

УДК 616.28-008. 14-092.4

Науменко О.М., Дєєва Ю.В., Васильєв О.В., Небор І.Я.

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЇ ПРИГЛУХУВАТОСТІ СУДИННОГО ҐЕНЕЗУ

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ

В роботі досліджено вплив препарату з групи антиоксидантів (янтарна кислота) у поєднанні з препаратом групи глюкокортикоїдів (дексаметазон) на відновлення слуху у тварин в умовах змодельованої сенсоневральної приглухуватості (СНП) судинного ґенезу. Отримані результати свідчать, що поєднання цих груп препаратів є ефективним в лікуванні експериментальної СНП судинного ґенезу.

Ключові слова: модель гострої сенсоневральної приглухуватості, експериментальна сенсоневральна приглухуватість, отоакустична емісія, лікування сенсоневральної приглухуватості.

Робота є фрагментом науково-дослідної тематики кафедри оториноларингології «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики захворювань вуха та верхніх дихальних шляхів», № державної реєстрації 0198U003083.

За даними літератури, захворюваність на сенсоневральну приглухуватість (СНП) реєструється в межах від 2 до 20 випадків на 100 000 населення на рік [1,2]. Механізми виникнення гострої СНП досить різноманітні. Серед них виділяють найбільш поширені фактори, а саме: порушення кровообігу, вірусні інфекції, вплив деяких груп препаратів та автоімунні чинники [2,3]. СНП може виникнути в будь-якому віці, але частіше вражає пацієнтів від 43 до 53 років [1,2,3]. Іноземні автори показали, що у пацієнтів, хворих на СНП, посмертне гістологічне дослідження завитка часто демонструє ознаки хронічного ішемічного ушкодження [5,6,8]. Оскільки при гострій СНП судинного ґенезу втрата слуху здебільшого відбувається раптово, ми припустили, що кохлеарна ішемія є найбільш імовірною причиною виникнення даних порушень [6]. Виходячи з цього, розроблена нами тваринна модель з розвитком кохлеарної ішемії у монгольських піщанок (*Meriones unguiculatus*) дозволяє вивчити розвиток СНП судинного ґенезу та можливості її ефективного лікування.

Є декілька теорій, які пояснюють позитивний механізм дії антиоксидантів на відновлення структур спірального органа після виникнення кохлеарної ішемії [7,8]. Відомо, що при ішемії виділяються вільні радикали, такі як супероксид та оксид азоту (NO), які індукують деструкцію клітинної стінки. Декілька досліджень показали, що після ішемії спірального органа в експерименті в його структурах підвищується вміст вільних радикалів, що посилює каскад деструктивних реакцій та в подальшому призводить до незворотної загибелі волоскових клітин [9,10]. Антиоксиданти блокують ланцюгову реакцію виділення вільних радикалів з утворенням їх малоактивних форм. При цьому зменшується вплив окислювальних процесів на структури спірального органа і активується відновлення функції волоскових клітин [8,9,10]. В нашому експерименті у якості антиоксиданта ми обрали янтарну кислоту.

Кортикостероїди є найбільш поширеними препаратами для лікування гострої СНП у світі [2,3]. Численні клінічні дослідження показали, що кортикостероїди поліпшують слух, впливаючи на

різні фізіологічні процеси, в тому числі імунну відповідь, реакцію на стрес, запалення, катаболізм білків та вуглеводний обмін [2,3].

В нашому експерименті ми дослідили ефект кортикостероїдів та препаратів з групи антиоксидантів на зменшення ішемії в структурах спірального органа після моделювання гострої СНП судинного ґенезу.

Мета дослідження

Дослідити ефективність використання глюкокортикостероїдів та антиоксидантів в лікуванні гострої СНП судинного ґенезу в експерименті.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні ми використовували 24 монгольських піщанок (*Meriones unguiculatus*) 12 тижнів життя, вагою 70-90г, зі змодельованою попередньо СНП судинного ґенезу.

Експериментальне дослідження було проведено згідно 26 статті Закону України про захист тварин від насильства (№3447-IV, 21.02.2006) і Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних дослідженнях (Strasbourg, 1986, №12-1).

Результати змін слухової функції досліджували за допомогою отоакустичної емісії на частоті продуктів спотворення (ПСОАЕ) за допомогою комп'ютерної системи «Нейроаудіо», з подальшою їх оцінкою.

