

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ОТОЛАРИНГОЛОГІЇ
ІМ. ПРОФ. О.С. КОЛОМІЙЧЕНКА НАМН УКРАЇНИ»**

РУДЕНЬКА КАТЕРИНА ЛЕОНІДІВНА

УДК 616.28-008.14:616-092.9:611-013:616.8.001.8

**ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ НЕЙРОТРОФІЧНИХ ЧИННИКІВ
ЕМБРІОНАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ ТКАНИНИ НА МОРФОЛОГІЧНИЙ ТА
ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАНИ ВНУТРІШНЬОГО ВУХА ДОСЛІДНИХ
ТВАРИН ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ВИКЛИКАНІЙ
СЕНСОНЕВРАЛЬНІЙ ПРИГЛУХУВАТОСТІ**

14.01.19 – оториноларингологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2019

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор,
член-кореспондент НАМН України
Тімен Григорій Елізарович,
ДУ «Інститут отоларингології ім. проф.
О. С. Коломійченка НАМН України»,
завідувач відділу ЛОР-патології дитячого віку

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Березнюк Володимир Васильович,
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ
України», завідувач кафедри оториноларингології.

доктор медичних наук, професор
Дєєва Юлія Валеріївна,
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця МОЗ України,
завідувачка кафедри оториноларингології.

Захист відбудеться «___» _____ 2019 р. о _____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.611.01 в ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» за адресою: 03680, Україна, м. Київ, вул. Зоологічна, 3.

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» за адресою: 03680, Україна, м. Київ, вул. Зоологічна, 3 і на сайті Інституту <http://www.iol.com.ua/>.

Автореферат розісланий « » _____ 2019 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук

В.І.Луценко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність. Лікування хворих з сенсоневральною приглухуватістю (СНП) та глухотою є однією з важливих проблем сучасної медицини і має величезну соціальну значимість. Тривалий перебіг СНП веде до зниження працездатності, якості життя та інвалідизації хворих. За прогнозами ВООЗ до 2030 р. у світі кількість населення з соціально значущими дефектами слуху може зрости до 30 %. Наприклад, у Великобританії, до 2031 року, прогнозують, що кількість людей з втратою слуху може зрости з 10 млн. до 14,5 млн. Виражені порушення слуху часто вимагають зміни професії, а виникаючи у дітей раннього віку позначаються на розвитку мови та порушують їх психоемоційний стан.

Сучасна моно- і комплексна терапія хворих з різними формами СНП малоефективна, що зокрема пов'язано як зі шляхами введення медикаментозних препаратів так і з анатомо-фізіологічними особливостями внутрішнього вуха. Все вищезазначене спонукає отоларингологів до постійного пошуку нових методів і підходів лікування даної патології.

В останні роки з метою суттєвого покращення терапії нервових розладів, у клінічній практиці, все частіше використовують ембріональні тканини, які мають у своєму складі нейротрофічні фактори (НТФ) (Цимбалюк ВІ, Васильєва ІГ, 2006; Ruozі В, 2012; Sly DJ, 2012; Цыган НВ, 2013; Tong Н, 2014; Kandathil СК, 2016; Борзенок СА, 2016; Pflingst ВЕ, 2017;). НТФ являють собою поліфункціональні білково-пептидні регулятори, що відносяться до класу цитокінів, які сприяють дозріванню нейронів та підтримці життєздатності зрілих клітин, тобто є своєрідними нейропротекторами, та одночасно нейростимуляторами, що сприяють формуванню аксонів. Цимбалюк В.І. та Васильєва І.Г. (2001) розробили в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» технологію виготовлення екстракту з ембріональної нервової тканини людей, 4-6 тижнів гестації. Даний препарат під назвою «Трофін» пройшов позитивну клінічну апробацію у відновлюючій нейрохірургії при дитячому церебральному паралічі, ішемічному інсульті, черепно-мозковій травмі, паркінсонізмі, розсіяному склерозі (Бараненко БО, 2012).

