

Perspective terapeutice moderne în tratamentul surdității brusc instalate

Modern therapeutic perspectives in the treatment of suddenly installed deafness

Dr. Iulia M. HOBEANU³, Prof. Dr. Viorel ZAINEA^{1,2}, Lector Univ. Dr. Farm. Anca Daniela RAICIU⁴

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

²Institutul de Fonoaudiologie și Chirurgie Funcțională ORL „Prof. Dr. D. Hociotă”, București

³Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Pantelimon”, București

⁴Departamentul de Farmacognozie, Facultatea de Farmacie, Fitochimie, Fitoterapie, Universitatea „Titu Maiorescu”, București

REZUMAT

Introducere. Surditatea brusc instalată este urgență medicală, care necesită investigații clinice și paraclinice imediate, precum și un tratament adecvat și rapid instituit. Conform datelor din literatura de specialitate, surditatea brusc instalată reprezintă o problemă de sănătate a cărei incidență este în creștere, pe fondul expunerii la zgomotul din mediul urban, dar mai ales prin creșterea incidenței bolilor cardiovasculare, metabolice, imune și neurologice. În literatura de specialitate sunt citate multiple cauze ale afecțiunii, dar studiile arată că etiopatogenia este determinată doar în 10-15% dintre cazuri. Diagnosticul de surditate brusc instalată idiopatică este unul de excludere, care nu poate fi stabilit decât după eliminarea pe rând a factorilor cauzali posibili. Principalele teorii etiopatogenice includ cauza vasculară și expunerea la zgomotul înconjurător.

Material și metodă. Un număr semnificativ de studii de specialitate susțin ideea că orice injurie de natură vasculară sau expunerea la zgomot determină un răspuns inflamator local. În consecință, scopul strategiilor clinice actuale este de a reduce disfuncția auditivă prin prevenirea sau ameliorarea răspunsului inflamator cohlear. Inflamația este un răspuns fiziologic normal cu scopul de a restabili funcționalitatea și homeostazia locală după o injurie tisulară. Supresia reacției inflamatorii poate avea consecințe negative asupra procesului de vindecare. Astfel, o abordare adecvată pentru a preveni sau ameliora hipoacuzia declanșată de cauză vasculară sau traumă sonoră ar trebui să îmbunătățească faza de rezoluție a procesului inflamator declanșat și nu să inhibe acest fenomen.

Rezultate și discuții. Etapa de rezoluție a inflamației nu este un proces pasiv, ci, mai degrabă, unul activ. În cadrul răspunsului inflamator, se eliberează o serie de mediatori cu roluri-cheie, incluzând derivați de acizi grași esențiali (lipoxine, rezolvine, protectine și marexine), proteine și peptide (anexina A1, galactine), derivați purinici (adenozina), mediatori chimici (NO, H₂S și CO), neuromodulatori (acetilcolina și netrina 1). În acest articol, autorii doresc să sublinieze recente descoperiri privind faza de rezoluție a procesului inflamator și să sublinieze eventualele strategii terapeutice pentru a reduce dauna cohleară.

Cuvinte cheie: surditate brusc instalată, faza de rezoluție a inflamației, mediatori lipidici, acizi grași esențiali, adenzina, anexina A1, daună cohleară

ABSTRACT

Introduction. Sudden hearing loss constitutes a medical emergency requiring immediate clinical and laboratory tests, as well as an adequate and quickly established treatment. According to literature data,

Adresă de corespondență:

Dr. Iulia-Mihaela Hobeau, Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Pantelimon”, Șoseaua Pantelimon 340-342, București
E-mail: iulia.hobeau@gmail.com

sudden hearing loss is a major health problem because of the urban noise exposure, but especially by increasing the number of cardiovascular diseases, metabolic diseases, immune diseases and neurological diseases. In the literature are cited multiple causes of disease, but studies show that the pathogenesis is determined only in 10-15% of cases. The diagnosis of sudden hearing loss is one of exclusion, that can't be set until after the elimination of the causal factors possible. The main theories aetio-pathogenic include vascular cause and noise exposure.

Material and method. *A significant number of studies support the idea that inflammatory responses are intimately associated with vascular trauma and noise exposure. Inflammation, however, is a normal adaptive response aimed at restoring tissue functionality and homeostasis after infection, tissue injury and even stress under sterile conditions, and suppressing it could have unintended negative consequences. Therefore, an appropriate approach to prevent or ameliorate hearing loss should involve improving the resolution of the inflammatory process in the cochlea rather than inhibiting this phenomenon.*

Results and conclusions. *The resolution of inflammation is not a passive response but rather an active, highly controlled and coordinated process. Inflammation by itself produces specialized pro-resolving mediators with critical functions, including essential fatty acid derivatives (lipoxins, resolvins, protectins and maresins), proteins and peptides such as annexin A1 and galectins, purines (adenosine), gaseous mediators (NO, H₂S and CO), as well as neuromodulators like acetylcholine and netrin-1. In this review article, the authors describe recent advances in the understanding of the resolution phase of inflammation and highlight therapeutic strategies that might be useful in preventing inflammation-induced cochlear damage.*

Keywords: sudden hearing loss, resolution of inflammation, lipid mediators, essential fatty acid, adenosin, annexin A1, cochlear damage

INTRODUCERE

Surditatea brusc instalată este o urgență medicală, care necesită investigații clinice și paraclinice imediate, precum și un tratament adecvat și rapid instituit. Conform datelor din literatura de specialitate, surditatea brusc instalată reprezintă o problemă de sănătate a cărei incidență este în creștere, pe fondul expunerii la zgomotul din mediul urban, dar mai ales prin creșterea incidenței bolilor cardiovasculare, metabolice, imune și neurologice. În literatura de specialitate, sunt citate multiple cauze ale afecțiunii, dar studiile arată că etiopatogenia este determinată doar în 10-15% dintre cazuri. Diagnosticul de surditate brusc instalată idiopatică este unul de excludere, care nu poate fi stabilit decât după eliminarea pe rând a factorilor cauzali posibili. Principalele teorii etiopatogenice includ cauza vasculară și expunerea la zgomotul înconjurător.

