

Г.Е. ТИМЕН¹, К.Л. РУДЕНЬКА¹, С.А. НАЙДА², Д.В. ПАРЕНЮК²

ОТОАКУСТИЧНА ЕМІСІЯ ЯК ДІАГНОСТИЧНИЙ МЕТОД ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ СЕНСОНЕВРАЛЬНІЙ ПРИГЛУХУВАТОСТІ

¹*ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченко НАМН України»
(дир. – акад. НАМН України, проф. Д.І. Заболотний);*

²*Нац. техн. ун-т України «Київський політехнічний інститут ім. Ігоря
Сікорського» (ректор – акад. НАН України, проф. М.З. Згуровський)*

З кожним роком кількість людей з сенсоневральною приглухуватістю збільшується, а її рання діагностика та лікування і до сьогодні значною мірою залишаються невирішеними проблемами [8, 23, 29]. Вважається, що на кожну тисячу новонароджених народжується 1 дитина з глухотою, а у 3 дітей зниження слуху спостерігається протягом перших 3 років життя [3, 6, 7, 9, 25]. За результатами 10-річного скринінгового обстеження, проведеного Інститутом фізіології та патології слуху (м. Варшава, Польща), порушення звукосприйняття діагностується у 4-5 дітей на 1000 новонароджених, а у дітей першого року життя – у 2-4 % [4]. Саме тому доцільність активної ранньої діагностики порушень слуху у дітей не викликає сумніву.

Можливість неінвазивного фізіологічного дослідження рецепторного відділу слухової системи у людини, починаючи з перших днів життя, з'явилась завдяки відкриттю отоакустичної емісії (ОАЕ) англійським ученим Девідом Кемпом [28]. В основі генерації ОАЕ лежить властивість електромотильності зовнішніх волоскових клітин (ЗВК) – їх здатність змінювати свою довжину при акустичному або електричному впливі. В результаті цих скорочень виникає ОАЕ – слабкі коливання, які є результатом активних механічних процесів, що відбуваються в органі Корті, а саме у ЗВК, передаються основній мембрані, індукуючи хвилю, яка досягає підніжної пластинки стре-

мінця і призводить до руху всього ланцюга кісточок, барабану перетинку і стовп повітря, які можна зареєструвати в зовнішньому слуховому проході за допомогою високочутливого мікрофону [12, 13].

Отоакустична емісія досить широко використовується для клінічного діагностичного скринінгу у новонароджених та набагато рідше – в експериментальних дослідженнях на тваринах [5]. Bayindir T., Pavlidis P., Yu J. та інші закордонні автори дослідження слухової функції у тварин проводили за допомогою ОАЕ [24, 30, 34]. Серед різних типів ОАЕ для виявлення ранніх порушень слухової функції, які автори використовували, було показано, що саме завдяки ОАЕ на частоті продукту спотворення можна відмітити ранні прояви зниження слуху, так як вона є об'єктивним, неінвазивним та швидким у проведенні тестом. Однак, результати, отриманні під час ОАЕ, не дають можливості визначити ступінь порушення слуху і не реєструється при певних втратах слуху.

Тест ОАЕ на частоті продуктів спотворення (DPOAE – англ.) – це акустичні сигнали, які можуть бути визначені у зовнішньому слуховому ході об'єкта з нормально функціонуючими зовнішніми волосковими клітинами (ЗВК) після стимуляції слухової системи 2-ма чистими тонами f_1 та f_2 . Емісія, що виникає у результаті, є продуктом спотворення тону на частоті $2f_1-f_2$. Отримана інформація відбиває функціона-

льний стан зовнішніх волоскових клітин від основи до верхівки завитки [1, 22]. Завдяки даному методу можна провести не лише дослідження рецепторного відділу слухового аналізатора, а й виявити динаміку впливу різноманітних медичних препаратів на його стан в умовах експериментально викликаної сенсоневральної приглухуватості, що є актуальним при проведенні досліджень з новітніми медикаментозними препаратами.

В останні роки для пошуків ефективного лікування хворих з порушеннями слуху все більшу увагу приділяють препаратам, у склад яких входять нейротрофічні фактори. Відомо, що вони є поліпептидами (до 100-150 амінокислотних залишків), які діють на різні типи клітин, що беруть участь в регуляції росту і дозріванні клітинних популяцій центральної та периферичної нервової системи, а також в процесах їх адаптації до зовнішніх агентів [2, 16, 19].