Результати отримані вищезазначеними авторами і стали підґрунтям у проведенні експериментальних досліджень по вивченню впливу нейротрофічних чинників ембріональної нервової тканини на морфологічний та функціональний стани внутрішнього вуха морських свинок при аміноглікозидному ототоксикозі.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є складовою частиною науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» номер державної реєстрації 0110U000165.

Мета роботи - вивчити вплив нейротрофічних чинників ембріональної нервової тканини на морфологічний та функціональний стани внутрішнього вуха морських свинок при експериментально викликаній сенсоневральній приглухуватості, індукованій антибіотиком аміноглікозидного ряду.

Завдання дослідження:

1. Вивчити морфологічну картину та функціональний стан слухового аналізатора морських свинок при сенсоневральній приглухуватості, індукованій аміноглікозидним антибіотиком, та порівняти їх з інтактними тваринами.

2. Визначити вплив нейротрофічних чинників ембріональної нервової тканини на морфологічний та функціональний стани внутрішнього вуха інтактних морських свинок при внутрішньом'язовому, інтратимпанальному та інтраперитонеальному шляхах введення протягом 7 та 14 діб.

3. Виявити вплив послідовного введення «Трофіну» та гентаміцину на морфологічний та функціональний стани внутрішнього вуха дослідних тварин при різних шляхах введення (внутрішньом'язовому, інтратимпанальному та інтраперитонеальному) протягом 14 діб.

4. Вивчити вплив нейротрофічних чинників ембріональної нервової тканини при різних шляхах введення на функціональні та морфологічні зміни у слуховому аналізаторі морських свинок після 14-ти разових ін'єкцій гентаміцину.

5. Проаналізувати отримані результати та теоретично обґрунтувати можливість використання «Трофіну» для профілактики та лікування сенсоневральної приглухуватості.

Об'єкт дослідження: сенсоневральна приглухуватість, індукована аміноглікозидним антибіотиком.

Предмет дослідження: морфологічний стан завитки морської свинки в умовах експериментально викликаного аміноглікозидного ототоксикозу, функцію рецепторного відділу слухового аналізатора морської свинки за даними отоакустичної емісії на частоті продуктів спотворення.

Методи дослідження: морфологічні - світлооптичний мікроскоп МБІ-6, функціональні - отоакустична емісія на частоті продуктів спотворення (клінічний/ діагностичний апарат «OtoRead»).

Наукова новизна.

Вперше в умовах експериментально викликаного аміноглікозидного ототоксикозу у дослідних тварин вивчено дію нейротрофічних чинників ембріональної нервової тканини на морфологічний та функціональний стани внутрішнього вуха. Отримані дані свідчать про можливість і перспективність застосування даного препарату у лікуванні сенсоневральної приглухуватості.

Вивчено і доведено відсутність негативного впливу препарату «Трофін» на слуховий аналізатор морських свинок незалежно від способу введення.

Вперше в експериментальних умовах вивчено протекторну дію нейротрофічних факторів ембріональної нервової тканини, а саме, виявлено, що при послідовному введенні «Трофіну» та гентаміцину, НТФ запобігають негативному впливу аміноглікозидного антибіотика на структури внутрішнього вуха дослідних тварин.

Показано, що введення нейротрофічних чинників ембріональної нервової тканини морським свинкам після 14-ти добового введення аміноглікозидного антибіотика призводить до нормалізації як функціональних,

так і морфологічних змін у слуховому аналізаторі тварин, що свідчить про терапевтичні властивості даного препарату.

Практичне значення. Проведені дослідження показали, що нейротрофічні чинники ембріональної нервової тканини негативно не впливають на слуховий аналізатор дослідних тварин. Доведено, що вони володіють протекторною та терапевтичною діями.

Отримані результати можуть слугувати обґрунтуванням для проведення клінічної апробації препарату «Трофін» у комплексній терапії хворих з сенсоневральною приглухуватістю.

Наведені висновки можуть бути використанні при науково-дослідних роботах та у навчальному матеріалі вищих медичних закладів Міністерства охорони здоров'я України.