Un număr semnificativ de studii de specialitate susțin ideea că orice injurie de natură vasculară sau expunerea la zgomot determină un răspuns inflamator local.

Procesul inflamator declanșat în orice țesut, organ sau sistem se comportă ca o reacție protectoare pentru organism față de agenți exogeni. Mai mult decât atât, inflamația contribuie la crearea unei memorii imunologice durabile (21,25). Astfel, în prezent, toate strategiile clinice își pro-

pun să faciliteze rezoluția rapidă și sigură a procesului inflamator, în loc să prevină producerea lui.

Într-o primă etapă, se declanșează o reacție inflamatorie acută, un răspuns fiziologic de scurtă durată, cu scopul de a iniția procesul de reparare tisulară și vindecare locală. Dacă, în timp util, procesul inflamator nu se remite, se progresează către o cronicizare a inflamației, care poate dura luni de zile sau chiar ani (Fig. 1). Inflamația cronică este direct corelată cu patogeniza unora multiple afecțiuni ca: ateroscleroza, diabetul zaharat tip 2, artrita reumatoidă, boala Alzheimer (36,37,59) sau poate fi factor favorizant pentru carcinogeneza (33).

Astfel, etapa de rezoluție a inflamației este un punct cheie pentru descoperirea unor inovatoare resurse terapeutice. Rezoluția în timp util a inflamației cochleare poate fi considerată o importantă resursă terapeutică pentru prevenirea disfuncției auditive.

Până de curând, inflamația cronică era rezultatul unor semnale inflamatorii exagerate în timpul fazei acute, faza de rezoluție fiind considerat un proces pasiv mediat de către metaboliții inflamatorii. Astfel, toți produșii inflamatorii se metabolizau și, local, treptat, se revenea la parametrii normali inițiali (52).

Studiile din ultimele două decenii au conturat o teorie nouă bazată pe ipoteza că etapa de rezoluție a inflamației derivă din activarea unor programe specifice genetice, celulare și molecu-

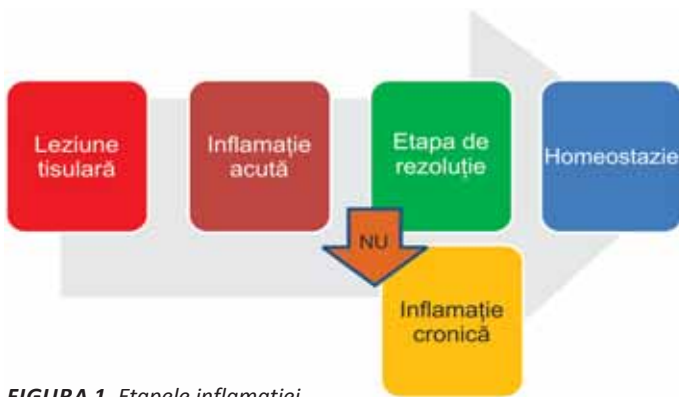


FIGURA 1. Etapele inflamației

lare (43,44). Este unanim acceptat că etapa de rezoluție a inflamației acute este un proces activ ce cuprinde:

- Comutarea de la producția de mediatori inflamatori la mediatori pro-rezoluție;
- Încheierea căilor de semnalizare celulară inflamatorii;
- Inițierea apoptozei celulelor inflamatorii;
- Stimularea fagocitozei celulelor apoptotice de către macrofage;
- Restabilirea parțială sau totală a condițiilor homeostatice locale (2).

Apogeul fazei acute inflamatorii corespunde cu începerea fazei de rezoluție a inflamației (51). Prezența concomitentă a mediatorilor inflamatorii și a mediatorilor din etapa de rezoluție are ca scop îndepărtarea și moartea celulară programată, prevenind declanșarea unei reacții imune sau inflamatorii cronice (20,23,27,42).

Strategiile terapeutice actuale recomandă tratamentul antiinflamator pentru a trata bolile cu componentă inflamatorie, însă în ziua de azi această perspectivă este considerată limitată. Rolul tratamentului antiinflamator este considerat insuficient din cauza apariției următoarelor fenomene (59):

1. Fenomenul de redundanță: în cursul procesului inflamator sunt implicate multe molecule inflamatorii cu aceeași funcție, iar tratamentul antiinflamator poate fi considerat incomplet pentru a obține beneficii terapeutice maxime;
2. Crearea unor căi compensatorii: terapia antiinflamatoare poate fi factor declanșator pentru căi alternative cu rol de a amplifica inflamația;
3. Se pune în discuție reala necesitate a terapiei antiinflamatorii: inflamația este o reacție naturală de apărare a organismului. În ziua de azi, cercetătorii nu mai acceptă acest principiu de inhibare a unei

reacții normale, putând fi afectat procesul de vindecare tisulară.

Astfel, toate strategiile terapeutice actuale sunt concentrate pe etapa de rezoluție a inflamației, tratamentul antiinflamator trecând pe plan secund (16).