Особливістю вказаного типу ПСОАЕ є одночасна подача двох тональних стимулів f_1 і f_2 при їх співвідношенні: $f_1 < f_2$ і $f_2/f_1 = 1,22$. Автоматично проводився аналіз отриманої відповіді на частотах від 1,0 до 10,0 кГц. З врахуванням технічних можливостей приладу, інтенсивність парних стимулів на частотах від 1 до 2 кГц становила 66-67 дБ УЗД, а на більш високих частотах коливалась в діапазоні 64-65 дБ УЗД. Дослідження проводилось з кроком 4 вимірювання на октаву. Дані накопичувались протягом 180 сек. Аналізувались лише такі показники ОАЕ, амплітуда яких за шкалою була вище за рівень шуму на даній частоті на 5 дБ [1,2,3].

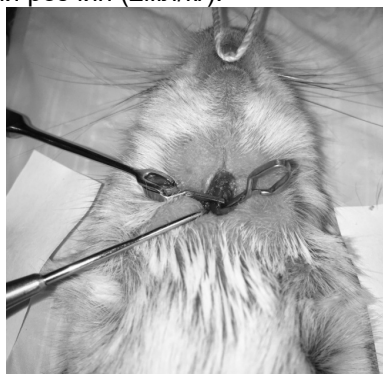
Всім піщанкам була змодельована СНП судинного ґенезу шляхом двостороннього лігуван-

ня вертебральної артерії протягом 20 хвилин за допомогою мікрокліпс. Після підтвердження розвитку гострої СНП, шляхом об'єктивної аудіометрії, щіщанки були розподілені на 3 групи.

Група А налічувала 10 тварин, яким було проведено лікування за допомогою інтраперитонеального введення розчину дексаметазону (1мг/кг) та фізіологічного розчину 0,9% (1мл/кг).

Група В включала 10 тварин, яким вводився інтраперитонеально дексаметазон (1мл/кг) та препарат з групи антиоксидантів – янтарна кислота (1мл/кг).

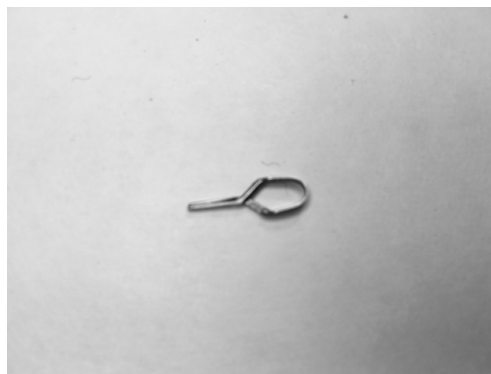
Щіщанки групи С складали контрольну групу з 4 тварин, яким вводився інтраперитонеально фізіологічний розчин (2мл/кг).



Мал. 1. Виділена та лігована вертебральна артерія з обох сторін за допомогою мікрокліпс (Micro Serrefine).

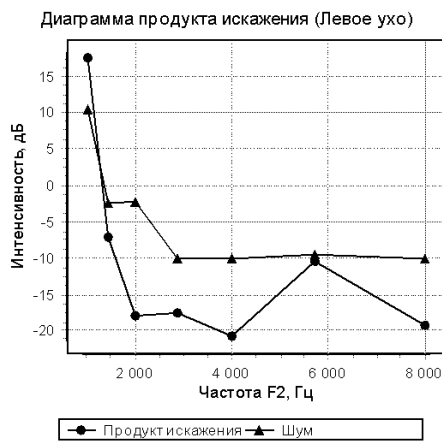
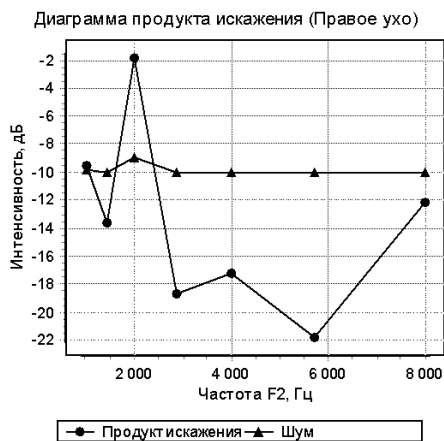
Результати дослідження та їх обговорення

Моделювання СНП судинного ґенезу. Тваринам перед моделюванням була проведена анестезія шляхом інтраперитонеальної ін'єкції 0,1мл розчину Каліпсол (кетамін) та 0,01мл розчину Седазин (ксилазин гідрохлорид) [5,6,7]. Розрахунок дози препаратів проводився згідно інструкції, враховуючи середню вагу щіщанки 70-80г. Використовуючи хірургічний стереомікроскоп всім щіщанкам були виділені та ліговані вертебральні артерії на термін 20 хв. (мал.1) за допомогою мікрокліпсів (мал.2).