Особистий внесок здобувача. Дисертантові належить ідея та методологічна розробка проведеного наукового дослідження. Автором самостійно проаналізовано інформаційні ресурси з досліджуваної проблеми, виконано патентно-інформаційний пошук. Проведено відбір тварин, формування їх по групам, динамічне спостереження за тваринами та аналіз отриманих результатів. Самостійно проведені та проаналізовані всі експериментальні дослідження, освоєно необхідні функціональні та морфологічні методи. Дисертантом здійснено статистичний аналіз, співставленні отримані результати з літературними даними, сформульовано висновки та узагальнення, написано всі розділи дисертації, здійснено висвітлення здобутків на наукових форумах та у періодичних виданнях.

Впровадження в практику. Результати дисертаційної роботи опубліковані у наукових статтях у спеціалізованих журналах та доповідались на наукових з'їздах та конференціях.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації представлені на щорічних традиційних весняних конференціях Українського наукового медичного товариства лікарів-отоларингологів (2009, 2013, 2016, 2017 рр.), щорічних традиційних осінніх конференціях Українського наукового медичного товариства лікарів-отоларингологів (2012, 2015, 2016, 2017 рр.), XI, XII з'їздах отоларингологів України (2010, 2015 рр.), X Міжнародній науково-технічній конференції молодих вчених (2017 р.), Конференції молодих вчених, присвяченій 20-ти та 25-ти річчю Національної академії медичних наук України (2013, 2018 рр.), - науково-практичній конференції присвяченій Дню науки в Україні, 205-річчю Харківського національного медичного університету (2010 р.).

Результати роботи доповідались на конкурсі молодих вчених на Щорічній традиційній весняній конференції Українського наукового медичного товариства лікарів-оториноларингологів «Фармакотерапія та хірургічні методи лікування захворювань ЛОР-органів у дорослих та дітей», 15-16 травня 2017 р. м. Запоріжжя, де робота посіла друге місце.

Робота була представлена на Всеукраїнському конкурсі молодих науковців у сфері медицини «Нагорода Sanofi молодим науковцям за дослідження в медицині»; 15 травня 2018 р. м. Київ, де отримала перше місце.

Публікації. Матеріали дисертації висвітлені в 19 друкованих наукових працях, з них 5 статей у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз (1 – в іноземному виданні), 1 – у фаховому виданні, затвердженому МОН України, 13 тез доповідей у матеріалах наукових та науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Робота викладена українською мовою на 164 сторінках машинописного тексту та складається із титульного аркуша, анотації, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 2 розділів, що відображають результати власних досліджень автора, аналіз та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку 231 літературних джерел (113 з них кирилицею та 118 латиницею) і додатків. Робота містить 18 таблиць та 40 рисунків.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Для вирішення поставлених завдань у відповідності до зазначеної мети дослідження перш за все виконано спостереження за загальним станом дослідних тварин та функцією зовнішніх волоскових клітин у морських свинок протягом 7 та 14 діб.

В експерименті, завданням якого було дослідити морфологічне та функціональне обстеження, використано 152 статевозрілі морські свинки, вагою в середньому 350-450 г. Тварини були розподілені на 4 серії та контрольну групу.

Морським свинкам I серії (48 вух) моделювання патологічного процесу глухоти здійснювали за допомогою ототоксичного антибіотика аміноглікозидного ряду – гентаміцину, який вводився з розрахунку 50 мг/кг ваги щоденно внутрішньом'язово протягом 7 та 14 діб (32 вуха). Інші 8 тварин (16 вух) з цієї серії після закінчення 14-ти разових введень антибіотика, щоденно отримували ін'єкції розчину натрію хлорид 0,9 % також протягом 14 діб. Як на початку, так і після закінчення введення гентаміцину і натрію хлориду 0,9 %, слух контролювали за допомогою отоакустичної емісії.