Mediatorii fazei de rezoluție a inflamației

În ultimii ani, interesul pentru faza de rezoluție a inflamației a contribuit la descoperirea mediatorilor specifici, dintre care amintim: derivați de acizi grași esențiali (lipoxine, rezolvine, protectine și marexine) (54), proteine și peptide (anexina A1, galactine) (43), derivați purinici (adenozina) (9,24,28), mediatori gazoși (NO, H₂S și CO) (64), neuromodulatori (acetilcolina și netrina 1) (39,41). Acești mediatori nu au rol numai în răspunsul inflamator, având importante funcții în reglarea imunității, ameliorarea durerii, modelarea tisulară (55). Cei mai importanți mediatori ai fazei de rezoluție descriși în literatură sunt:

– Lipoxinele – sunt eicosanoide, derivate in vivo din acidul arahidonic (51). Au rol în inhibiția agregării și activării neutrofilelor și eozinofilelor, în timp ce stimulează migrarea monocitelor la locul lezional. Mai mult, aceste lipoxine stimulează apoptoza celulară de către macrofage (49). În procesul inflamator cronic, există o deficiență a biosintezei de lipoxine, care conduce la imposibilitatea rezolvării inflamației.

– Rezolvinele (produși ai fazei de rezoluție) – sunt derivați ai acizilor grași esențiali Omega 3 și au multiple proprietăți antiinflamatorii. Dacă biosinteza se realizează din acidul docosahexaenoic (DHA) se numesc rezolvine seria D, în timp ce derivații din acidul eicosapentaenoic (EPA) – rezolvine seria E. Aceste substanțe au un rol cheie în rezoluția inflamației, prin normalizarea migrării neutrofilelor și macrofagelor la locul injuriei tisulare, prin reducerea cantității de medi-

atori ai inflamației (55), prin favorizarea fagocitozei neutrofilelor apoptotice (31), prin reducerea activării și agregării plachetare (14).

– Protectinele – derivă din acidul docosaheptaenoic. Controlează intensitatea și durata inflamației pe modele de animale (52), au rol antibacterian și antiviral (7) și pot crește durata de supraviețuire la animale (53).

Au fost descriși doi membri (10): protectina D1 sau neuroprotectina, identificată în țesutul neuronal (în celulele microgliale umane), și protectina D2.

– Marezinele – sunt mediatori lipidici derivați ai acidului docosaheptaenoic sub acțiunea macrofagelor. Au rol în stimularea fagocitozei polimorfonuclearelor de către macrofage (56), creșterea numărului de limfocite T, scăderea producției de interleukină 5 și interleukină 13 (32), inhibarea producției de leucotriene B4 (56), prin toate aceste acțiuni contribuind la rezoluția procesului inflamator. În literatură, sunt citați derivați sulfidici ai marezinelor, protectinelor și rezolvinelor seria D (11,13), derivați din acidul docosaheptaenoic sub acțiunea fagocitelor, cu rol eficient în stimularea fazei de rezoluție a inflamației și în regenerarea tisulară (17).

– Anexina A1 – este o proteină cu efect puternic antiinflamator și cu rol important în faza de rezoluție a inflamației. Sinteza și eliberarea anexinei A1 sunt mediate de prezența glucocorticoidelor (58). Este considerată un mediator homeostatic principal în procesul inflamator. Are următoarele acțiuni: scade citokinele inflamatorii, scade aderarea leucocitelor la endoteliul vascular, inhibă diapedeza, inhibă migrarea leucocitară, induce apoptoza și fagocitoza leucocitelor prin activarea macrofagelor. Într-un model experimental (porc de Guineea), asocierea dintre anexina A1 și picăturile uleioase pe bază de acizi grași esențiali instilate la nivelul celulelor Hensen a demonstrat efectul citoprotector și antiinflamator la nivel cohlear (29).

– Adenozina – este un metabolit ubicuitar al adenozintrifosfatului (ATP), eliberat din celule, în cursul apoptozei sau al necrozei celulare (24). Este un important factor de reparație tisulară. Producția de adenozină și concentrațiile extracelulare sunt mărite în inflamație (1). Adenozina are efect citoprotector la nivel cohlear, în caz de supraexpunere la zgomot. În modelul experimental pe animale, eliberarea adenozinei este indusă de aspirină (8). La mamifere, receptorii adenozinici sunt exprimați la nivelul celulelor ciliate interne, celulele Deiters, neuronii ganglionului spiral, celulele ciliate externe (62).

– Oxidul nitric (NO), acidul sulfuric (H₂S) și monoxidul de carbon sunt substanțe gazoase, care acționează ca molecule de semnalizare intercélulară (64).

- Oxidul nitric în concentrații mici are efect citoprotector, în timp ce la concentrații mari este un factor declanșator de moarte celulară (5);
- Acidul sulfuric are efecte inhibitorii asupra funcțiilor leucocitare, efecte de anihilare ale radicalilor liberi rezultați în urma stresului oxidativ celular. În plus, anexina A1 mediază acțiunile antiinflamatorii ale hidrogenului sulfurat (4), având ca rezultat restaurarea funcției tisulare și prezervarea funcției mitocondriale (38);
- Monoxidul de carbon are efecte antiapoptotice, antiinflamatorii și antiproliferative (40). Administrat inhalator, monoxidul de carbon crește producția de rezolvine D, marezine și scade concentrația de leucotriene B4 (6).

– Aspirina este un inhibitor potent al ciclooxigenazei și lipooxigenazei, interferând cu sinteza de mediatori inflamatorii. Spre deosebire de alte substanțe farmacologice antiinflamatorii, aspirina este de primă intenție, deoarece la concentrații mici de 75-100 mg promovează mecanismele de rezoluție a inflamației (51). Asocierea dintre aspirină și acizi grași esențiali ar putea avea beneficiu terapeutic în boli inflamatorii, incluzând și inflamația cohleară. Aspirina ar putea încetini progresia hipoacuziei la persoanele vârstnice (35).