Мал. 2. Мікрокліпси (Micro Serrefine) для лігування артерій, розміром 6x1 мм.

Мал. 3. Результати ОАЕ на частоті продуктів спотворення після проведення експерименту.



F2, Гц	F1, дБ	F2, дБ	ПИ, дБ	Шум, дБ	С/ш, дБ	ОАЭ
1000	65,6	55,9	-9,48	-9,79	0,3	✗
1429	65,0	55,3	-13,65	-10,00	-3,7	✗
2000	65,0	55,2	-1,83	-8,97	7,1	✓
2857	65,7	55,9	-18,67	-10,00	-8,7	✗
4000	66,6	56,4	-17,25	-10,00	-7,2	✗
5714	66,8	55,0	-21,78	-10,00	-11,8	✗
8000	62,4	52,7	-12,11	-10,00	-2,1	✗

F2, Гц	F1, дБ	F2, дБ	ПИ, дБ	Шум, дБ	С/ш, дБ	ОАЭ
1000	64,2	54,3	17,53	10,39	7,1	✓
1429	64,8	54,4	-7,11	-2,33	-4,8	✗
2000	65,2	54,5	-17,92	-2,29	-15,6	✗
2857	64,9	55,1	-17,41	-10,00	-7,4	✗
4000	64,2	45,6	-20,66	-10,00	-10,7	✗
5714	55,9	52,3	-10,35	-9,55	-0,8	✗
8000	61,3	57,0	-19,23	-10,00	-9,2	✗

Зареєстровано відсутність відповіді волоскових клітин, що свідчить про порушення слуху у тварин.

Погіршення слуху у тварин та розвиток змодельованої в експерименті СНП підтверджувалося за допомогою ПСОАЕ. Як видно з даних (мал.3), у тварин всіх груп зі змодельованою СНП визначались суттєві зміни співвідношення сигнал/шум на різних частотах від $1,3 \pm 0,15$ дБ до $4,78 \pm 1,1$, що свідчить про відсутність відгуку волоскових клітин у тварин зі змодельованою СНП.

Лікування в експерименті. Введення препаратів з метою лікування змодельованої СНП проводилося протягом 10 днів після підтвердження порушення слуху у піддослідних тварин в експерименті. Для введення використовувалися одноразові стерильні інсулінові шприци (об'єм 1мл). Терапія проводилася без попередньої седації тварин, препарати вводилися інтраперитонеально.

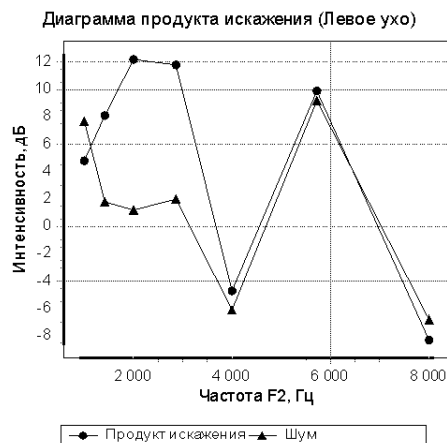
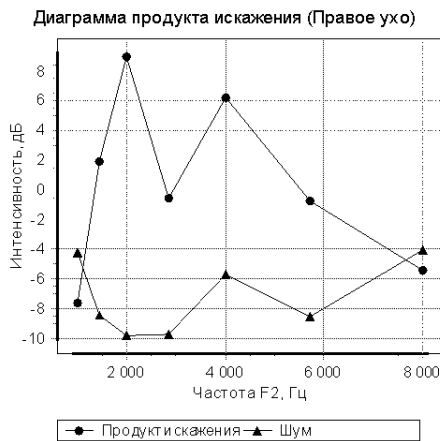
У якості лікувальної терапії використовувалися препарати з групи глюкокортикостероїдів (дексаметазон), антиоксидантів (янтарна кислота) та, для контролю, розчин 0,9 % NaCl. Кожна доза препаратів вводилася окремо по 1мл в шприці (по 2 уколи кожен день).

В подальшому реєстрація показників ПСОАЕ

проводилася в усіх групах тварин на 10 день від початку лікувальної терапії.