За даними Sobkowicz H.M., Pirvola U., Duan M.L., Wise A.K. [26, 31, 32, 34], в мозку людини на 5-9-му тижнях гестації виявлено максимальні концентрації таких нейротрофічних факторів, як NT-4/5 (Neurotrophin-4/5), NT-3 (Neurotrophin-3) і BDNF (Brain-derived neurotrophic factor), які позитивно впливають, особливо 2 останніх, на стан зовнішніх і внутрішніх волоскових клітин при аміноглікозидному ототоксикозі [27].

Серед таких препаратів, нашу увагу привернула суспензія з ембріональної нервової тканини, створена у ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А.П. Роговця НАМН України» за методикою В.І. Цимбалюка та І.Г. Васильєвої (2001) [16]. «Трофін» – екстракт з ембріональної нервової тканини людей 4-6 тижнів гестації, який отримують з абортивного матеріалу. Завдяки наявності у препараті нейротрофічних факторів, суспензія має нейропротекторні та нейростимулюючі властивості, що підтверджено у ході успішної клінічної апробації при дитячому церебральному паралічі, ішемічному інсульті, черепно-мозковій травмі, паркінсонізмі та розсіяному склерозі [2, 11, 17-20].

Мета роботи – вивчення впливу трофіну на стан рецепторного відділу слухового аналізатора у тварин при штучно

змодельованій сенсоневральній приглухуватості.

Матеріали і методи

Експериментальні дослідження виконані на 40 здорових статевозрілих морських свинках, вагою від 350 до 450 г, яких було розподілено на 5 груп. До 1-ї групи (8 особин, 16 вух) входили інтактні тварини, до 2-ї (8 особин, 16 вух) – тварини, які отримували розчин гентаміцину 50 мг/кг внутрішньом'язово упродовж 14 діб. У морських свинок 3-ї, 4-ї та 5-ї груп (по 8 тварин в кожній групі, 16 вух) експериментальну сенсоневральну приглухуватість моделювали за допомогою гентаміцину сульфату, який вводився щоденно протягом 14 діб з розрахунку 50 мг/кг ваги, після чого проводили ін'єкції трофіну (внутрішньом'язово – 3-я група, інтратимпанально – 4-а група та інтраперитонеально – 5-а група) в дозі 0,4 мг/кг ваги, через день протягом 14 діб.

Всім дослідним тваринам як на початку експерименту, так і по його закінченню слухову функцію визначали за допомогою отоакустичної емісії на частоті продуктів спотворення на приладі «Otoread» фірми «Interacoustics» (Данія).

Даний тест дозволяє почастотно характеризувати функціональну збереженість зовнішніх волоскових клітин в діапазоні від 2 кГц до 12 кГц, так як у гризунів, а саме у морських свинок, слухове сприйняття зміщене в сторону високочастотних звуків, досягаючи максимуму на 10 кГц.

Дослідження проводилось по черзі кожній тварині з двох сторін без введення у медикаментозний сон. Час обстеження в середньому тривав 5-7 хв. Реєстрація ОАЕ виконувалась у звукоізолюваному приміщенні, після ретельної обтурації зовнішнього слухового ходу стандартною індивідуальною вкладкою грибоподібної форми окремо на кожному вусі.

Результати та їх обговорення

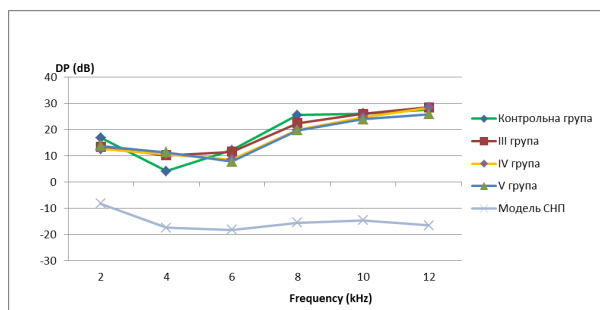
Проведений аналіз даних ОАЕ на частоті продукту спотворення (ОАЕЧПС) у інтактних морських свинок показав, що у всіх тварин отримано повну адекватну відповідь ОАЕ по всьому частотному спектру в діапазоні частот від 2 до 12 кГц. У пере-

важної більшості тварин максимум амплітуди (понад 20-30 дБ) кривої ОАЕ досягався на частотах 2 кГц і 8-12 кГц. По всіх досліджуваних параметрах ОАЕ – рівню інтенсивності (амплітуди) на частотах 2

кГц і 8-12 кГц та співвідношенню рівня сигналу емісії і шуму на цих частотах, виражених змін не спостерігалось. Рефлекс Preyer'a у всіх інтактних тварин активний та живий.