Etapa de rezoluție a inflamației la nivel cohlear

Foarte mult timp, cohleea a fost considerată un organ „privilegiat” din punct de vedere imunologic, datorită prezenței barierei strânse hemato-labirintice. Un număr recent de studii de biologie celulară au demonstrat prezența macrofagelor la nivelul peretelui lateral cohlear, în ligamentul spiral, la nivelul scalei timpanice, la nivelul membranei bazilare. Aceste macrofage rezidente sunt activate de variați factori, cum ar fi: expunerea la zgomot, trauma vasculară care poate îmbrăca diferite forme etiopatogenice: ischemie, tromboză, hemoragie sau embolie. În urma activării macrofagelor, se eliberează o serie de citokine inflamatorii care cresc permeabilitatea barierei hemato-labirintice, având drept rezultat infiltrarea celulelor imune la nivelul scalei vestibulare și a scalei timpanice. Leucocitele migrante pot întrerupe lamina reticulară la nivelul organului Corti, endolimfa din scala medie

putându-se amesteca cu perilimfa din scala timpanică. Astfel, prin eliminarea diferențele de potențial electric dintre cele două scale, amplificarea cohleară este abolită și este indusă apoptoza celulelor ciliate externe (30). Leucocitele și macrofagele nu vor fi găsite niciodată în scala media, decât în cazurile extreme de distrugere cohleară ireversibilă.

Pe model experimental (la nivelul urechii interne la porcul de Guineea) s-a identificat prezența anexinei A1 la nivel celular în scala media, la nivelul celulelor Hensen din organul Corti (30). Mai mult decât atât, receptorii anexinei A1 au fost identificați la nivel celular în scala medie, scala vestibulară, scala timpanică, fiind reprezentați din abundență la nivelul celulelor ciliate interne, celule ciliate externe, celule Deiters, celule Pillar. Eliberarea anexinei A1 se realizează sub un mecanism mediat de hormonii glucocorticoizi. Astfel, anexina A1 se va lega de receptorii aferenți și va inhiba migrarea leucocitară în scala media, va facilita transformarea celulelor bazale din organul Corti în macrofage non-profesionale, responsabile de curățarea celulelor ciliate apoptotice (30).

Prin urmare, inflamația intracohleară trebuie combătută prin inhibarea activării și migrării leucocitare, prin promovarea fagocitozei celulelor apoptotice la nivelul organului Corti de către fagocite non-profesionale.

Absența fagocitelor profesionale la nivelul scalei media și în organul Corti în timpul unui proces inflamator sprijină ideea că celule bazale vor funcționa ca fagocite non-profesionale, responsabile de curățarea celulelor ciliate apoptotice (19).

Trauma sonoră induce un răspuns inflamator la nivelul urechii interne (19) și, mai mult, expunerea prelungită la zgomot poate induce hipocuzie neurosenzorială, prin prezența unui proces inflamator cronic la nivel cohlear (60).

Câteva studii clinice au demonstrat reacția inflamatorie la nivel cohlear, după expunerea la zgomot, lucru explicat prin creșterea mediatorilor inflamatorii și creșterea permeabilității vasculare, urmată de diapedeza leucocitară. În câteva ore după expunerea la zgomot, leucocitele de la nivelul peretelui lateral cohlear și ligamentul spiral infiltrază membrana Reissner din scala vestibulară și membrana bazilară din scala timpanică. Important de subliniat este faptul că nici o celulă fagocitară nu este găsită în scala media (15). Studii recente au raportat că un număr variabil de celule ciliate externe sunt distruse imediat după expunere la trauma sonoră, în

timp ce celule ciliate interne sunt în număr mai mic afectate, distrucția lor realizându-se pe parcursul a câtorva zile până la luni de zile după expunerea la zgomot. Câteodată, trauma sonoră distruge celule de susținere înaintea celulelor ciliate, urmând ca acestea din urmă să fie afectate pe parcursul a câtorva luni de la incident (3).

Modele experimentale pe animale au descoperit că după expunerea la zgomot se produce o degenerare sinaptică axonală denumită sinaptopatie cohleară, care ar putea constitui prima etapă în cascada degenerativă auditivă (34). Confirmarea prezenței sinaptopatiei în rândul subiecților umani și potențiala asociere cu mecanisme inflamației este în prezent în curs de cercetare (26).

În rândul pacienților cu comorbidități cardiovasculare, ateromatoza vasculară afectează stria vascularis și, indirect, poate produce reacție inflamatoare.

Strategii terapeutice actuale și potențiale

Glucocorticoizii au efect protector asupra celulelor senzoriale auditive prin activarea căilor celulare de inhibare a sintezei citokinelor inflamatorii (22). Injecțiile transtimpanale cu dexametazonă au efect citoprotector direct, însă soluția este eliminată rapid prin trompa lui Eustachio. S-a sugerat că o eficacitate clinică poate fi obținută prin menținerea unor nivele terapeutice de corticosteroid local pe o perioadă mai lungă de timp (18). Astfel, un studiu recent experimental a raportat folosirea unui hidrogel pe bază de dexametazonă, menținând niveluri terapeutice convenabile de corticosteroid local pe o perioadă de săptămâni, chiar luni de zile (45). Dexametazona stimulează sinteza și eliberarea mediatorului anexina A1, implicat în faza de rezoluție a inflamației.