У морських свинок II серії (96 вух) вивчали вплив нейротрофічних чинників ембріональної нервової тканини на стан внутрішнього вуха дослідних тварин при різних шляхах їх введення – внутрішньом'язово, інтратимпанально та інтраперитонеально протягом 7 та 14 діб. Введення нейротрофічних чинників проводилося через добу, у дозі 0,4 мг/кг, відповідно 3-х та 7-разово. Експериментальні тварини III серії (48 вух) отримували послідовне введення «Трофіну» та гентаміцину різними шляхами введення протягом 14 діб. Вивчення впливу нейротрофічних чинників ембріональної нервової тканини після 14-ти разового введення гентаміцину на стан внутрішнього вуха морських свинок (96 вух) проводили у IV серії. Контрольна група (16 вух) - інтактні

тварини, за якими проводили спостереження протягом 14 діб. Всім тваринам визначали функціональний стан зовнішніх волоскових клітин методом отоакустичної емісії на частоті продуктів спотворення на предмет наявності сенсоневральних порушень.

Виведення морських свинок з експерименту проводилось під тіопентал-натрієвим наркозом через 24 години, після останнього введення «Трофіну» або гентаміцину. Після гільйотинної декапітації морських свинок виділялись блоки середнього вуха з равликом, які спочатку фіксували протягом 7-10 діб у 10 % розчині формаліну, згодом декальцинували протягом 4-5 діб у 10 % азотній кислоті, після чого промивали водою. Тканини обезводнювали в етиловому спирті висхідних концентрацій (50°, 60°, 70°, 80°, 90°) по 24 години у кожному розчині з подальшим просочуванням сумішшю етилового спирту, ефіру та целоїдину, і у чистому целоїдині, загалом протягом 30 днів. Серійні зрізи товщиною 5-7 мікрон фарбували гематоксиліном та еозином. Препарати досліджували у світлооптичному мікроскопі МБИ-6, фотографування виконувалось у мікроскопі Olympus BX 43.

Результати досліджень та їх обговорення. В результаті проведених досліджень було виявлено, що внутрішнє вухо інтактних морських свинок має форму завитки із 4,5 обертами, утворених кістковою та сполучною тканинами. Завитка поділена перетинками на присінкові і барабанні сходи та завиткову протоку, в якій на базилярній мембрані розташований спіральний орган, зовнішні та внутрішні волоскові клітини, які разом з опірними клітинами формують периферичний відділ слухового аналізатора. Мембрана одним кінцем прикріплена до кісткової спіральної пластинки стрижня, другим – до спіральної зв'язки, що тягнеться вздовж бічної стінки завиткового каналу. Останньою служить спіральна зв'язка, із розташованою в ній судинною смужкою, капіляри, якої забезпечують трофіку волоскових клітин спірального органа. У інтактних експериментальних тварин, судинна смужка має гладку поверхню, а капіляри рівномірно заповнені еритроцитами.

Спіральний орган розташований на базилярній мембрані. В ньому чітко диференціювались зовнішні та внутрішні волоскові клітини, які складають перший ланцюг периферичного слухового аналізатора. Зовнішні волоскові клітини призматичної форми мають кругле гіперхромне ядро. Клітини розташовані в три ряди, в їх апікальній частині містяться стереоцилії. Внутрішні волоскові клітини з гіперхромними ядрами, розташовані в один ряд, до них прилягають внутрішні опірні клітини. Між зовнішніми та внутрішніми клітинами утворюється тунель. З волосковими клітинами контактують дендрити (периферичні відростки гангліозних клітин), скупчення яких формують спіральні ганглії, розташовані між тонкими кістковими пластинками в осі завитки.

Навпроти кожного спірального органу в кісткових пластинках розташовані спіральні ганглії з нейронами. Нейрони поліморфні, мають чітко оконтуровану цитоплазматичну оболонку; округлої форми ядра, оточені світлою перинуклеарною зоною, містять ядереця.

Центральні відростки біполярних нейронів (аксони) утворюють кохлеарну гілочку слухового нерва, яка тягнеться вздовж центрального кісткового стрижня.

