

# Пути проникновения глюкокортикостероидов из барабанной полости к структурам внутреннего уха

М.Л. Блинова<sup>✉1</sup>, А.Е. Голованов<sup>2</sup>, В.С. Исаченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

## Аннотация

На сегодняшний день в отечественной и зарубежной литературе появляется все больше сообщений об успешном применении глюкокортикостероидов для лечения патологии внутреннего уха путем местного – интратимпанального введения. Разрабатывается множество способов доставки лекарственных средств к структурам внутреннего уха. Как известно, системное введение глюкокортикостероидов имеет ряд противопоказаний и большое количество побочных эффектов за счет широкого спектра действия. Экзогенные глюкокортикоиды нарушают естественный баланс гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, вмешиваясь в систему регуляции отрицательной обратной связи, для полного восстановления которого впоследствии требуется длительное время. Интратимпанальный способ введения глюкокортикостероидов позволяет обойти указанные нежелательные эффекты и в то же время оказать желаемое терапевтическое действие на вестибулярные и кохлеарные структуры внутреннего уха. В отношении действия, оказываемого на структуры внутреннего уха, интратимпанальное применение глюкокортикостероидов оказалось более эффективным по сравнению с системным, что связано с наличием гематоперилимфатического барьера, сравнимого по своей проницаемости с гематоэнцефалическим. Более того, при системном введении для достижения достаточной концентрации препарата в жидкостях внутреннего уха требуются большие дозы стероидов. На сегодняшний день остается достаточно много вопросов в отношении путей, по которым лекарственный препарат проникает к структурам внутреннего уха, принципов распространения препарата внутри кохлеарных жидкостей, а также анатомических препятствий, с которыми можно столкнуться на пути к достижению желаемого терапевтического эффекта. Целью статьи является освещение актуальных на сегодняшний день достижений в области исследований, посвященных путям проникновения лекарственных препаратов, в частности глюкокортикостероидов, к структурам внутреннего уха из барабанной полости.

**Ключевые слова:** интратимпанальное введение глюкокортикостероидов, мембрана круглого окна, структуры овального окна, внутреннее ухо  
**Для цитирования:** Блинова М.Л., Голованов А.Е., Исаченко В.С. Пути проникновения глюкокортикостероидов из барабанной полости к структурам внутреннего уха. *Consilium Medicum*. 2022;24(9):626–631. DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201907

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

## REVIEW

## Ways of penetration of glucocorticosteroids from the tympanic cavity to the structures of the inner ear: A review

Marina L. Blinova<sup>✉1</sup>, Andrei E. Golovanov<sup>2</sup>, Vadim S. Isachenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

To date, in domestic and foreign literature, there are more and more reports of the successful use of glucocorticosteroids for the treatment of pathology of the inner ear by local – intratympanic administration. Many methods are being developed to deliver drugs to the structures of the inner ear. As you know, the systemic administration of glucocorticosteroids has a number of contraindications and a large number of side effects, due to a wide spectrum of action. Exogenous glucocorticoids disrupt the natural balance of the hypothalamic-pituitary-adrenal system, interfering with the negative feedback regulation system, which requires a long time to fully restore. The intratympanic method of administering glucocorticosteroids makes it possible to bypass the above undesirable effects and at the same time provide the desired therapeutic effect on the vestibular and cochlear structures of the inner ear. With regard to the effect on the structures of the inner ear, intratympanic use of glucocorticosteroids turned out to be more effective than the systemic one, which is associated with the presence of a hematoperilymphatic barrier, comparable in its permeability to the blood-brain barrier. Moreover, when administered systemically, large doses of steroids are required to achieve a sufficient concentration of the drug in the fluids of the inner ear. To date, many questions remain regarding the routes by which the drug penetrates to the structures of the inner ear, the principles of distribution of the drug within the cochlear fluids, as well as the anatomical obstacles that may be encountered on the way to achieving the desired therapeutic effect. The purpose of this article is to highlight the current achievements in the field of research on the routes of penetration of drugs, in particular glucocorticosteroids, to the structures of the inner ear from the tympanic cavity.

**Keywords:** intratympanic administration of glucocorticosteroids, round window membrane, foramen ovale structures, inner ear

**For citation:** Blinova ML, Golovanov AE, Isachenko VS. Ways of penetration of glucocorticosteroids from the tympanic cavity to the structures of the inner ear: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(9):626–631. DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201907

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Блинова Марина Леонидовна** – мл. науч. сотр. научно-исследовательского отд. наружного, среднего и внутреннего уха ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: m.blinova@niilor.ru; ORCID: 0000-0002-2163-7524

**Голованов Андрей Евгеньевич** – канд. мед. наук, доц., врио нач. каф. оториноларингологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова». E-mail: lor\_vma@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7277-103X

**Исаченко Вадим Сергеевич** – д-р мед. наук, доц., ст. науч. сотр. ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: 3162256@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9090-0413

✉ **Marina L. Blinova** – Res. Assist., Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: m.blinova@niilor.ru; ORCID: 0000-0002-2163-7524

**Andrei E. Golovanov** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Kirov Military Medical Academy. E-mail: lor\_vma@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7277-103X

**Vadim S. Isachenko** – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: 3162256@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9090-0413

Уже на протяжении более 60 лет глюкокортикостероиды применяют при нарушениях слуха и вестибулярных дисфункциях [1]. Сообщения об интратимпанальном способе доставки лекарств к структурам внутреннего уха стали появляться с 1956 г. [2]. Данный метод оказался более эффективным, чем системное введение стероидов. Это обусловлено уменьшением риска развития системных побочных эффектов, снижением риска повреждения структур и функций внутреннего уха [3].

