоким риском развития слуховых расстройств при

применении как аминогликозидов, так и других ототоксических лекарств.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Василенко А.М., Готовский Ю.В., Мейзеров Е.Е. и др. Электропунктурный вегетативный резонансный тест: Методические рекомендации. – М.: Научно-практ. центр традиционной медицины и гомеопатии МЗ РФ, 2000. – 28 с.

2. Воейков В.Л. Регуляторная функция активных форм кислорода в крови и в водных модельных системах. Автореф... докт. биол. наук. – Москва, 2003. – 35 с.

3. Готовский Ю.В., Абакаров М.Г., Белоусов Ю.Б. Биологический резонанс как возможный механизм ототоксического действия аминогликозидных антибиотиков // Вестник оториноларингологии – 2005. – №1 – С.10–12.

4. Скулачев В.П. Явления запрограммированной смерти. Митохондрии, клетки и органы: роль активных форм кислорода // Соросовский образовательный Журнал – 2001 – т. 7 – №6. – С.4–10.

5. Таварткиладзе Г.А., Загорянская М.Е., Румянцева М.Г. и др. Методики эпидемиологического исследования нарушений слуха. Методические рекомендации. – М., 2006. 21 с.

6. Фисенко В.П. Влияние антибиотиков-аминогликозидов на разные структуры слухового анализатора // Эксп. и клин. фармакология. 2003, Т 66, №2, С.42–45.

7. Шантуров А.Г., Сенюков М.В. Ототоксическое действие антибиотиков. – Иркутск: Восточно-Сибирское книжн.изд-во, 1980. – 168 с.

8. Эйдус Л.Х. О механизме неспецифической реакции клеток на действие повреждающих агентов и природе гормезиса // Биофизика. – 2005. – 50(4) С.693–703.

9. Яковлев В.П., Яковлев С.И. Аминогликозиды. В кн: Рациональная антимикробная фармакотерапия. Рук-во для практикующих врачей. / Под общей ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. – М.: Литерра, 2003. – 1008 с. – Т2.

10. Ясинская А.А. Аудиологический скрининг, основанный на регистрации стационарных слуховых вызванных потенциалов. Автореф... канд.мед.наук. – Москва, 2006. – 28 с.

11. Crewson Ph.E., A Comparative Analysis of Polygraph with other Screening and Diagnostic Tools // Polygraph. – 2003. – Vol. 32(2). – P.57–85.

12. Forge A., Schacht J. Amiglycoside antibiotics. // Audiol Neurootol 2000, 5: 3–22.

13. Fischel-Ghodsian N: Genetic Factors in Aminoglycoside toxicity. // Pharmacogenomics. – 2005. – 6(1). – P. 27–36.

14. Grody W.W. Molecular genetic risk screening. // Annu Rev Med. – 2003. – Vol. 54. – P.473–90.