Дані ОАЕ на частоті продуктів спотворення (ОАЕЧПС) у інтактних морських свинок показали, що у всіх тварин отримано повну адекватну відповідь ОАЕ по всьому частотному спектру в діапазоні частот від 2 до 12 кГц. У переважній більшості крива ОАЕ сягає максимум амплітуди понад 20-30 дБ на частотах 2 кГц і 8-12 кГц. По всіх досліджуваних параметрах ОАЕ – рівень інтенсивності (амплітуди) на частотах 2 кГц і 8-12 кГц та співвідношення рівня сигналу емісії і шуму на цих частотах, виражених змін не спостерігалось. Це знайшло своє підтвердження позитивним рефлексом Preyer'a у всіх тварин цієї групи.

При порівнянні патоморфологічних даних тварин I серії, які отримували гентаміцин протягом 7 та 14 діб, значні порушення у мікроциркулярному руслі структурних елементів кісткової та перетинчастої завитки спостерігались у тварин після 14 ін'єкцій аміноглікозидного антибіотика. У тварин 2 (ін'єкції гентаміцину протягом 14 діб) і 2а групи (14-ти разове введення натрію хлориду 0,9 % після 14-ти разових ін'єкцій аміноглікозидного антибіотика) морфологічних змін між собою не виявлено. У кровоносних судинах були виражені застійні явища, їх просвіти затромбовувались згустками крові, у багатьох ділянках спостерігались явища еритропедезу. Кров'яні згустки спостерігались у порожнинах присінку, прилягаючи до його стінок. Еритроцити, проникаючи у порожнину завитки із кровоносних судин кісткових стінок равлика, формували згустки, які утворювали тромби у просвіті завиткового каналу. Спіральна зв'язка, разом зі смужкою мала нерівномірну товщину, у капілярах спостерігався склад, скупчення пігменту гемосидерину.

Морфологічні зміни у судинній смужці відмічались на стані опірних та волоскових клітин спірального органу, що проявлялись порушенням їх рядності, набряком, дезорганізацією на відміну від структурованості цих елементів у інтактних тварин. Явища еритропедезу, які спостерігались у тварин, що отримували гентаміцин протягом 14 діб, спричиняли скупчення згустків крові, на поверхні гелеподібної покривної мембрани спірального органу, що обмежує її спроможність контактувати з волосковими клітинами.

Таким чином, можна констатувати, що 14-ти разові ін'єкції гентаміцину викликають грубі морфологічні зміни в структурах внутрішнього вуха тим самим негативно впливають на слухову функцію морських свинок, що і було підтверджено даними отоакустичної емісії (ОАЕ).

Порівнюючи дані, після введення аміноглікозидного антибіотика протягом 14 діб, у морських свинок I серії 2 та 2а груп амплітуда емісії на всіх досліджуваних частотах була найнижчою і достовірно ($p < 0,01$) відрізнялася як від норми, так і від тварин з 7-ми денним впливом гентаміцину, при порівнянні 1, 2 та 2а груп між собою ($p < 0,01$). Зауважимо, що в даній групі на деяких частотах ОАЕ не реєструвалася взагалі або ж її інтенсивність була недостатньою, щоб зарахувати відповідь ОАЕ (частково позитивна відповідь).

Отже, в розрахунках до уваги бралися лише значення, які свідчили про наявність відповіді зовнішніх волоскових клітин, хоч і малої інтенсивності. Ці дані свідчать про значне зниження слухової функції та ушкодження зовнішніх волоскових клітин у таких тварин. Ці дані представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Середньостатистичні значення інтенсивності отоакустичної емісії на частоті продуктів спотворення у морських свинок при аміноглікозидній інтоксикації протягом 7 та 14 діб та після ведення натрію хлориду