Известно об успешном местном применении глюкокортикостероидов при острой потере слуха [4–11], болезни Меньера [12–15] или шуме в ушах [16–20]. Интратимпанальное введение препарата является методом, позволяющим достичь более высоких доз глюкокортикостероидов в перилимфе за счет диффузии через мембрану круглого окна [6], а также через структуры овального окна [21].

Доказана способность глюкокортикостероидов модифицировать и обрывать воспалительный каскад, приводящий к гибели клеток [22]. Эффективность глюкокортикостероидов доказана при сосудистой, аутоиммунной, бактериальной, вирусной причинах развития острой сенсоневральной тугоухости. Во внутреннем ухе найдены рецепторы к минералокортикоидам и глюкокортикоидам, это позволило сделать предположение о влиянии стероидов на баланс электролитов во внутреннем ухе, на эндокохлеарный баланс и увеличение кохлеарного кровотока [12]. Кортикостероиды связываются с внутриклеточными рецепторами, обнаруженными во внутреннем ухе, в результате чего происходит регуляция транскрипции специальных генов. Х. Yao и соавт. в 1995 г. провели исследование, в которых доказано влияние стероидов на регуляцию синтеза белка во внутреннем ухе [23]. В 1997 г. D. Lin и соавт. доказали, что глюкокортикостероиды регулируют Na/K секрецию сосудистой полоской, что в свою очередь обеспечивает постоянный уровень внутриулиткового давления [24]. K. Lamt и соавт. в 1998 г. исследовали и доказали эффективность глюкокортикостероидов в предупреждении снижения слуха, полученного в результате акутравмы [25]. В исследованиях, проведенных M. Nagura и соавт. в 1999 г., доказано влияние стероидов на улучшение кохлеарного кровотока [26]. В 2002 г. B. Gloddek и соавт. доказан механизм стероидов, обеспечивающий защиту улитки от каталитов воспаления и цитокинов (интерлейкина-1 и -6), которые повышаются при инфекционном воспалении [27]. В 2003 г. K. Tabuchi и соавт. показали значительное уменьшение явлений кохлеарной ишемии в результате улучшения кохлеарного кровотока [28].

На пути к структурам внутреннего уха существуют следующие анатомические барьеры: между наружным слуховым проходом и полостью среднего уха границей является барабанная перепонка, в свою очередь барабанная полость и лабиринт отделены друг от друга мембранами круглого и овального окон.

Лекарственное вещество при интратимпанальном способе введения в конечном счете должно достигнуть сенсорных и поддерживающих клеток вестибулярной и слуховой систем внутреннего уха, что может произойти посредством его проникновения в жидкости внутреннего уха: эндолимфу и перилимфу, которые в свою очередь уже окружают сенсорные клетки. Доставка лекарственного препарата из полости среднего уха до перилимфы может быть обеспечена путем диффузии через мембрану круглого и овального окон, а также частично через костную капсулу лабиринта. В свою очередь проникновение лекарственного препарата из сосудистой сети в жидкости внутреннего уха достаточно сильно ограничено за счет труднопроницаемого гематоперилимфатического барьера.

До недавнего времени считалось, что основным местом проникновения веществ во внутреннее ухо является круглое окно, ведущее в барабанную лестницу. Проницаемость

мембраны круглого окна достаточно тщательно изучена. Проницаемость же структур овального окна долгое время оставалась без должного внимания. M. Ohashi и соавт. в 2008 г. доказали, что кольцевая связка имеет пористую структуру [29]. В 1981 г. K. Takaи и соавт. при помощи электронной микроскопии доказали проницаемость структур овального окна: кольцевой связки и подножной пластины стремени [30]. В 2012 г. A. Salt и соавт. продемонстрировано проникновение ионного маркера триметилфениламмония в преддверие через структуры овального окна [31]. Интересным представляется факт, что плотные межклеточные соединения, имеющиеся во внешнем плоском эпителиальном слое мембраны круглого окна, отсутствуют в структурах овального окна, что также способствует более легкому прохождению веществ через овальное окно [32, 33]. Кроме того, в исследованиях, посвященных проникновению гентамицина и гадолиния в структуры внутреннего уха (E. King и соавт., 2011, 2013; J. Zou и соавт., 2012), зафиксирована большая доступность транспорта веществ через овальное окно, нежели через мембрану круглого окна [33–35]. J. Zou и соавт. в 2005 г. в своих исследованиях доказали, что вещества, проникая через мембрану овального окна, преимущественно накапливаются в преддверии [36]. Долгое время существовало мнение, что через овальное окно происходит транспорт веществ в лестницу преддверия, однако его концентрация считалась меньшей по сравнению с поступающей через круглое окно [37, 38]. В последнее время появляется все больше сообщений, посвященных изучению проницаемости мембраны овального окна. В 2017 г. опубликована статья, в которой освещено крупное исследование, проведенное S. Ding и соавт. Они сравнивали пути проникновения наночастиц через овальное и круглое окна и их распределение в вестибулярных и кохлеарных клетках внутреннего уха в результате локального интратимпанального введения препарата морским свинкам *in vitro* и *in vivo*. Данные получали с помощью методов флюоресценции и просвечивающей электронной микроскопии. В результате обнаружено накопление высоких уровней препарата в вестибулярных клетках ампул полукружных каналов, в поддерживающих клетках и темных клетках маточки и мешочка, в то же время в кохлеарных волосковых клетках и эпителиальных клетках обнаружены незначительные уровни препарата. Это исследование позволило сделать вывод о том, что вещества могут проникать непосредственно через структуры овального окна, с последующим распределением и накоплением преимущественно в клетках вестибулярного отдела внутреннего уха. Не менее интересным выводом является то, что проникновение вещества через овальное окно преобладает над проникновением веществ через мембрану круглого окна. Авторы данной статьи подчеркивают, что овальное окно подобно «королевским вратам» является местом проникновения лекарственного вещества к вестибулярному рецепторному аппарату внутреннего уха, и это имеет немаловажное значение при лечении периферических вестибулярных расстройств [21].