На 10й день у 6 піщанок з 10 в групі А було зафіксовано збільшення співвідношення сигнал/шум на різних частотах від $3,8 \pm 0,2$ дБ до $4,93 \pm 0,8$ дБ починаючи з частоти 2кГц (мал.5). У 9 тварин з 10 групи В співвідношення сигнал/шум на різних частотах становило від $4,0 \pm 1,1$ дБ до $5,2 \pm 0,6$ дБ (мал.6). В групі С показники залишилися в межах попередніх результатів - $1,3 \pm 0,15$ дБ до $4,78 \pm 1,1$ дБ. Ці дані свідчать про об'єктивне покращення відповіді волоскових клітин внутрішнього вуха у піддослідних тварин з групи А, яким вводився препарат дексаметазон та групи В, яким вводився дексаметазон та препарат з групи антиоксидантів (янтарна кислота), у порівнянні з контролем. При чому показники ПСОАЕ групи В свідчать про значно кращий ефект від лікування, у порівнянні з групою А.

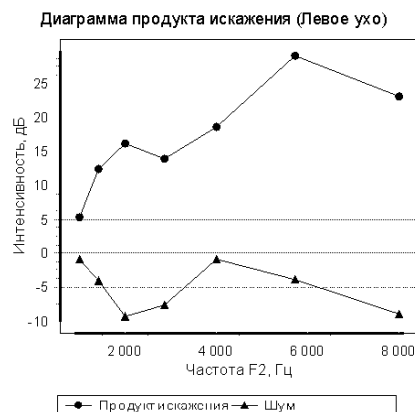
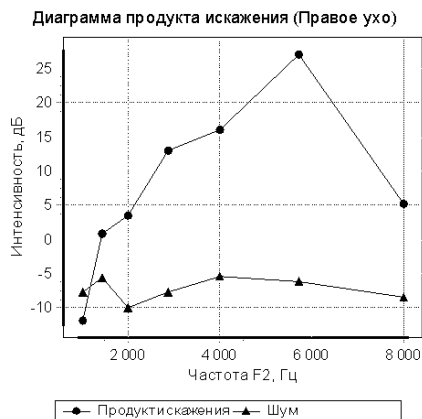
У піщанок з групи С лише у однієї тварини була зареєстрована відповідь на низьких частотах у правому вусі.



F2, Гц	F1, дБ	F2, дБ	ПИ, дБ	Шум, дБ	С/ш, дБ	ОАЭ
1000	64,1	56,7	-7,67	-4,24	-3,4	✗
1429	65,0	57,1	1,93	-8,51	10,4	✓
2000	65,4	56,8	8,98	-9,84	18,8	✓
2857	64,8	57,1	-0,59	-9,75	9,2	✓
4000	63,9	57,0	6,26	-5,72	12,0	✓
5714	63,7	57,1	-0,76	-8,53	7,8	✗
8000	62,2	48,1	-5,46	-4,02	-1,4	✗

F2, Гц	F1, дБ	F2, дБ	ПИ, дБ	Шум, дБ	С/ш, дБ	ОАЭ
1000	64,6	58,3	4,76	7,69	-2,9	✗
1429	64,4	58,7	8,11	1,81	6,3	✓
2000	64,8	55,3	12,22	1,20	11,0	✓
2857	62,9	55,8	11,83	1,95	9,9	✓
4000	67,4	59,4	-4,67	-6,11	1,4	✗
5714	68,7	55,8	9,91	9,19	0,7	✗
8000	61,8	48,7	-8,33	-6,87	-1,5	✗

Мал. 5. Результати ПСОАЕ у тварин з групи А на 10 день лікування. Зареєстровано відповіді на 1000 – 5000 Гц, що свідчить про відновлення слуху у тварин переважно на низьких частотах.



F2, Гц	F1, дБ	F2, дБ	ПИ, дБ	Шум, дБ	С/ш, дБ	ОАЭ
1000	64,4	53,5	-11,83	-7,56	-4,3	✗
1429	64,7	53,7	0,85	-5,53	6,4	✓
2000	64,7	54,6	3,58	-10,00	13,6	✓
2857	66,0	51,6	12,95	-7,62	20,6	✓
4000	63,4	50,3	16,06	-5,40	21,5	✓
5714	60,4	52,8	27,08	-6,10	33,2	✓
8000	65,0	51,5	5,31	-8,45	13,8	✓