Середньостатистичні значення інтенсивності отоакустичної емісії на частоті продуктів спотворення у тварин, що отримували трофін різними шляхами введення після введення аміноглікозидного антибіотика та у інтактних морських свинок

Групи	Середнє значення інтенсивності отоакустичної емісії на частотах, дБ (M±m)					
	2 кГц	4 кГц	6 кГц	8 кГц	10 кГц	12 кГц
1-а, n=16	16,94±1,49	4,19±1,47	12,13±1,22	25,5±1,23	26,13±2,16	27,69±1,49
2-а, n=16	-8,25±1,85 p<0,001	-17,38±1,48 p<0,001	-18,19±1,34 p<0,001	-15,44±1,69 p<0,001	-14,56±1,53 p<0,001	-16,5±0,92 p<0,001
3-я, n=16	13,5±1,53 P _(К-3) >0,05	10,19±2,11 P _(К-3) <0,05	11,56±2,26 P _(К-3) >0,05	22,44±2,62 P _(К-3) >0,05	25,94±2,42 P _(К-3) >0,05	28,5±1,13 P _(К-3) >0,05
4-а, n=16	12,63±1,69 P _(К-4) >0,05 P ₍₃₋₄₎ >0,05	10,63±2,56 P _(К-4) <0,05 P ₍₃₋₄₎ >0,05	8,63±2,43 P _(К-4) >0,05 P ₍₃₋₄₎ >0,05	19,81±2,49 P _(К-4) <0,05 P ₍₃₋₄₎ >0,05	24,63±1,88 P _(К-4) >0,05 P ₍₃₋₄₎ >0,05	28,31±0,93 P _(К-4) >0,05 P ₍₃₋₄₎ >0,05
5-а, n=16	13,88±1,05 P _(К-5) >0,05 P ₍₃₋₅₎ >0,05 P ₍₄₋₅₎ >0,05	11,31±2,41 P _(К-5) <0,05 P ₍₃₋₅₎ >0,05 P ₍₄₋₅₎ >0,05	7,81±2,6 P _(К-5) >0,05 P ₍₃₋₅₎ >0,05 P ₍₄₋₅₎ >0,05	19,69±2,41 P _(К-5) <0,05 P ₍₃₋₅₎ >0,05 P ₍₄₋₅₎ >0,05	25,94±1,82 P _(К-5) <0,05 P ₍₃₋₅₎ >0,05 P ₍₄₋₅₎ >0,05	25,88±1,78 P _(К-5) >0,05 P ₍₃₋₅₎ >0,05 P ₍₄₋₅₎ >0,05



Графічне зображення інтенсивності ОАЕ на частоті продукту спотворення у тварин, що отримували трофін різними шляхами введення після введення аміноглікозидного антибіотика, а також у інтактних морських свинок

При порівнянні даних, отриманих у тварин 2-ї групи після введення гентаміцину протягом 14 діб зі значеннями у інтактних тварин, амплітуда емісії на всіх досліджуваних частотах була найнижчою та достовірно відрізнялась від контрольної групи (p<0,001) (табл.). Чутливість зовнішніх волоскових клітин на всьому діапазоні частот була нижчою за критерій ОАЕПС у інтактних тварин, що свідчить про дисфункцію завитки, виражену в різній мірі (рис.).

Проведені дослідження показали, що введення препарату «Трофін» дослідним тваринам 3-ї, 4-ї та 5-ї груп, незалежно від способу (внутрішньом'язово, інтратимпанально чи інтраперитонеально), призводить до відновлення функціональної активності зовнішніх волоскових клітин, про що свідчить вірогідне збільшення показників ОАЕ на всіх частотах порівняно з аналогічними показниками у тварин з індукованою глухотою. На більшості визначених частотах вони не відрізняються від показників ОАЕ у інтактних морських свинок, а на частоті 4 кГц навіть перевищують їх (табл., рис.).

Результати функціонального стану зовнішніх волоскових клітин, визначені методом ОАЕ на частоті продукту спотворення у експериментальних тварин, підтверджуються даними морфологічних досліджень, які свідчать про відновлення структурних елементів внутрішнього вуха морських свинок на фоні аміноглікозидного ототоксикозу за умов введення трофіну різними способами, що і було описано в наших попередніх роботах [10, 14, 15, 21].

Висновки

За результатами реєстрації ОАЕ на частоті продукту спотворення було виявлено, що 14-разові ін'єкції гентаміцину вкрай негативно впливають на слухову функцію морських свинок.

Ін'єкції трофіну, незалежно від способу введення, у дослідних тварин з індукованою глухотою нівелювали ототоксичну дію

аміноглікозидного антибіотика, що призвело до відновлення слуху, що і було підтверджено даними отоакустичної емісії.