Средняя толщина мембраны круглого окна у людей составляет 70 мкм [39, 40]. Мембрана круглого окна состоит из 3 слоев. Внешний, со стороны среднего уха, состоит из одного слоя плотно уложенных низких кубовидных эпителиальных клеток и является продолжением слизистой оболочки, выстилающей среднее ухо [41]. Кубовидные клетки имеют плотные соединения на их поверхности и широкие межклеточные промежутки вдоль их боковых стенок. Средний волокнистый слой представляет собой соединительную ткань, состоящую из фибробластов, фиброцитов, коллагена, эластина, содержит капилляры, лимфатические сосуды и нервы. Обнаружена тенденция к постепенному увеличению количества фибробластов, коллагена и эластических волокон по направлению к внутреннему эпителиальному слою.

Обращенный к перилимфе внутренний слой плоских эпителиальных клеток, состоящий из нескольких рядов тонких клеток, имеющих широкие межклеточные пространства и длинные боковые расширения, является продолжением мезотелиальных клеток барабанной лестницы. М. Gooscoolea (2001 г.) отметил, что межклеточные пространства до такой степени широкие, что соединительнотканый слой находится чуть ли не в прямом контакте с перилимфой. По его мнению, «прохождение веществ через мембрану происходит разными путями, природа которых, по-видимому, определяется внешним эпителием мембраны». Это значит, что физиологическая граница формируется не соединительнотканым слоем мембраны круглого окна, а скорее свойствами наружного эпителия [32, 42]. Мембрана круглого окна служит барьером между полостью среднего уха и улиткой и участвует в секреции и всасывании веществ. Проницаемость мембраны круглого окна для различных веществ зависит от многих факторов, таких как размер молекулы вещества [32, 40, 43, 44], его конфигурация, концентрация, растворимость в липидах, электрический заряд частиц вещества [44], а также от «детерминант совместимости» для рецепторов эпителиальных клеток [32]. М. Gooscoolea (2001 г.) сообщает, что макромолекулы (ферритин), латексные сферы и везикулы легко диффундируют через цитоплазму и внеклеточные пространства мембраны круглого окна. Это в свою очередь говорит о том, что небольшие молекулы будут вести себя аналогичным образом. Вещества проходят через мембрану круглого окна, либо диффузно через цитоплазму в виде пиноцитотических пузырьков, либо через каналы между клетками в эпителии [32, 40]. На уровне среднего волокнистого (соединительнотканного) слоя клетки пиноцитируют/фагоцитируют эти вещества, которые затем перемещаются к перилимфе и/или проникают в кровеносные или лимфатические сосуды [32].

В 1999 г. опубликована статья, в которой описывается большое исследование, проведенное S. Logne и соавт. Исследовались концентрации трех вводимых препаратов в кохлеарных жидкостях у морских свинок: раствор гидрокортизона (природный гормон, продуцирующийся корой надпочечников, относится к группе быстродействующих; период полувыведения из плазмы – 0,5–2 ч, период полувыведения из тканей – 8–12 ч), дексаметазон (синтетически полученная фторированная форма природного гидрокортизона, относится к группе длительного действия, медленное разложение и более длительное действие, в 25 раз более активный, чем гидрокортизон; период полувыведения из плазмы – 3–5 ч, период полувыведения из тканей – 36–54 ч), метилпреднизолон (промежуточного действия; период полувыведения из плазмы – 2–4 ч, период полувыведения из тканей – 12–36 ч). Введение препарата производилось перорально, внутривенно и интратимпанально. Сравнивались скорость и степень накопления препарата, продолжительность сохранения значимой концентрации глюкокортикостероидов в жидкостях внутреннего уха. Концентрация препарата в жидкостях определялась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Результаты показали, что самых высоких концентраций во внутреннем ухе удалось достичь путем интратимпанального введения препарата. Средние уровни препарата оставались достаточно высокими и через 6 ч после введения, особенно в эндолимфе. Через 18 и 24 ч препарат все еще обнаруживался в жидкостях внутреннего уха, и в том, и в другом случае в эндолимфе концентрации выше, чем в перилимфе. Результаты данного исследования также свидетельствуют о том, что глюкокортикостероиды подвергаются активному транспорту через мембранозный лабиринт, чтобы достичь эндолимфатического пространства.