№ групи	Середнє значення інтенсивності отоакустичної емісії на частотах, дБ (M±m)					
	2 кГц	4 кГц	6 кГц	8 кГц	10 кГц	12 кГц
Контрольна група	16,94±0,60	4,19±0,65	12,13±0,53	25,50±0,71	26,13±0,65	27,69±0,60
1 - (п)	10,94±0,05	2,43±0,48	4,56±0,62	3,56±0,23	6,75±0,40	3,63±0,30
2 - (п)	8,25±0,20	7,38±0,40	8,19±0,60	5,44±0,40	4,56±0,58	16,5±0,80
2а - (н)	8,45±0,32	6,99±0,28	8,16±0,41	6,01±0,34	4,68±0,36	15,89±0,78
t/p (К-1п)	9,97**	2,18*	9,28**	29,40**	25,39**	35,87**
t/p (К-2п)	13,74**	4,18**	4,92**	24,62**	24,76**	11,19**
t/p (1п-2п)	9,96**	8,29**	3,18**	4,07**	3,11**	15,06**
t/p (К-2а(н))	12,49**	3,96*	5,92*	24,76**	28,87**	11,99**
t/p(2а(н)-2а(п))	14,55**	7,13*	4,87*	31,20**	32,59**	12,17*

Примітка: 1) достовірна відмінність в показниках між групами: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; 2) t – коефіцієнт порівняння Стьюдента; 3) д – групи тварин до введення гентаміцину; 4) п – групи тварин після введення гентаміцину; 5) н – група тварин, яким проводили введення натрію хлорид 0,9 % протягом 14 діб; 6) К – контрольна група.

При порівнянні даних у тварин, 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 ($p < 0,001$). Чутливість зовнішніх волоскових клітин на всьому діапазоні частот нижча за критерій ОАЕПС у інтактних тварин, що свідчить про дисфункцію завитки, виражену в різному ступені.

У дослідних тварин II серії вивчали вплив «Трофіну» у дозі 0,4 мл на стан внутрішнього вуха морських свинок різними шляхами введення (внутрішньом'язово, інтратимпанально та інтраперитонеально) протягом 7 та 14 діб. Вищеописана гістологічна картина внутрішнього вуха інтактних тварин мала місце і у морських свинок, яким внутрішньом'язово, інтратимпанально та інтраперитонеально протягом 7 та 14 діб вводили нейротрофічні фактори ембріональної нервової тканини. Ці дані підтверджують факт відсутності негативного впливу даних чинників на внутрішнє вухо експериментальних тварин.

Введення «Трофіну», в дозі 0,4 мг\кг, експериментальним тваринам, незалежно від методу введення, не викликало у морських свинок будь-яких функціональних порушень з боку внутрішнього вуха.

Так, середньостатистичні амплітудні значення отоакустичної емісії на частоті продуктів спотворення у тварин, які отримували препарат нейротрофічних чинників ембріональної нервової тканини через день протягом 7 діб різними шляхами введення достовірно не відрізнялися ($p>0,05$) при усіх шляхах введення даних факторів. Дані наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Середньостатистичні значення інтенсивності отоакустичної емісії на частоті продуктів спотворення у морських свинок після введенні «Трофіну» внутрішньом'язово, інтратимпанально та інтраперитонеально протягом 7 діб

Групи тварин	Середнє значення інтенсивності отоакустичної емісії на частотах, дБ (M±m)					
	2 кГц	4 кГц	6 кГц	8 кГц	10 кГц	12 кГц
3 (п)	17,63±0,75	4,63±0,20	10,56±0,69	24,38±0,49	27,13±0,36	26,31±0,83
4 (п)	15,94±0,83	4,45±0,19	12,06±0,69	26,06±0,95	26,50±0,86	26,96±0,43
5 (п)	15,98±0,78	4,38±0,47	10,98±0,78	25,69±0,92	26,75±0,98	26,75±1,03
t/p (3-4п)	1,51	0,65	2,05	1,26	0,68	0,7
t/p (3-5п)	1,52	0,49	1,52	1,57	0,36	0,33
t/p(4п-5п)	0,04	0,14	1,36	0,28	0,19	0,19

Примітка: 1) t – коефіцієнт порівняння Стьюдента; 2) п – групи тварин після введення «Трофіну».

При порівнянні даних ОАЕЧПС у тварин, яким вводили «Трофін» через день різними шляхами протягом 14 діб, достовірних відмінностей у групах між собою не виявлено ($p>0,05$). Результати дослідження представлені на рисунку 1.