Stresul oxidativ este caracterizat de niveluri intracelulare de specii reactive de oxigen, care împiedică metabolismul celular fiziologic și a fost asociat cu multiple patologii de ureche internă.

Utilizarea agenților antioxidanți pentru a diminua nivelurile de specii reactive de oxigen reprezintă o strategie clinică care ar putea fi luată în discuție pentru a preveni disfuncția auditivă.

Aspirina este un medicament unic, care, spre deosebire de alți agenți farmacologici antiinflamatori, posedă proprietăți antioxidante și favorizează rezoluția inflamației.

Rolul citoprotector cohlear al adenozeinei a fost studiat pe parcursul a mai multor studii. De

exemplu, administrarea unui derivat adenozinic (adenosine amine congeners – ADAC) are efect citoprotector în surditatea brusc instalată declanșată de zgomot (63).

CONCLUZII ȘI DISCUȚII

Substanțele farmacologice care pot crește cantitatea endogenă a adozinei sau pot activa direct receptorii adozinici pot avea un rol important în protecția urechii interne atât față de expunerea la zgomot, cât și față de fenomenele microvasculare.

Mediatorii fazei de rezoluție a inflamației pot constitui un punct de plecare pentru descoperirea unor noi remedii terapeutice în surditatea brusc instalată.

După decenii de multiple studii clinice și experimentale, nu s-a ajuns către un protocol terapeutic, unanim acceptat, pentru tratamentul surdității brusc instalate.

În momentul actual, îmbunătățirea fazei de rezoluție a procesului inflamator cohlear este o modalitate de a proteja celula senzorială auditivă, de a accelera procesul de vindecare și repa-

rare locală, toate aceste contribuind la prevenirea și ameliorarea disfuncției auditive.

Inflamația reprezintă reacția organismului gazdă de a face față agresiunilor externe. Inflamația excesivă conduce la dezvoltarea unor multiple disfuncții de organ, dintre care putem menționa și hipoacuzia neurosenzorială.

Din păcate, numărul de studii clinice referitoare la tratamentul surdității brusc instalate este insuficient.

Terapia surdității brusc instalate a fost, este și va fi una din cele mai controversate teme de dezbateră din literatura de specialitate a ultimilor ani.

Tratamentul surdității brusc instalate este multimodal și ar trebui, pe lângă terapiile bine cunoscute în ziua de azi, să considere adăugarea agenților antioxidanți (acizi grași esențiali din gama Omega-3, Omega-6) (46,47).

Întelegerea deplină a funcțiilor mediatorilor și receptorilor chimici implicați în etapa de rezoluție a inflamației poate conduce la descoperirea unor strategii terapeutice inovatoare pentru hipoacuzia neurosenzorială.

BIBLIOGRAFIE

- Aherne C.M., Kewley E.M., Eltzschig H.K.** (2011) The resurgence of A2B adenosine receptor signaling. *Biochim. Biophys. Acta* 1808, 1329–1339. 10.1016/j.bbmem.2010.05.016 (PMC free article) (PubMed) (Cross Ref)
- Alessandri A.L., Sousa L.P., Lucas C.D., Rossi A.G., Pinho V., Teixeira M.M.** (2013) Resolution of inflammation: mechanisms and opportunity for drug development. *Pharmacol. Ther.* 139, 189–212. 10.1016/j.pharmthera.2013.04.006 (PubMed) (Cross Ref)
- Bohne B.A., Kimlinger M., Harding G.W.** (2017) Time course of organ of Corti degeneration after noise exposure. *Hear. Res.* 344, 158–169. 10.1016/j.heares.2016.11.009 (PubMed) (Cross Ref)
- Brancaleone V., Mitidieri E., Flower R.J., Cirino G., Perretti M.** (2014) Annexin A1 mediates hydrogen sulfide properties in the control of inflammation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 351, 96–104. 10.1124/jpet.114.217034 (PMC free article) (PubMed) (Cross Ref)
- Brüne B.** (2005) The intimate relation between nitric oxide and superoxide in apoptosis and cell survival. *Antioxid. Redox Signal.* 7, 497–507. 10.1089/ars.2005.7.497 (PubMed) (Cross Ref)
- Chiang N., Shinohara M., Dalli J., Mirakaj V., Kibi M., Choi A. M. et al.** (2013) Inhaled carbon monoxide accelerates resolution of inflammation via unique proresolving mediator-heme oxygenase-1 circuits. *J. Immunol.* 190, 6378–6388. 10.4049/jimmunol.1202969 (PMC free article) (PubMed)(Cross Ref)
- Chiang N., Fredman G., Bäckhed F., Oh S.F., Vickery T., Schmidt B.A. et al.** (2012) Infection regulates pro-resolving mediators that lower antibiotic requirements. *Nature* 484, 524–528. 10.1038/nature11042 (PMC free article) (PubMed) (Cross Ref)
- Cronstein B.N., Montesinos M.C., Weissmann G.** (1999) Sites of action for future therapy: an adenosine-dependent mechanism by which aspirin retains its antiinflammatory activity in cyclooxygenase-2 and NFκB knockout mice. *Osteoarthr. Cartil.* 7, 361–363. 10.1053/joca.1998.0236 (PubMed) (Cross Ref)
- Csóka B., Selmečy Z., Koscsó B., Németh Z.H., Pacher P., Murray P.J. et al.** (2012) Adenosine promotes alternative macrophage activation via A2A and A2B receptors. *FASEB J.* 26, 376–386. 10.1096/fj.11-190934 (PMC free article) (PubMed) (Cross Ref)
- Dalli J., Colas R.A., Serhan C.N.** (2013a) Novel n-3 immunoresolvents: structures and actions. *Sci. Rep.* 3:1940. 10.1038/srep06726 (PMC free article) (PubMed) (Cross Ref)
- Dalli J., Chiang N., Serhan C.N.** (2014) Identification of 14-series sulfido-conjugated mediators that promote resolution of infection and organ protection. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 111, E4753–E4761. 10.1073/pnas.1415006111 (PMC free article) (PubMed) (Cross Ref)
- Dalli J., Chiang N., Serhan C.N.** (2015a) Elucidation of novel 13-series resolvins that increase with atorvastatin and clear infections. *Nat. Med.* 21, 1071–1075. 10.1038/nm.3911 (PMC free article) (PubMed) (Cross Ref)
- Dalli J., Ramon S., Norris P.C., Colas R.A., Serhan C.N.** (2015b) Novel proresolving and tissue-regenerative resolvins and protectin sulfido-conjugated pathways. *FASEB J.* 29, 2120–2136. 10.1096/fj.14-268441 (PMC free article) (PubMed) (Cross Ref)
- Dona M., Fredman G., Schwab J.M., Chiang N., Arita M., Goodarzi A. et al.** (2008) Resolvin E1, an EPA-derived mediator in whole blood, selectively counterregulates leukocytes and platelets.