А. Mikules и соавт. (2008 г.) в своих исследованиях доказали, что проницаемость мембраны круглого окна повышается при ее высыхании [45]. Исследования, проведен-

ные на морских свинках, которым выполнялось вскрытие антрума и барабанной полости (за счет чего происходило снижение влажности воздуха в полостях среднего уха), показали повышение проницаемости мембраны круглого окна. С. Kelso и соавт. сообщают о том, что микроперфорации увеличивают проницаемость мембраны круглого окна *in vitro* [46], но даже небольшие перфорации приводят к утечке перилимфы *in vivo*, что в свою очередь влияет на кинетику перилимфы [47]. В своих исследованиях С. MacArthur и соавт. (2013 г.) показали, что в результате среднего отита повышается экспрессия цитокинов, клаудинов соединительнотканного слоя мембраны круглого окна и белков щелевого соединения во внутреннем ухе [48].

В статью, опубликованной в 2021 г., S. Jeong и соавт. представили результаты исследования, в котором сравнивалась концентрация дексаметазона во внутреннем ухе крыс после интратимпанального введения дексаметазона совместно с капратом натрия (1-я группа) и просто интратимпанально введенного дексаметазона (2-я группа). Капрат – жирная кислота с цепью C10, которая обеспечивает усиление проникновения и всасывания молекул через плотные клеточные соединения за счет их временного разрушения и расширения межклеточных щелей, т.е. в результате нанесения капрата натрия на мембрану круглого окна получается полуповрежденная мембрана. В исследовании доказано, что в 1-й группе (т.е. дексаметазон с капратом натрия) дексаметазон достигал своих пиковых концентраций уже через 30 мин и такая концентрация сохранялась еще на протяжении 90 мин. Во 2-й группе время достижения пиковой концентрации дексаметазона в жидкостях внутреннего уха и ее дальнейшего поддержания на таком же уровне оказалось в 2,5 раза ниже [49].

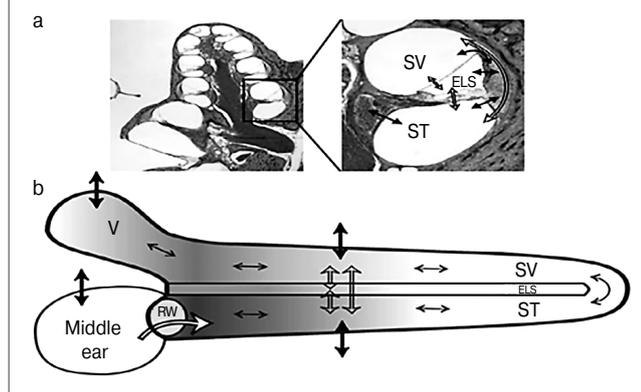
Также при интратимпанальном введении препаратов необходимо учитывать, что на пути к мембране круглого окна могут встречаться анатомические препятствия, ввиду чего ожидаемый результат может быть не достигнут. Н. Silverstein и соавт. эндоскопически обследовали полость среднего уха 41 пациента непосредственно перед интратимпанальным введением лекарств (это пациенты с болезнью Меньера, острой сенсоневральной тугоухостью и шумом в ушах). Они обнаружили, что мембрана круглого окна полностью закрыта у 5, а частично – у 7 человек [50]. К. Alzamil и соавт., обследовав 202 височных кости, в 11% обнаружили волокнистую ткань или жир в области ниши круглого окна, в 21% обнаружена ложная мембрана [51]. В. Crane и соавт. сообщили о результатах обследования среднего уха 8 пациентов, которые в свою очередь решились на диагностическую тимпанотомию из-за отсутствия эффекта от интратимпанального лечения гентамицином при болезни Меньера. У всех 8 пациентов выявлены препятствия (спайки или утолщенные мембраны) [52].

Эти сообщения говорят об относительной распространенности анатомических препятствий для прохождения лекарств к мембране круглого окна.

Распространение веществ во внутреннем ухе происходит неоднородно. Внутреннее ухо представляет собой геометрически сложную структуру. Костная капсула лабиринта изолирует ткани и жидкости внутреннего уха от соседних структур (среднего уха и головного мозга). Внутреннее ухо имеет два потенциальных сообщения со средним ухом через мембрану круглого окна и структуры овального окна. В свою очередь выстилающие изнутри костную капсулу лабиринта клеточные слои эпителиальных и эндотелиальных клеток, их липидные мембраны и плотные межклеточные соединения также служат физиологическим барьером на пути проникновения веществ из полости среднего уха к структурам внутреннего уха [53].

Лабиринты включают перилимфатическое и эндолимфатическое пространства, содержащие соответственно перилимфу и эндолимфу. Перилимфа, заполняющая барабанную

**Рис. 1. Схема распределения веществ, проникающих из барабанной полости во внутреннее ухо через круглое окно: а – радиальный обмен; б – продольный путь.**



и вестибулярную лестницы, по ионному составу сходна с внеклеточной жидкостью, характеризуется высоким содержанием Na и низким содержанием K. По составу перилимфа барабанной лестницы, вестибулярной лестницы и преддверия имеют различия. Перилимфа вестибулярной лестницы имеет более высокое содержание K [54]. Как предполагалось ранее [55], перилимфа все же не является ультрафильтратом крови, так как обнаружены различия по ее белковому составу с кровью [56].