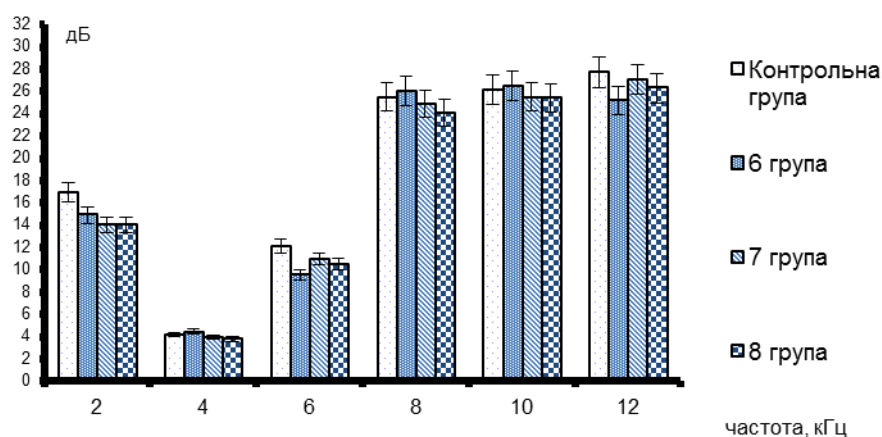


Рисунок 1. Середньостатистичні значення ОАЕЧПС у морських свинок при введенні «Трофіну» внутрішньом'язово, інтратимпанально та інтраперитонеально протягом 14 діб у порівнянні з контрольною групою.

Однак, слід відзначити, що амплітуда емісії на частоті 6 кГц була дещо вищою при інтратимпанальному введенні «Трофіну», ніж при всіх інших шляхах введення, як після 7, так і 14 діб експерименту, хоча різниця була недостовірною. Це, можливо, свідчить про те, що інтратимпанальне введення дещо більш ефективне.

При порівнянні з контрольними значеннями на жодній з досліджуваних частот при усіх типах введення у дослідних тварин не спостерігалось достовірної різниці ($p > 0,05$). Отже, було доведено, що «Трофін» суттєво не впливає на стан зовнішніх волоскових клітин.

В той же час, вивчаючи дію нейротрофічних чинників ембріональної нервової тканини (III серія) при послідовному їх введенні за дві години до ін'єкцій гентаміцину, будь - яких змін в архітектоніці внутрішнього вуха не було виявлено. Спіральний орган розташований на базиллярної мембрани, з чітко диференційованими зовнішніми та внутрішніми волосковими клітинами. Зовнішні волоскові клітини, незалежно від шляху введення «Трофіну» (внутрішньом'язово, інтраперитонеально та інтратимпанально), мали призматичну форму з округлими гіперхромними ядрами, як і у інтактних тварин, розташовувалися в три ряди, а в своїй апікальній частині мали стереоцилії. Внутрішні волоскові клітини з гіперхромними ядрами, як і належить, розташовані в один ряд, до них прилягають внутрішні опорні клітини. Між зовнішніми та внутрішніми клітинами утворюється тунель. З волосковими клітинами контактують дендрити (периферичні відростки гангліозних клітин), скупчення яких формують спіральні ганглії, розташовані між тонкими кістковими пластинками в осі равлики. Їх нейрони поліморфні, чітко контурується цитоплазматична оболонка; ядра округлої форми, оточені світлою перинуклеарною зоною, що містить ядерця. Центральні відростки біполярних нейронів (аксони) утворюють кохлеарну гілочку слухового нерва, яка тягнеться вздовж центрального кісткового стрижня.

Таким чином, морфологічна характеристика всіх структур завитки у тварин, які отримували «Трофін», в дозі 0,4 мг\кг, не залежно від методу введення (внутрішньом'язово, інтратимпанально чи інтраперитонеально) на фоні гентаміцинового ототоксикозу не відрізнялися від інтактних тварин. Це свідчить, що «Трофін» нівелює ототоксичну дію аміноглікозидного антибіотика, що і було підтверджено даними ОАЕ на частоті продуктів спотворення.