- Blood 112, 848–855. 10.1182/blood-2007-11-122598 (PMC free article) (PubMed) (Cross Ref)
15. **Du X.-Y., Leung L.L.K.** (2009) Proteolytic regulatory mechanism of chemerin bioactivity. *Acta Biochim. Biophys. Sin.* (Shanghai) 41, 973–979. 10.1093/abbs/gmp091 (PMC free article) (PubMed) (Cross Ref)
16. **Duffin R., Leitch A.E., Fox S., Haslett C., Rossi A.G.** (2010) Targeting granulocyte apoptosis: mechanisms, models and therapies. *Immunol. Rev.* 236, 28–40. 10.1111/j.1600-065X.2010.00922.x (PubMed) (Cross Ref)
17. **Duvall M.G., Levy B.D.** (2016) DHA- and EPA-derived resolvins, protectins, and maresins in airway inflammation. *Eur. J. Pharmacol.* 785, 144–155. 10.1016/j.ejphar.2015.11.001 (PMC free article) (PubMed) (Cross Ref)
18. **Fernandez R., Harrop-Jones A., Wang X., Dellamary L., LeBel C., Piu F.** (2016) The sustained-exposure dexamethasone formulation OTO-104 offers effective protection against cisplatin-induced hearing loss. *Audiol. Neurootol.* 21, 22–29. 10.1159/000441833 (PubMed) (Cross Ref)
19. **Fujioka M., Kanzake S., Okano H. J., Masuda M., Ogawa K., Okano H.** (2006) Proinflammatory cytokines expression in noise-induced damaged cochlea. *J. Neurosci. Res.* 83, 575–583. 10.1002/jnr.20764 (PubMed) (Cross Ref)
20. **Gilroy D.W., Lawrence T., Perretti M., Rossi A.G.** (2004) Inflammatory resolution: new opportunities for drug discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* 3, 401–416. 10.1038/nrd1383 (PubMed) (Cross Ref)
21. **Gilroy D., De Maeyer R.** (2015) New insights into the resolution of inflammation. *Semin. Immunol.* 27, 161–168. 10.1016/j.smim.2015.05.003 (PubMed) (Cross Ref)
22. **Haake S.M., Dinh C.T., Chen S., Eshraghi A.A., Van De Water T.R.** (2009) Dexamethasone protects auditory hair cells against TNF α -initiated apoptosis via activation of PI3K/Akt and NF κ B signaling. *Hear. Res.* 255, 22–32. 10.1016/j.heares.2009.05.003 (PubMed) (Cross Ref)
23. **Hallett J.M., Leitch A.E., Riley N.A., Duffin R., Haslett C., Rossi A.G.** (2008) Novel pharmacological strategies for driving inflammatory cell apoptosis and enhancing the resolution of inflammation. *Trends Pharmacol. Sci.* 29, 250–257. 10.1016/j.tips.2008.03.002 (PubMed) (Cross Ref)
24. **Haskó G., Cronstein B.** (2013) Regulation of inflammation by adenosine. *Front. Immunol.* 4:85. 10.3389/fimmu.2013.00085 (PMC free article) (PubMed) (Cross Ref)
25. **Headland S.E., Norling L.V.** (2015) The resolution of inflammation: principles and challenges. *Semin. Immunol.* 27, 149–160. 10.1016/j.smim.2015.03.014 (PubMed) (Cross Ref)
26. **Hickox A.E., Larsen E., Heinz M.G., Shinobu L., Whitton J.P.** (2017) Translational issues in cochlear synaptopathy. *Hear. Res.* 349, 164–171. 10.1016/j.heares.2016.12.010 (PMC free article) (PubMed)(Cross Ref)
27. **Iqbal A.J., Sampaio A.L., Maione F., Greco K.V., Niki T., Hirashima M. et al.** (2011) Endogenous galectin-1 and acute inflammation: emerging notion of a galectin-9 pro-resolving effect. *Am. J. Pathol.* 178, 1201–1209. 10.1016/j.ajpath.2010.11.073 (PMC free article) (PubMed) (Cross Ref)
28. **Köröskényi K., Duró E., Pallai A., Sarang Z., Kloor D., Ucker D. et al.** (2011) Involvement of adenosine A2A receptors in engulfment-dependent apoptotic cell suppression of inflammation. *J. Immunol.* 186, 7144–7155. 10.4049/jimmunol.1002284 (PMC free article) (PubMed) (Cross Ref)
29. **Kalinec G., Lomber G., Urrutia R., Kalinec F.** (2017) Resolution of Cochlear Inflammation: Novel Target for Preventing or Ameliorating Drug-, Noise- and Age-related Hearing Loss. *Front Cell Neurosci.* 2017; 11: 192. Published online 2017 Jul 7. doi: 10.3389/fncel.2017.00192 (PMC free article) (PubMed) (Cross Ref)
30. **Kalinec F., Webster P., Maricle A., Guerrero D., Chakravarti D.N., Chakravarti B. et al.** (2009) Glucocorticoid-stimulated, transcription-independent release of annexin A1 by cochlear Hensen cells. *Br. J. Pharmacol.* 158, 1820–1834. 10.1111/j.1476-5381.2009.00473.x (PMC free article) (PubMed)(Cross Ref)