Эндолимфа – положительно поляризованный раствор с высоким содержанием калия, схожа с внутриклеточной жидкостью. Эндолимфатическое пространство отделяется от перилимфатического пространства клеточными барьерами и плотными межклеточными соединениями [57]. Известно, что состав эндолимфы варьирует от базального завитка к апикальному концу улитки [54]. Эндолимфа характеризуется преобладающим содержанием катиона K<sup>+</sup>. Интересно, что содержание K<sup>+</sup> и осмолярность эндолимфы выше у основания улитки, чем на апикальном ее конце [58]. За счет этой варибельности градиентов в базальном отделе улитки более высокий потенциал эндолимфатических пространств улитки, чем в ее апикальных отделах [59].

Существует 3 теории производства и оборота эндолимфы:

- «продольная» – согласно этой теории эндолимфа образуется секреторным эпителием улитки и преддверия, а реабсорбируется в эндолимфатическом мешке [60, 61]. За счет такого механизма происходит транспортировка и реабсорбция клеточного «мусора» и высокомолекулярных отходов через эндолимфатический мешок;
- «радиальная», согласно которой эндолимфа продуцируется сосудистой полоской, а мембрана Рейснера фильтрует ее, и, соответственно, жидкости и электролиты проходят из эндолимфы в перилимфу. Также мембрана Рейснера выполняет функцию, отвечающую за ионный обмен и обеспечение постоянства электрического потенциала эндолимфатических пространств улитки [62, 63];
- «динамическая» в свою очередь сочетает в себе и продольную и радиальную теории [64].

Найдены сообщения о том, что перилимфа потенциально имеет следующие источники по отдельности или в сочетании [56, 65, 66]: кровеносные сосуды, которые снабжают внутреннее ухо; цереброспинальная жидкость через улитковый акведук, а также через периваскулярные пространства и оболочки вестибулокохлеарных нервов.

Интересным представляется факт, что жидкости внутреннего уха не «перемещаются» активно, т.е. не «текут» в отличие от большинства других жидкостей организма. Из этого следует, что распространение лекарств, вводимых местно в полость среднего уха, происходит медленно, за счет пассивной диффузии [67, 68]. Скорость распростране-

ния лекарств (коэффициент диффузии) зависит от физических характеристик рассеивающих молекул или частиц, зависит от их молекулярной массы [69].

Существуют следующие принципы распределения веществ во внутреннем ухе при интратимпанальном введении (рис. 1) [68, 70, 71]:

- поперечный путь, или «радиальный обмен» (по отношению к модиолусу, к центральному ядру улитки). Процессы радиального распределения включают проникновение вещества к эндолимфатическому пространству через сосудистую полоску между барабанной и вестибулярной лестницами; через Рейснерову и базилярную мембрану; от барабанной и вестибулярной лестниц к модиолусу. Таким образом, вектор распространения веществ от базального завитка к апикальному происходит относительно модиолуса вверх. Считается, что связь через латеральную стенку улитки между барабанной и вестибулярной лестницами самая быстрая [38, 71, 72];
- «продольный» путь распространения вещества, т.е. по барабанной лестнице через геликотрему в вестибулярную лестницу. Такой путь распространения учитывает изменения размеров лестницы от базального к апикальному концу, поток и диффузию вещества вдоль модиолуса, а также учитывает вклад геликотремы и связь базальной части вестибулярной лестницы с преддверием.

При интратимпанальном введении препарата преобладают процессы радиального распространения вещества.

Проводились многочисленные эксперименты на животных, которые показали, что мембрана круглого окна ведет себя как полупроницаемая мембрана, несмотря на свою трехслойную структуру. Исследовалось много лекарственных средств в отношении проникновения через мембрану круглого окна. Их проникновение в барабанную лестницу оценивали гистологическими методами, путем прямого измерения концентраций либо косвенными методами, такими как влияние на пороги слуха [42].

Известно, что в нормальной, неповрежденной улитке скорость потока эндолимфы и перилимфы крайне мала, поэтому влияние потока на скорость распределения вещества является незначительным по сравнению с диффузией [70, 73].

Клиренс является важным процессом, оказывающим влияние на распределение препарата во внутреннем ухе. За счет клиренса происходит выведение вещества из перилимфы и эндолимфы через сосудистую полоску, находящуюся в боковой стенке улитки и модиолусе. Клиренс включает в себя все процессы, приводящие к снижению концентрации веществ в жидкостях улитки, а именно: проникновение препарата в межклеточные пространства, а также инактивацию применяемого препарата путем метаболизма и связывания с тканями. Баланс между диффузией и клиренсом является ключевым моментом для определения распределения веществ во внутреннем ухе. Высококонцентрированные вещества достаточно быстро диффундируют через мембрану круглого окна в барабанную лестницу и достигают там устойчивого состояния за счет обеспечения постоянной диффузии веществ механизмами клиренса. Вследствие этого препарат накапливается в базальных отделах улитки и может никогда не достичь апикальных отделов. Из этого следует вывод, что скорость продольного градиента препарата при интратимпанальном его введении зависит от скорости очистки перилимфы. Градиенты препаратов исследовались в экспериментах с помощью измерений ионными электродами [67], при помощи компьютерного моделирования [72, 74] и гистологических методов [75, 76].

По мнению R. Hobbie, S. Plontke и соавт., V. Balough и соавт., изучавших в своих исследованиях изменение концентрации препаратов в перилимфе преддверия, препарат

сначала поступает в базальные отделы барабанной лестницы, затем проникает в вестибулярную лестницу, а уже потом проникает в преддверие согласно радиальным механизмам распространения препарата через мембранные структуры [69, 72, 77, 78].