Проведені дослідження свідчать про доцільність застосування методу ОАЕ на частоті продукту спотворення для діагностики ранніх порушень рецепторного відділу слухового аналізатора у дослідних тварин.

Література

1. Альтман Я.А., Таварткиладзе Г.А. Руководство по аудиологии. – М.: ДМК-Пресс, 2003.
2. Бараненко Б.О., Цимбалюк В.І., Васильєва І.Г., Чопик Н.Г. Вплив трансплантації фетальних тканин на серотонінергічні системи головного мозку експериментальних тварин після черепно-мозкової травми // Укр. нейрохірургічний журн. – 2012. – № 2. – С. 18-23.
3. Веропотвелян Н.П., Погуляй Ю.С., Нетребко Т.А., Журавлева С.А., Битева Е.Л., Захарчук С.М., Вуйтик Г.В., Зайчук Г.В. Новые возможности неонатального скрининга: диагностика моногенных причин нейросенсорной глухоты у новорожденных детей с использованием сухих пятен крови // Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. – 2013. – Т. III, №4 (10). – С. 100-105.
4. Дудник В.М., Изюмец О.И., Лайко Л.И., Троян В.П., Королева Н.Д., Шевчук А.В., Лось С.А., Шамрай С.О., Лета А.И. Раннее выявление нарушений слуха у новорожденных // Перинатология и педиатрия. – 2012. – №2 (50). – С. 68-70.
5. Дьяконова И.Н., Ишанова Ю.С., Рахманова И.В. Изучение созревания слухового анализатора кролика по данным вызванной отоакустической эмиссии // Вестн. РАМН. – 2013. – №11. – С. 94-97.
6. Загорянская М.Е. Ранняя диагностика нарушений слуха у детей всех возрастных групп – единственная возможность их социальной реабилитации // Мат. II науч.-практ. конф. оторинолар. ЮФО. – 2006. – С.54-55.
7. Загорянская М.Е., Румянцева М.Г., Дайняк Л.Б. Нарушение слуха у детей: эпидемиологическое исследование // Вестн. отоларингологии. – 2003. – №6. – С. 7-10.
8. Золотова Т.В., Панченко С.Н. Экспериментальная тугоухость ототоксического генеза у животных: апоптический путь гибели клеток спирального органа // Вестн. оториноларингологии. – 2010. – С.29-32.
9. Иванец И.В. Внезапная нейросенсорная тугоухость: причины возникновения и особенности течения // Вестн. оториноларингологии. – 2001. – №5. – С.11-15.
10. Руденька К.Л. Вивчення дії трофіну при гострому аміноглікозидному ототоксикозі (морфологічне дослідження) // Укр. журн. з проблем медицини праці. – 2016. – №3 (48). – С. 64-70.
11. Сіп'ітій В.І., Кочін О.В., Петренко О.Ю. Експериментальне морфологічне та біохімічне обґрунтування застосування кріоконсервованих ембріональних нервових клітин у хірургічному лікуванні епілепсії // Укр. нейрохірургічний журн. – 2005. – № 1. – С. 52-56.
12. Таварткиладзе Г.А. Руководство по клинической аудиологии. – М.: Медицина. – 2013. – 676 с.
13. Темчин А.Н., Ресиц-Спинозо А., Кай Х., Ружжеро М.А. Бегущие волны в органе Корти улитки шиншиллы // Сенсорные системы. – 2012. – Т.26, №4. – С. 304-325.
14. Тімен Г.Е., Цимбалюк В.І., Білоусова А.О., Вінничук П.В., Чубко С.П., Руденька К.Л. Вивчення впливу глутаргіну та трофіну на стан внутрішнього вуха морських свинок після експериментально викликаного аміноглікозидного ототоксикозу // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2012. – №5-с. С.137-138.
15. Тімен Г.Е., Белоусова А.О., Руденька К.Л., Вінничук П.В., Чубко С.П. Терапевтична дія трофіну та глутаргіну при аміноглікозидному ототоксикозі (морфологічне дослідження) // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2015. – №5. – С.13-21.
16. Цимбалюк В.І., Васильєва І.Г., Олексенко Н.П. Вплив екстракту фетальної нервової тканини на вміст гама-аміномасляної кислоти у культурі нервових клітин // Трансплантологія. – 2001. – Т.2, №1. – С. 70-73.
17. Цимбалюк В.І., Лісяний М.І., Маркова О.В., Пічкур Л.Д. Результати хірургічного лікування експериментального алергічного енцефаломієліту // Трансплантологія. – 2003. – Т.4, №1. – С. 115-117.
18. Цимбалюк В.І., Латишев Д.Ю., Пічкур Л.Д. Вплив нейротрансплантації на перебіг судомного синдрому у хворих з апалічним синдромом та його наслідками // Укр. нейрохірургічний журн. – 2005. – № 4. – С. 90-93.
19. Цымбалюк В.И., Васильева И.Г., Чопик Н.Г., Галанта Е.С., Цюбко О.И., Олексенко Н.П., Вашуленко Т.Н. Экспрессия нейротрофических факторов в эмбриональном мозге человека 5-9 недель гестации // Укр. нейрохірургічний журн. – 2003. – №3. – С. 13-16.
20. Цымбалюк В.И., Носов А.Т., Чеботарева Л.Л., Васюта В.А. Электрофизиологические и морфологические показатели состояния зрительного анализатора в динамике применения Трофина при интоксикации метанолом // Укр. нейрохірургічний журн. – 2004. – № 3. – С. 97-102.