31. **Krishnamoorthy S., Recchiuti A., Chiang N., Yacoubian S., Lee C.H., Yang R. et al.** (2010) Resolvin D1 binds human phagocytes with evidence for proresolving receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 107, 1660–1665. 10.1073/pnas.0907342107 (PMC free article) (PubMed) (Cross Ref)
32. **Krishnamoorthy N., Burkett P.R., Dalli J., Abdounour R.E., Colas R., Ramon S. et al.** (2015) Cutting edge: maresin-1 engages regulatory T cells to limit type 2 innate lymphoid cell activation and promote resolution of lung inflammation. *J. Immunol.* 194, 863–867. 10.4049/jimmunol.1402534 (PMC free article)(PubMed) (Cross Ref)
33. **Lee H.N., Na H.K., Surh Y.J.** (2013) Resolution of inflammation as a novel chemopreventive strategy. *Semin. Immunopathol.* 35, 151–161. 10.1007/s00281-013-0363-y (PubMed) (Cross Ref)
34. **Lieberman M.C., Kujawa S.G.** (2017) Cochlear synaptopathy in acquired sensorineural hearing loss: manifestations and mechanisms. *Hear. Res.* 349, 138–147. 10.1016/j.heares.2017.01.003 (PMC free article) (PubMed) (Cross Ref)
35. **Lowthian J.A., Britt C.J., Rance G., Lin F.R., Woods R.L., Wolfe R. et al.** (2016) Slowing the progression of age-related hearing loss: rationale and study design of the aspirin in hearing, retinal vessels imaging and neurocognition in older generations (ASPREE-HEARING) trial. *Contemp. Clin. Trials* 46, 60–66. 10.1016/j.cct.2015.11.014 (PubMed) (Cross Ref)
36. **Medzhitov R.** (2008) Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 454, 428–435. 10.1038/nature07201 (PubMed) (Cross Ref)
37. **Medzhitov R.** (2010) Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell* 140, 771–776. 10.1016/j.cell.2010.03.006 (PubMed) (Cross Ref)
38. **Mimoun S., Andriamihaja M., Chaumontet C., Atanasiu C., Benamouzig R., Blouin J.M. et al.** (2012) Detoxification of H2S by differentiated colonic epithelial cells: implication of the sulfide oxidizing unit and of the cell respiratory capacity. *Antioxid. Redox Signal.* 17, 1–10. 10.1089/ars.2011.4186 (PubMed)(Cross Ref)
39. **Mirakaj V., Dalli J., Granja T., Rosenberger P., Serhan C.N.** (2014) Vagus nerve controls resolution and pro-resolving mediators of inflammation. *J. Exp. Med.* 211, 1037–1048. 10.1084/jem.20132103 (PMC free article) (PubMed) (Cross Ref)
40. **Motterlini R., Foresti R.** (2014) Heme oxygenase-1 as a target for drug discovery. *Antioxid. Redox Signal.* 20, 1810–1826. 10.1089/ars.2013.5658 (PubMed) (Cross Ref)
41. **Pavlov V.A., Tracey K.J.** (2012) The vagus nerve and the inflammatory reflex—linking immunity and metabolism. *Nat. Rev. Endocrinol.* 8, 743–754. 10.1038/nrendo.2012.189 (PMC free article) (PubMed)(Cross Ref)
42. **Perretti M., D'Acquisto F.** (2009) Annexin A1 and glucocorticoids as effectors of the resolution of inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 9, 62–70. 10.1038/nri2470 (PubMed) (Cross Ref)
43. **Perretti M., Dalli J.** (2009) Exploiting the Annexin A1 pathway for the development of novel anti-inflammatory therapeutics. *Br. J. Pharmacol.* 158, 936–946. 10.1111/j.1476-5381.2009.00483.x (PMC free article) (PubMed) (Cross Ref)
44. **Perretti M.** (2015) The resolution of inflammation: new mechanisms in patho-physiology open opportunities for pharmacology. *Semin. Immunol.* 27, 145–148. 10.1016/j.smim.2015.06.001 (PubMed) (Cross Ref)
45. **Piu F., Wang X., Fernandez R., Dellamary L., Harrop A., Ye Q., et al.** (2011) OTO-104: a sustained-release dexamethasone hydrogel for the treatment of otic disorders. *Otol. Neurotol.* 32, 171–179. 10.1097/mao.0b013e3182009d29 (PubMed) (Cross Ref)
46. **Popescu, M., Bordei, N., Sandulovici, R.C., Cozea, A., Raiciu, A.D.** Comparative study of certain beneficial mineral content in various plant organs, *Journ. of EcoAgriTourism*, 2016, ISSN 1844-8577, vol. 12, Nr. 1, (32), pp. 63-65, BDI (B+).
47. **Raiciu A.D., Mariana Popescu, Gabriel Călin Ivopol, Natalița Bordei, Georgeta Alexandru, Iuliana Crișan, Ștefan Manea, Ștefan-Ovidiu Dima.** Therapeutic applications of vegetable oils and GC-MS