### Заключение

Потеря слуха, шум в ушах и вестибулярные расстройства затрагивают миллионы людей во всем мире. К сожалению, протоколы доставки лекарств (дозировка, сроки, конечные точки) и показатели результатов значительно различаются в разных исследованиях, что свидетельствует об отсутствии консенсуса в этой области. Важно отметить, что на сегодняшний день ни один препарат, включающий кортикостероиды, еще не одобрен для местного применения с указанием лечения заболеваний внутреннего уха. Однако в 2019 г. Американской академией оториноларингологии фонда хирургии головы и шеи дополнены клинические рекомендации в отношении внезапной потери слуха, где рекомендовано интратимпанальное применение глюкокортикостероидов в качестве начальной терапии при возникновении острой сенсоневральной тугоухости у пациентов в течение первых 2 нед [79]. В клинических рекомендациях, принятых на территории Российской Федерации (2021 г.), при развившейся острой сенсоневральной тугоухости в дополнение к инфузионной терапии глюкокортикостероидами по нисходящей схеме альтернативой или дополнением к системному введению глюкокортикостероидов также может быть их местное транстимпанальное или транстубарное применение.

Время, в течение которого препарат остается в среднем ухе, играет важную роль, при этом самые высокие уровни внутрикохлеарного препарата обнаруживаются при непрерывной доставке, а более низкие уровни – при кратковременном применении. Одной из задач развития доставки лекарственных средств во внутреннее ухо на сегодняшний день является разработка безопасных, эффективных и минимально инвазивных систем доставки лекарств.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

### Литература/References

- Trune DR, Canlon B. Corticosteroid therapy for hearing and balance disorders. *Anat Rec (Hoboken)*. 2012;295(11):1928-43. DOI:10.1002/ar.22576
- Schuknecht HF. Ablation therapy for the relief of Meniere's disease. *Laryngoscope*. 1956;66:859-70.
- Hoskison E, Daniel M, Al-Zahid S, et al. Drug delivery to the ear. *Ther Deliv*. 2013;4:115-24.
- Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: An animal study followed by clinical application. *Laryngoscope*. 1999;109:1-17.
- Kopke RD, Hoffer ME, Wester D, et al. Targeted topical steroid therapy in sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol*. 2001;22:475-9.
- Chandrasekhar SS. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss: clinical and laboratory evaluation. *Otol Neurotol*. 2001;22:18-23.
- Gianoli G, Li JC. Transtympanic steroids for treatment of sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;125:142-6.
- Lefebvre PP, Staecker H. Steroid perfusion of the inner ear for sudden sensorineural hearing loss after failure of conventional therapy: a pilot study. *Acta Otolaryngol*. 2002;122:698-702.
- Gouveris H, Selivanova O, Mann W. Intratympanic dexamethasone with hyaluronic acid in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss after failure of intravenous steroid and vasoactive therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2005;262:131-4.
- Ho HG, Lin HC, Shu MT, et al. Effectiveness of intratympanic dexamethasone injection in sudden-deafness patients as salvage treatment. *Laryngoscope*. 2004;114:1184-9.
- Plontke S, Löwenheim H, Preyer S, et al. Outcomes research analysis of continuous intratympanic glucocorticoid delivery in patients with acute severe to profound hearing loss: basis for planning of randomized controlled trials. *Acta Otolaryngol*. 2005;125(8):830-9.
- Itoh A, Sakata E. Treatment of vestibular disorders. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1991;481:617-23.
- Shea JJ, Ge X. Dexamethasone perfusion of the labyrinth plus intravenous dexamethasone for Meniere's disease. *Otolaryngol Clin North Am*. 1996;29:353-8.