F2, Гц	F1, дБ	F2, дБ	ПИ, дБ	Шум, дБ	С/ш, дБ	ОАЭ
1000	64,6	54,1	5,23	-0,91	6,1	✓
1429	64,8	54,6	12,49	-4,10	16,6	✓
2000	64,8	54,8	16,17	-9,29	25,5	✓
2857	64,0	53,9	13,86	-7,70	21,6	✓
4000	64,3	55,8	18,61	-0,92	19,5	✓
5714	64,3	56,2	29,13	-3,86	33,0	✓
8000	61,3	53,1	23,19	-8,83	32,0	✓

Мал. 6. Результати ПСОАЕ у тварин з групи В на 10 день лікування. Відмічається відповідь як на низьких, так і на високих частотах, що свідчить про повне відновлення слуху

Висновки

Лікування препаратом з групи антиоксидантів (янтарна кислота) у поєднанні з препаратом групи глюкокортикоїдів (дексаметазон) показав кращі результати по відновленню слуху у тварин в експерименті, порівняно з введенням тільки глюкокортикоїдів та контрольною групою. Це дає нам підстави вважати, що поєднання цих груп препаратів є ефективним в лікуванні експериментальної СНП судинного ґенезу.

Перспективи подальших досліджень

В даній статті нами було досліджено ефективність лікування гострої СНП судинного ґенезу препаратом з групи антиоксидантів (янтарна кислота) у поєднанні з препаратом групи глюкокортикоїдів (дексаметазон). Отримані результати підтвердили, що розроблена нами модель СНП судинного ґенезу робить можливим вивчення ефективності дії різних груп препаратів на лікування цієї патології.

Література

1. Мітін Ю.В. Визначення стану внутрішньолабіринтного тиску при сенсоневральній приглухуватості за даними отоакустичної емісії / Ю.В. Мітін, Ю.В. Дєєва // Журн. Вушних, носових і горлових хвороб. — 2002. — № 3 — С 54.

2. Шидловська Т.В. Загальні принципи діагностики і лікування хворих з сенсоневтральною приглухуватістю / Т.В. Шидловська, Т.А. Шидловська // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. — 2005. — №4. — С. 2—17.

3. Шидловська Т.В. Андрейченко С.В. Експериментальне дослідження комплексної дії шуму і рентгенівського опромінення на перекісе окиснення ліпідів та активність антиоксидантних ферментів головного мозку у щурів / Т.В. Шидловська, М.С. Козак, І.О. Постригам, М.О. Демченко, С.В. Андрейченко // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. — 2004. — № 3. — С. 9—12.

4. Hakuba N. Efflux of glutamate into the perilymph of the cochlea following transient ischemia in the gerbil. / N. Hakuba, K. Gyo, N. Yanagihara, A. Mitani, K. Kataoka // Neurosci Lett. — 1997. — V.230. — P. 69-71.

5. Koga K. Transient cochlear ischemia causes delayed cell death in the organ of Corti: an experimental study in gerbils. / Koga K, Hakuba N, Watanabe F, Shudou M, Nakagawa T, Gyo K. // J Comp Neurol — 2003. — V.456. — P. 105-111.

6. Morizane I. Transient cochlear ischemia and its effects on the stria vascularis. / I. Morizane, N. Hakuba, Y. Shimizu, Y. Shinomori, K. Fujita, T. Yoshida [et al.] // Neuroreport — 2005 — V.16. — P.799-802.

7. Fujita K. Ginsenoside Rb1 protects against damage to the spiral ganglion cells after cochlear ischemia. / K. Fujita, N. Hakuba, R. Hata, I. Morizane, T. Yoshida, M. Shudou [et al.] // Neurosci Lett. — 2007. — V.415. — P. 113-117.

8. Hata R. Differential vulnerability in the hindbrain neurons and local cerebral blood flow during bilateral vertebral occlusion in gerbils. / R. Hata, M. Matsumoto, T. Hatakeyama, T. Ohtsuki, N. Handa, M. Niinobe // Neuroscience — 1993. — V.56. — P.423-439.

9. Tabuchi K. Glucocorticoids and dehydroepiandrosterone sulfate ameliorate ischemia-induced injury of the cochlea. / K. Tabuchi, K. Oikawa, I. Uemaetomari, S. Tsuji, T. Wada, A. Hara // Hear Res. — 2003. — V.180. — P. 51-56.

10. Xiao L, Qi A, Chen Y. Cultured embryonic hippocampal neurons deficient in glucocorticoid (GC) receptor: a novel model for studying nongenomic effects of GC in the neural system. / L. Xiao, A. Qi, Y. Chen // Endocrinology. — 2005. — V.146. — P. 4036-4041.