- evaluation of ω -3, ω -6 and ω -9 amounts in six oleaginous plants, *Journal of Agricultural Science and Technology*, 2016, ISSN 1680-7073
48. **Ramon S., Gao F., Serhan C.N., Phipps R.P.** (2012) Specialized proresolving mediators enhance human B cell differentiation to antibody-secreting cells. *J. Immunol.* 189, 1036–1042. 10.4049/jimmunol.1103483 (PMC free article) (PubMed) (Cross Ref)
49. **Reville K., Crean J.K., Vivers S., Dransfield I., Godson C.** (2006) Lipoxin A4 redistributes myosin IIA and Cdc42 in macrophages: implications for phagocytosis of apoptotic leukocytes. *J. Immunol.* 176, 1878–1888. 10.4049/jimmunol.176.3.1878 (PubMed) (Cross Ref)
50. **Serhan C.N., Arita M., Hong S., Gotlinger K.** (2004a) Resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins, novel omega-3-derived mediators and their endogenous aspirin-triggered epimers. *Lipids* 39, 1125–1132. 10.1007/s11745-004-1339-7 (PubMed) (Cross Ref)
51. **Serhan C.N., Savill J.** (2005) Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat. Immunol.* 6, 1191–1197. 10.1038/ni1276 (PubMed) (Cross Ref)
52. **Serhan C.N.** (2011) The resolution of inflammation: the devil in the flask and in the details. *FASEB J.* 25, 1441–1448. 10.1096/fj.11-0502ufm (PMC free article) (PubMed) (Cross Ref)
53. **Serhan C.N., Chiang N.** (2013) Resolution phase lipid mediators of inflammation: agonists of resolution. *Curr. Opin. Pharmacol.* 13, 632–640. 10.1016/j.coph.2013.05.012 (PMC free article) (PubMed)(Cross Ref)
54. **Serhan C.N., Chiang N., Dalli J., Levy B.D.** (2014) Lipid mediators in the resolution of inflammation. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 7:a016311. 10.1101/cshperspect.a016311 (PMC free article) (PubMed) (Cross Ref)
55. **Serhan C.N., Chiang N., Dalli J.** (2015a) The resolution code of acute inflammation: novel pro-resolving lipid mediators in resolution. *Semin. Immunol.* 27, 200–215. 10.1016/j.smim.2015.03.004 (PMC free article) (PubMed) (Cross Ref)
56. **Serhan C.N., Dalli J., Colas R.A., Winkler J.W., Chiang N.** (2015b) Protectins and maresins: new pro-resolving families of mediators in acute inflammation and resolution bioactive metabolome. *Biochim. Biophys. Acta* 1851, 397–413. 10.1016/j.bbailip.2014.08.006 (PMC free article) (PubMed) (Cross Ref)
57. **Sugimoto M.A., Sousa L.P., Pinho V., Perretti M., Teixeira M.M.** (2016a) Resolution of inflammation: what controls its onset? *Front. Immunol.* 7:160. 10.3389/fimmu.2016.00160 (PMC free article) (PubMed)(Cross Ref)
58. **Sugimoto M.A., Vago J.P., Teixeira M.M., Sousa L.P.** (2016b) Annexin A1 and the resolution of inflammation: modulation of neutrophil recruitment, apoptosis, and clearance. *J. Immunol. Res.* 2016:8239258. 10.1155/2016/8239258 (PMC free article) (PubMed) (Cross Ref)
59. **Tabas I., Glass C.K.** (2013) Anti-inflammatory therapy in chronic disease: challenges and opportunities. *Science* 339, 166–172. 10.1126/science.1230720 (PMC free article) (PubMed) (Cross Ref)
60. **Tan W.J., Thorne P.R., Vljakovic S.M.** (2016) Characterisation of cochlear inflammation in mice following acute and chronic noise exposure. *Histochem. Cell Biol.* 146, 219–230. 10.1007/s00418-016-1436-5 (PubMed) (Cross Ref)
61. **Vljakovic S.M., Guo C.X., Telang R., Wong A.C., Paramanathasivam V., Boison D. et al.** (2011) Adenosine kinase inhibition in the cochlea delays the onset of age-related hearing loss. *Exp. Gerontol.* 46, 905–914. 10.1016/j.exger.2011.08.001 (PMC free article) (PubMed) (Cross Ref)
62. **Vljakovic S.M., Housley G.D., Thorne P.R.** (2009) Adenosine and the auditory system. *Curr. Neuropharmacol.* 7, 246–256. 10.2174/157015909789152155 (PMC free article) (PubMed) (Cross Ref)
63. **Vljakovic S.M., Lee K.H., Wong A.C., Guo C.X., Gupta R., Housley G.D. et al.** (2010) Adenosine amine congener mitigates noise-induced cochlear injury. *Purinergic Signal.* 6, 273–281. 10.1007/s11302-010-9188-5 (PMC free article) (PubMed) (Cross Ref)
64. **Wallace J.L., Ianaro A., Flannigan K.L., Cirino G.** (2015) Gaseous mediators in resolution of inflammation. *Semin. Immunol.* 27, 227–233. 10.1016/j.smim.2015.05.004 (PubMed) (Cross Ref)