- Silverstein H, Isaacson JE, Olds MJ, et al. Dexamethasone inner ear perfusion for the treatment of Meniere's disease: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. *Am J Otol*. 1998;19:196-201.
- Sennaroglu L, Dini FM, Sennaroglu G, et al. Transtympanic dexamethasone application in Meniere's disease: an alternative treatment for intractable vertigo. *J Laryngol Otol*. 1999;113:217-21.
- Coles RR, Thompson AC, O'Donoghue GM. Intra-tympanic injections in the treatment of tinnitus. *Clin Otolaryngol*. 1992;17:240-2.
- Silverstein H, Choo D, Rosenberg SI, et al. Intratympanic steroid treatment of inner ear disease and tinnitus (preliminary report). *Ear Nose Throat J*. 1996;75:468-71.
- Sakata E, Ito Y, Itoh A. Clinical Experiences of Steroid Targeting Therapy to Inner Ear for Control of Tinnitus. *Int Tinnitus J*. 1997;3:117-21.
- Shulman A, Goldstein B. Intratympanic drug therapy with steroids for tinnitus control: a preliminary report. *Int Tinnitus J*. 2000;6:10-20.
- Cesarani A, Capobianco S, Soi D, et al. Intratympanic dexamethasone treatment for control of subjective idiopathic tinnitus: our clinical experience. *Int Tinnitus J*. 2002;8:111-4.
- Ding S, Xie S, Chen W, et al. Is oval window transport a royal gate for nanoparticle delivery to vestibule in the inner ear? *Eur J Pharm Sci*. 2019;126:11-22. DOI:10.1016/j.ejps.2018.02.031
- Shirwany NA, Seidman MD, Tang W. Effect of transtympanic injection of steroids on cochlear blood flow, auditory sensitivity, and histology in the guinea pig. *Am J Otol*. 1998;19:230-5.
- Yao X, Bui WC, Alvarez IM, et al. De novo synthesis of glucocorticoid hormone regulated inner ear proteins in rats. *Hear Res*. 1995;86(1-2):183-8. DOI:10.1016/0378-5955(95)00069-g
- Lin DW, Trune DR. Breakdown of stria vascularis/lymph-labyrinth barrier in C3H/pr autoimmune diseasemic. *Otolaryngology*. 1997;117(5):530-4.
- Lamm K, Arnold W. The effect of prednisolone and non-steroidal anti-inflammatory agents on the normal and noise-damaged guinea pig inner ear. *Hear Res*. 1998;115(1-2):149-61. DOI:10.1016/S0378-5955(97)00186-x
- Nagura M, Iwasaki S, Wu R, et al. Effects of corticosteroid, contrast medium and ATP on focal microcirculatory disorders of the cochlea. *Eur J Pharmacol*. 1999;366(1):47-53.
- Gloddek B, Lamm K, Arnold W. Pharmacological influence on inner ear endothelial cells in relation to the pathogenesis of sensorineural hearing loss. *Adv Otorhinolaryngol*. 2002;59:75-83.
- Tabuchi K, Oikawa K, Uemaetomari I, et al. Glucocorticoids and dehydroepiandrosterone sulfate ameliorate ischemia-induced injury of the cochlea. *Hear Res*. 2003;180(1-2):51-6. DOI:10.1016/S0378-5955(03)00078-9
- Ohashi M, Ide S, Sawaguchi A, et al. Histochemical localization of the extracellular matrix components in the annular ligament of rat stapediovestibular joint with special reference to fibrillin, 36-kDa microfibril-associated glycoprotein (MAGP-36), and hyaluronic acid. *Med Mol Morphol*. 2008;4:28-33.
- Tanaka K, Motomura S. Permeability of the labyrinthine windows in guinea pigs. *Arch Otorhinolaryngol*. 1981;233:67-73.
- Salt AN, King EB, Hartssock JJ, et al. Marker entry into vestibular perilymph via the stapes following applications to the round window niche of Guinea pigs. *Hear Res*. 2012;283:14-23.
- Goycoolea MV, Lundman L. Round window membrane. Structure function and permeability: a review. *Microsc Res Tech*. 1997;36:201-11.
- King EB, Salt AN, Kel GE, et al. Gentamicin administration on the stapes footplate causes greater hearing loss and vestibulotoxicity than round window administration in guinea pigs. *Hear Res*. 2013;304:159-66.
- King EB, Salt AN, Eastwood HT, et al. Direct entry of gadolinium into the vestibule following intratympanic applications in Guinea pigs and the influence of cochlear implantation. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2011;12:741-51.