Реферат

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТИ СОСУДИСТОГО ГЕНЕЗА

Науменко А.Н., Деева Ю.В., Васильев А.В., Небор И.Я.

Ключевые слова: острая сенсоневральная тугоухость, отоакустическая эмиссия, лечение тугоухости.

В работе исследовались эффективность лечение острой сенсоневральной тугоухости (СНТ) сосудистого генеза с помощью препаратов группы глюкокортикоидов и антиоксидантов в экспериментальных условиях. Песчанкам со смоделированной СНТ после подтверждения нарушений вводились препараты с группы глюкокортикоидов и антиоксидантов. По данным отоакустической эмиссии продуктов искажения, лечение острой СНТ сосудистого генеза в сочетании этих двух групп препаратов является более эффективным по сравнению с введением только глюкокортикоидов и контрольной группой.

Summary

OPTIMIZATION IN THERAPEUTIC APPROACH FOR MANAGING OF EXPERIMENTAL SENSORINEURAL HEARING LOSS OF VASCULAR GENESIS

Naumenko A.N., Deeva Yu.V., Vasiliev AV, Nebore I.Ya.

Key words: acute sensorineural hearing loss, otoacoustic emission, treatment of deafness.

The efficacy of the treatment of acute sensorineural hearing loss (SNHL) of vascular genesis by medications of the group of glucocorticoids and antioxidants under experimental conditions was studied. Mongolian gerbils with simulated SNHL after confirming the disorders were administered glucocorticoids and antioxidants. According to the data of otoacoustic emission of the products of distortion, the treatment of acute SNHL of vascular genesis by the combination of these two groups of drugs is more effective in comparison with the introduction of only glucocorticoids in the control group.

УДК [616.24-099:547.533]-073.175-092.9:612.661.

Рыкова Ю.А., Шупер В.А.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДИНАМИКИ МАССЫ ЛЁГКИХ КРЫС РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ПОД ИНГАЛЯЦИОННЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ НА ДЫХАТЕЛЬНУЮ СИСТЕМУ ТОЛУОЛА

Харьковский национальный медицинский университет

Исследована динамика показателей массы лёгких крыс после длительного ингаляционного воздействия на организм толуола. Экспериментальное исследование проведено на 60 белых беспородных крысах-самцах, возрастом 12 недель и весом 130-150г. Животные были разделены на две группы. Первую составили интактные животные. Во вторую группу вошли животные, которые ежедневно на протяжении двух месяцев в установке для ингаляционного введения веществ получали ингаляции толуола с единоразовой экспозицией 4 часа. Ингаляционное введение толуола моделировали с 8 часов утра до 13.00 (по 5 часов ежедневно) на протяжении 60 дней. Выявлено достоверное снижение массы органов в соответствии с интактными животными. Снижение массы в правом лёгком более выражено, чем в левом. Максимальное снижение приходится на первые сутки, к 60 суткам снижение отмечается менее значительное.

Ключевые слова: легкие, масса, толуола, крысы.

Данная работа выполнена в соответствии с планом научных исследований Харьковского национального медицинского университета МОЗ Украины (ХНМУ) и является составной частью научно-исследовательской темы кафедры анатомии человека «Морфологические особенности органов и систем тела человека на этапах онтогенеза», № государственной регистрации 0114U004149.

В условиях производства, где широко используются пластические массы, отмечается поступление в организм токсических веществ, которые проникают через дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, кожные покровы. При изучении условий труда рабочих в учреждениях по производству лака, красок, клея, резины, пластмассы, мебели, тканей и др. было отмечено повышение ПДК паров эпоксидных смол в десятки раз.

Механизм устойчивости организма к неблагоприятным факторам окружающей среды является одним из актуальнейших вопросов биологической науки [1,2]. Среди различных компо-

нентов, загрязняющих окружающую среду, выделяют химические агенты, такие как эпихлоргидрин, толуол, бензол, ксилол, стирол [3,4].

Наибольший интерес представляет изучение длительного влияния факторов, загрязняющих окружающую среду, на дыхательную систему, поскольку именно легкие участвуют в процессе газообмена, выполняют метаболическую, секреторную, терморегуляторную, барьерную, экскреторную и другие функции, участвуя в поддержании гомеостаза организма [5,6].

Цель исследования

Заключалась в определении динамики массы