21. Цымбалюк В.И., Тимен Г.Э., Белоусова А.А., Винничук П.В., Руденька Е.Л. Нейротрофические факторы и их влияние на течение экспериментальной нейросенсорной тугоухости // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2016. – Т. 6, №1. – С. 77-86.
22. Шидловська Т.А., Басанець А.В., Гвоздецький В.А., Шевцова Т.В. Дослідження отоакустичної емісії у робітників різних професійних груп вугільної промисловості // Профілактична медицина. – 2015. – Т. XX/3. – С. 120-127.
23. Шидловська Т.В. Заболотний Д.І., Шидловська Т.А. Сенсоневральна приглухуватість. – К: Логос, 2006. – 779 с.
24. Bayindir T., Filiz A., Iraz M., Kaya S., Tan M., Kalcioğlu M.T. Evaluation of the protective effect of Beta Glucan on Amikacin ototoxicity using distortion product otoacoustic emission measurements in rats // Clinical and Experimental otorhinolaryngology. – 2013. – Vol. 6(1). – P. 1-6.
25. Bielecki I., Horbulewicz A., Wolan T. Risk factors associated with hearing loss in infants: An analysis of 5282 referred neonates // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 2011. – Vol. 75 (7). – P. 925-930.
26. Duan M.L., Venail F., Spencer N., Mezzina M. Treatment of peripheral sensorineural hearing loss: gene therapy // Gene Ther. – 2004. – V.11. – P. 51-56.
27. Flores-Otero J. Reciprocal Regulation of Presynaptic and postsynaptic proteins in Bipolar Spiral Ganglion Neurons by Neurotrophins // J Neuroscience. – 2007. – V. 27. – P. 14023-14034.
28. Kemp D.T. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system // J. Acoust. Soc. Am. – 1978. – Vol. 64. – P. 1386-1391.
29. Kersigo J., Fritzsche B. Inner ear hair cells deteriorate in mice engineered to have no or diminished innervation // Frontiers in aging neuroscience. – 2015. – V.7. – P. 570-587.
30. Pavlidis P., Nikolaidis V., Gouveris H., Papadopoulos E., Kekes G., Kouvelas D. Ototoxicity caused by once- and twice-daily administration of amikacin in rabbits // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 2010. – Vol. 74 (4). – P. 361-364.
31. Pirvola U., Zhang X., Mantela J., Ornitz D.M., Ylikoski J. FGF9 signaling regulates inner ear morphogenesis through epithelial-mesenchymal interactions // Dev Biol. – 2004. – V. 273. – P.350-360.
32. Sobkowicz HM, August BK, Slapnick SM. Influence of neurotrophins on the synaptogenesis of inner hair cells in the deaf Bronx waltzer (bv) mouse organ of Corti in culture // Int J Dev Neurosci. – 2002. – V. 20. – P. 537-554.
33. Wise A.K. Effects of localized neurotrophin gene expression on spiral ganglion neuron resprouting in the deafened cochlea // Mol. Ther. – 2010. – V.18. – P. 1111-1122.
34. Yu J., Ding D., Wang F., Jiang H., Sun H., Salvi R. Pattern of hair cell loss and delayed peripheral neuron degeneration in inner ear by a high-dose intratympanic gentamicin // J. Otolology. – 2014. – Vol. 9. – P. 126-135.