35. Zou J, Poe D, Ramadan UA, Pyykkö I. Oval window transport of Gd-DOTA from rat middle ear to vestibulum and scala vestibuli visualized by in vivo magnetic resonance imaging. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2012;121:119-28.
36. Zou J, Pyykkö I, Bjelke B, et al. Communication between the perilymphatic scalae and spiral ligament visualized by in vivo MRI. *Audiol Neurotol.* 2005;10:145-52.
37. Salt AN, Plontke SK. Principles of local drug delivery to the inner ear. *Audiol Neurotol.* 2009;14(6):350-60. DOI:10.1159/000241892
38. Saijo S, Kimura RS. Distribution of HRP in the inner ear after injection into the middle ear cavity. *Acta Otolaryngologica.* 1984;97(5-6):593-610.
39. Carpenter AM, Muchow D, Goycoolea MV. Ultrastructural studies of the human round window membrane. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1989;115:585-90.
40. Duan MI, Zhi-Qiang C. Permeability of round window membrane and its role for drug delivery: Our own findings and literature review. *J Otol.* 2009;4:34-43.
41. Franke K. Freeze fracture aspects of the junctional complexes in the round window membrane. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1977;217:331e337.
42. Goycoolea MV. Clinical aspects of round window membrane permeability under normal and pathological conditions. *Acta Otolaryngol.* 2001;121:437-47.
43. Goycoolea MV, Muchow D, Schachern P. Experimental studies on round window structure: Function and permeability. *Laryngoscope.* 1988;98(6 Pt. 2 Suppl. 44):1-20.
44. Nomura Y. Otolological significance of the round window. *Adv Oto Rhino Laryngol.* 1984;33:1-162.
45. Mikulec AA, Hartsock JJ, Salt AN. Permeability of the round window membrane is influenced by the composition of applied drug solutions and by common surgical procedures. *Otol Neurotol.* 2008;29:1020e1026.
46. Kelso CM, Watanabe H, Wazen JM, et al. Microperforations significantly enhance diffusion across round window membrane. *Otol Neurotol.* 2015;36:694e700.
47. Plontke SK, Hartsock JJ, Gill RM, Salt AN. Intracochlear drug injections through the round window membrane: measures to improve drug retention. *Audiol Neuro Otol.* 2016;21:72e79.
48. MacArthur CJ, Hausman F, Kempton JB, et al. Inner ear tissue remodeling and ion homeostasis gene alteration in murine chronic otitis media. *Otol Neurotol.* 2013;34:338e346.
49. Jeong SH, Kim Y, Lyu AR, et al. Junctional Modulation of Round Window Membrane Enhances Dexamethasone Uptake into the Inner Ear and Recovery after NIHL. *Int J Mol Sci.* 2021;22:10061. DOI:10.3390/ijms221810061
50. Silverstein H, Rowan PT, Olds MJ, et al. Inner ear perfusion and the role of round window patency. *Am J Otol.* 1997;18:586-9.
51. Alzamil KS, Linthicum FH. Extraneous round window membranes and plugs: possible effect on intratympanic therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2000;109:30-2.
52. Crane BT, Minor LB, Della Santina CC, et al. Middle ear exploration in patients with Meniere's disease who have failed outpatient intratympanic gentamicin therapy. *Otol Neurotol.* 2009;30:619-24.
53. Giepmans BN, van Ijzendoorn SC. Epithelial cell-cell junctions and plasma membrane domains. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1788:820e831.
54. Wangemann P, Marcus DC. Ion and fluid homeostasis in the cochlea. In: *Understanding the Cochlea.* Springer Handbook of Auditory Research. Eds GA Manly, AW Gummer, AN Popper, RR Fay. 2017;62:253e286.
55. Schnieder EA. A contribution to the physiology of the perilymph. 1. The origins of perilymph. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1974;83:76e83.
56. Thalmann I, Comegys TH, Liu SZ, et al. Protein profiles of perilymph and endolymph of the Guinea pig. *Hear Res.* 1992;63:37-42.
57. Jahnke K. The fine structure of freeze-fractured intercellular junctions in the Guinea pig inner ear. *Acta Otolaryngol Suppl Stockh.* 1975;336:1e40.
58. Sziklai I, Ferrary E, Horner KC, et al. Time-related alteration of endolymph composition in an experimental model of endolymphatic hydrops. *Laryngoscope.* 1992;102:431e438.
59. Salt AN, Inamura N, Thalmann R, Vora A. Calcium gradients in inner ear endolymph. *Am J Otolaryngol.* 1989;10:371e375.
60. Guild SR. The circulation of the endolymph. *Am J Anat.* 1977;39:57-81.
61. Portmann G. Vertigo. Surgical treatment by opening of the sacculus endolymphaticus. *Arch Otolaryngol.* 1927;6:309-19.
62. Lawrence M, Wolsk D, Litton WB. Circulation of the inner ear fluids. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1961;70:753-76.
63. Naftalin L, Harrison MS. Circulation of labyrinthine fluids. *J Laryngol Otol.* 1958;72:118-36.
64. Lundquist PG. Aspects on endolymphatic sac morphology and function. *Arch Otol Rhinol Laryngol.* 1976;212:231-40.
65. Mrdina JE, Drescher DG. The amino-acid content of perilymph and cerebrospinal fluid from guinea pig and the effect of noise on the amino-acid composition of perilymph. *Neuroscience.* 1981;6:505-59.
66. Manzo RP, Gomez DG, Potts G. Cerebrospinal fluid absorption in the rabbit: inner ear pathway. *Acta Otolaryngol.* 1990;109:389-96.
67. Salt AN, Ma Y. Quantification of solute entry into cochlear perilymph through the round window membrane. *Hear Res.* 2001;154:88-97.
68. Salt AN. Simulation of methods for drug delivery to the cochlear fluids. *Adv Otorhinolaryngol.* 2002;59:140-8.
69. Hobbie RK. *Intermediate Physics for Medicine and Biology.* Springer; New York: 1997, p. 85-90.
70. Ohyama K, Salt AN, Thalmann R. Volume flow rate of perilymph in the guinea-pig cochlea. *Hear Res.* 1988;35:119-29.
71. Salt AN, Ohyama K, Thalmann R. Radial communication between the perilymphatic scalae of the cochlea. II: Estimation by bolus injection of tracer into the sealed cochlea. *Hear Res.* 1991;56:37-43.
72. Plontke S, Wood AW, Salt AN. Analysis of gentamicin kinetics in fluids of the inner ear with round window administration. *Otol Neurotol.* 2002;23:967-74.
73. Salt AN, Thalmann R, Marcus DC, Bohne BA. Direct measurement of longitudinal endolymph flow rate in the guinea pig cochlea. *Hear Res.* 1986;23:141-51.
74. Plontke SK, Salt AN. Quantitative interpretation of corticosteroid pharmacokinetics in inner ear fluids using computer simulations. *Hear Res.* 2003;182:34-42.
75. Stöver T, Yagi M, Raphael Y. Cochlear gene transfer: round window versus cochleostomy inoculation. *Hear Res.* 1999;136:124-30.
76. Laurell G, Teixeira M, Sterkers O, et al. Local administration of antioxidants to the inner ear. Kinetics and distribution(1). *Hear Res.* 2002;173:198-209.
77. Balough BJ, Hoffer ME, Wester D, et al. Kinetics of gentamicin uptake in the inner ear of Chinchilla langier after middle-ear administration in a sustained-release vehicle. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;119:427-31.
78. Hoffer ME, Balough BJ, Kopke RD, et al. Morphologic changes in the inner ear of chinchilla langier after middle ear administration of gentamicin in a sustained-release vehicle. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;120:643-8.
79. Chandrasekhar SS, Tsai Do BS, Schwartz SR, et al. Clinical practice guideline: Sudden hearing loss (update). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;161(Suppl. S1):S1-45.

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.10.2022



OMNIDOCTOR.RU