References

1. Altman YA. Manual on audiology. Moscow: DMK-Press, 2003. 360 p. Russian
2. Baranenko BO, Tsybalyuk VI, Vasilyeva IG, Chopyk N. Effect of transplantation of fetal tissue serotonergic system in the brain of experimental animals after brain injury. Ukrai'ns'kyj neirohirurgichnuj zhurnal. 2012;(2): 18-23. Ukrainian.
3. Veropotvelyan NP, PogulyayYuS, Netrobko TA, Zhuravleva SA, Biteva EL, Zakharchuk SM, Vuytik GV, Zaichuk GV. New possibilities of neonatal screening: diagnostics of monogenic causes of neurosensory deafness in newborn children using dry blood spots. Neonatologiya, hirurgiyaiperinatal'namedycyna. 2013; III;4 (10):100-105. Russian.
4. Dudnik VM, Izyumets OI, Layko LI, Troyan VP, Koroleva ND, Shevchuk AV, Los SA, Shamray SO, Leta A. Early detection of hearing impairment in newborns. Perinatologiya i pediatriya. 2012; 2(50):68-70. Russian.
5. Dyakonova IN, Ishanova YS, Rakhmanova IV. Study of maturation of the rabbit auditory analyzer according to the data of the caused otoacoustic emission. Vestnik RAMN. 2013;(11):94-7. Russian.
6. Zahoryanskaya ME. Early diagnosis violations of hearing in children all age groups – Ability Rehabilitation. Materialy II nauchno-prakticheskoy konferencii otorinolaringologov. YUFO. 2006. P. 54-5. Russian.
7. Zahoryanskaya ME, Rummyantseva MG, Daynyak LB. Violation of hearing in children. Vestnik otorinolaringologii. 2003; (6):7-10. Russian.
8. Zolotova TV, Panchenko SN. Experimental hearingloss ototoxicity genesis animals. Vestnik otorinolaringologii. 2010; (4):29-32. Russian.
9. Yvanets IV. Suddenly hearing loss: Causes and peculiarities. Vestnik otorinolaringologii. 2001; (5):11-5. Russian.
10. Rudenka KL. Study of the effect of trophin in acute aminoglycoside ototoxicosis (morphological study). Ukrai'ns'kyj zhurnal z problem medycyny praci. 2016;3(48):64-70. Ukrainian.
11. Sipytyj VI, Cochlin OV, Petrenko O. Experimental morphological and biochemical justification of the use of cryopreserved embryonic nerve cells in the surgical treatment of epilepsy. Ukrai'ns'kyj neirohirurgichnuj zhurnal. 2005;(1):52-6. Ukrainian.
12. Tavartkiladze GA. Manual on clinical audiology. Moscow. 2013:676 p. Russian.
13. Temchin AN, Resisch-Spinozo A, Kai H, Roughero MA. Running waves in the organ of the cortex of a snail of chinchilla. Sensornye systemy. 2012; 26 (4):304-25. Russian.
14. Timen GE, Tsybalyuk VI, Belousova AO, Vinnychuk PV, Chubko SP, Rudenka KL. Study of the influence of glutargin and trophin on the state of the inner ear of guinea pigs after experimentally induced aminoglycoside ototoxicosis. Zhurnal vushnyh, nosovyh i gorlovyh hvorob. 2012;5-c:137-8. Ukrainian.
15. Timen GE, Belousova AA, Rudenka KL, Vinnychuk PV, Chubko SP. Therapeutic effect of trophin and glutargin in aminoglycoside ototoxicosis (morphological study). Zhurnal vushnyh, nosovyh i gorlovyh hvorob. 2015;5:13-21. Ukrainian.
16. Tsybalyuk VI, Vasilyeva IG, Oleksenko N. Effect of fetal nerve tissue extract the contents of gamma-aminobutyric acid in the culture of nerve cells. Transplantologiya. 2001;2(1):70-3. Ukrainian.

17. Tsybalyuk VI, Lisyanyy MI, Markova EV, Pichkur LD. Results of surgical treatment of experimental allergic encephalomyelitis. *Transplantologiya*. 2003;4(1): 115-7. Ukrainian.
18. Tsimbalyuk VI, Latyshev DYu, Pichkur LD. Influence of neurotransplantation on the course of convulsive syndrome in patients with apical syndrome and its consequences. *Ukrai'n's'kyj neyrohirurgichnyj zhurnal*. 2005;(4):90-3. Ukrainian.
19. Tsybalyuk VI, Vasilieva IG, Chopyk NG, Galanta ES, Tsubko OI, Oleksenko NP, Vashulenko TN. The expression of neurotrophic factors in the embryonic human brain 5-9 weeks of gestation. *Ukrai'n's'kyj neyrohirurgichnyj zhurnal*. 2003;(3): 13-16. Russian.
20. Tsybalyuk VI, Nosov AT, Chebotareva LL, Vasyuta VA. Electrophysiological and morphological indicators of the state of the visual analyzer in the dynamics of application of trophin during methanol intoxication. *Ukrai'n's'kyj neyrohirurgichnyj zhurnal*. 2004;(3):97-102. Russian.
21. Tsimbalyuk VI, Timen GE, Belousova AA, Vinnichuk PV, Rudenka EL. Neurotrophic factors and their influence on the course of experimental sensorineural hearing loss. *Otolaryngologiya. Vostochnaya Evropa*. 2016;6(1): 77-86. Russian.
22. Shidlovskaya TA, Basanets AV, Gvozdetsky VA, Shevtsova TV. Investigation of otoacoustic emissions from workers of various professional groups of the coal industry. *Profilactychna Medicina*. 2015;XX (3):120-127. Ukrainian.
23. Shidlovskaya TV, Zabolotnyy DI, Shidlovskaya TA. *Sensoneural hearing loss*. Kiev. 2006:779 p. Ukrainian
24. Bayindir T, Filiz A, Iraz M, Kaya S, Tan M., Kalcioğlu M. T. Evaluation of the protective effect of Beta Glucan on Amikacin ototoxicity using distortion product otoacoustic emission measurements in rats. *Clinical and Experimental otorhinolaryngology*. 2013;6(1):1-6.
25. Bielecki I., Horbulewicz A., Wolan T. Risk factors associated with hearing loss in infants: An analysis of 5282 referred neonates. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*. 2011;75 (7):925-930.
26. Duan ML, Venail F, Spencer N, Mezzina M. Treatment of peripheral sensorineural hearing loss: gene therapy. *Gene Ther*. 2004;11:51-56.
27. Flores-Otero J. Reciprocal Regulation of Presynaptic and postsynaptic proteins in Bipolar Spiral Ganglion Neurons by Neurotrophins. *J. Neuroscience*. 2007; 27:14023 – 14034.
28. Kemp D.T. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J. Acoust. Soc. Am*. 1978;64: 1386-1391.
29. Kersigo J, Fritzsche B. Inner ear hair cells deteriorate in mice engineered to have no or diminished innervation. *Frontiers in aging neuroscience*. 2015;7:570-587.
30. Pavlidis P, Nikolaidis V, Gouveris H, Papadopoulos E, Kekes G, Kouvelas D. Ototoxicity caused by once- and twice-daily administration of amikacin in rabbits. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*. 2010; 74 (4):361-364.
31. Pirvola U, Zhang X, Mantela J, Ornitz DM, Ylikoski J. FGF9 signaling regulates inner ear morphogenesis through epithelial-mesenchymal interactions. *Dev Biol*. 2004; 273:350–360.
32. Sobkowicz HM, August BK, Slapnick SM. Influence of neurotrophins on the synaptogenesis of inner hair cells in the deaf *Bronxwaltzer* (bv) mouse organ of Corti in culture. *Int J Dev Neurosci*. 2002; 20: 537–554.
33. Wise AK. Effects of localized neurotrophin gene expression on spiral ganglion neuron resprouting in the deafened cochlea. *Mol Ther*. 2010; 18: 1111–1122.
34. Yu J, Ding D, Wang F, Jiang H, Sun H, Salvi R. Pattern of hair cell loss and delayed peripheral neuron degeneration in inner ear by a high-dose intratympanic gentamicin. *J. of Otology*. 2014; 9:126-135.

Надійшла до редакції 17.10.17

© Г.Е. Тімен, К.Л. Руденька, С.А. Найда, Д.В. Паренюк, 2017

ОТОАКУСТИЧЕСКАЯ ЭМИССИЯ КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ МЕТОД ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ НЕЙРОСЕНСОРНОЙ ТУГОУХОСТИ

Тимен Г.Э., Руденька Е.Л., Найда С.А., Паренюк Д.В. (Киев)

А н н о т а ц и я

С каждым годом количество больных с сенсоневральной тугоухостью увеличивается, а ее ранняя диагностика и лечение, к сожалению, остаются нерешенными проблемами. Для диагностики нарушений слуха как в клинической практике, так и в условиях экспериментальных исследований используется отоакустическая эмиссия (ОАЭ). Благодаря данному методу можно не только провести исследования слухового анализатора, но и выявить динамику влияния различных медицинских препаратов на его состояние. В последние годы все больше внимание уделяют препаратам, в состав которых входят нейротрофические факторы. Среди последних наше внимание привлек препарат «Трофин», который представляет собой экстракт из эмбриональной нервной ткани человека 4-6 недель гестации.

Цель работы – изучение влияния трофина на состояние рецепторного отдела слухового анализатора у животных при искусственно смоделированной нейросенсорной тугоухости с использованием метода отоакустической эмиссии.

Материалы и методы: экспериментальные исследования выполнены на 40 здоровых половозрелых морских свинок, которые были подразделены на 5 групп. В 1-ю группу были включены 16 интактных животных, во 2-ю – 16 животных, получавших раствор гентамицина 50 мг/кг внутримышечно в течение 14 суток.

Остальным животным ежедневно в течение 14 суток вводился гентамицин, после чего проводились инъекции трофина – внутримышечно (3-я группа), интратимпанально (4-я группа) и интраперитонеально (5-я группа) через день в течение 14 дней. Всем животным как в начале эксперимента, так и по его окончании определяли состояние слуховой функции с помощью отоакустической эмиссии на частоте продуктов искажения.

Результаты. При изучении данных ОАЭ на частоте продукта искажения было показано, что у животных 2-й группы амплитуда эмиссии на всех исследуемых частотах достоверно отличалась от показателей интактных животных ($p < 0,001$), что свидетельствует о дисфункции улитки, выраженной в разной степени. У всех животных 3-й, 4-й и 5-й групп, независимо от метода введения препарата трофин, по окончании исследования различий между показателями амплитуды ОАЭ на частоте продукта искажения между группами не было выявлено.

Выводы. По результатам изучения показателей ОАЭ на частоте продукта искажения было выявлено, что 14-разовые инъекции гентамицина пагубно влияют на слуховую функцию морских свинок. Инъекции трофина, проведенные по окончании курса антибиотика гентамицин, независимо от метода введения полностью нивелировали ототоксическое действие аминогликозидного антибиотика. Проведенные исследования свидетельствуют о целесообразности применения метода ОАЭ на частоте продукта искажения для диагностики ранних нарушений рецепторного отдела слухового анализатора у экспериментальных животных.

Ключевые слова: нейросенсорная тугоухость, экспериментальные исследования, отоакустическая эмиссия, трофин, гентамицин.

OTOACOUSTIC EMISSION AS A DIAGNOSTIC METHOD IN EXPERIMENTAL SENSORINEURAL HEARING LOSS

Timen GE¹, Rudenka KL¹, Najda SA², Parenjuk DV²

¹State institution «O.S. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine»;

²National Technical University of Ukraine "Kyiv Polytechnic Institute of prof. Igor Sikorsky»
e-mail: amtc@kndio.kiev.ua

Abstract

Every year, the number of patients with sensorineural hearing loss increases, and its early diagnosis and treatment, unfortunately, remain unresolved problems. OAE is used for the diagnosis of hearing impairment both in clinical practice and in experimental research. Due to this method it is possible not only to conduct a study of the auditory analyzer, but also to reveal the dynamics of the influence of various medical preparations on its condition. In recent years, more and more attention has been paid to drugs that include neurotrophic factors. In the last years attention was given to "Trofin", which is an extract from the embryonic human nerve tissue, 4-6 weeks gestation.

Aim: to study the effect of trofin on the receptor section of the auditory analyzer in animals at artificially modeled sensorineurological hearing loss using the otoacoustic emission method.

Materials and methods: Experimental study performed on 40 mature guinea pigs, divided into five groups. Group I included intact animals, and Group II included animals that received a solution of gentamicin 50 mg/kg intramuscularly for 14 days. The guinea pigs in Groups III, IV, V received gentamicin daily for 14 days, followed by intravenous (intramuscular, intratympanic, intraperitoneally) injections daily for 14 days. For all experimental animals, both at the beginning of the experiment and at its completion, the auditory function was determined using otoacoustic emission at the frequency of products of distortion.

Results: When comparing DPOAE data in animals of group 2 with parameters in intact animals, the amplitude of emission at all investigated frequencies significantly differed from the control group ($p < 0.001$), indicating dysfunction of curls, expressed in varying degrees. In all animals of groups III, IV and V, regardless of the method of administration of the drug trofin, at the end of the study, according to the DPOAE indicators at the frequency of the product of distortion, in comparison between the differences between the amplitude of the parameters, were not found.

Conclusions: According to the results of DPOAE at the frequency of the product of the distortion, the findings are: 14-time injections of gentamicin have a detrimental effect on the auditory function of guinea pigs. Injections of the trofin, regardless of the method of administration, after the completion of the course of antibiotic gentamicin, completely neutralized the ototoxic effect of the aminoglycoside antibiotic. The conducted studies indicate the expediency of using the OAE method at the frequency of the product of distortion to diagnose early violations of the receptor department of the auditory analyzer.

Key words: sensorineural hearing loss, experimental studies, otoacoustic emission, trophin, gentamicin.