Середньостатистичні значення ОАЕЧПС при вивченні протекторної дії нейротрофічних чинників ембріональної нервової тканини при різних шляхах введення свідчать, що амплітуда емісії у тварин, була дещо вище при інтратимпанальному та інтраперитонеальному введеннях, ніж при внутрішньом'язовому введенні препарату. При цьому у групі з інтратимпанальним введенням (10 група) величини на частотах 2 і 12 кГц

достовірно ($p < 0,05$) відрізнялись від значень у групі з внутрішньом'язовим шляхом (9 група), тобто вони були вищими (табл.3). Дані результати у порівнянні з контрольною групою наведені на рисунку 2.

Таблиця 3

Середньостатистичні значення інтенсивності отоакустичної емісії на частоті продуктів спотворення у морських свинок при вивченні протекторної дії «Трофіну» внутрішньом'язово, інтратимпанально та інтраперитонеально після закінчення експерименту

Групи	Середнє значення інтенсивності отоакустичної емісії на частотах, дБ (M±m)					
	2 кГц	4 кГц	6 кГц	8 кГц	10 кГц	12 кГц
9 (п)	11,95±1,06	4,02±0,24	10,75±0,90	22,89±1,09	23,75±1,06	25,03±1,08
10 (п)	15,81±0,96	4,11±0,40	12,02±0,94	25,13±1,01	26,55±0,88	27,84±0,71
11 (п)	13,63±1,78	4,38±0,61	10,81±0,71	23,94±0,84	24,88±0,93	27,25±0,72
t/p (9-10)	2,70*	0,19	0,98	1,51	2,03	2,17*
t/p (10-11)	1,08	0,37	1,03	0,91	1,30	0,58
t/p (9-11)	0,81	0,55	0,05	0,76	0,80	1,71

Примітка: 1) достовірна відмінність в показниках між групами: * - $p < 0,05$; 2) t – коефіцієнт порівняння Стьюдента; 3) п – групи тварин після введення препаратів.

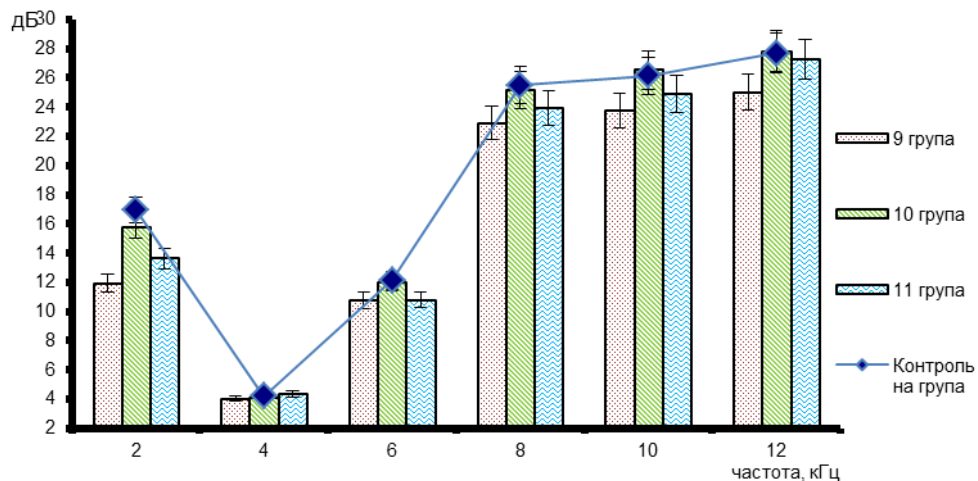


Рисунок 2. Середньостатистичні значення ОАЕЧПС при вивченні протекторної дії «Трофіну» внутрішньом'язово, інтратимпанально та інтраперитонеально у морських свинок.

При вивченні дії нейротрофічних чинників ембріональної нервової тканини, після 14-разових ін'єкцій гентаміцину, виявили, що «Трофін» частково послаблював або нейтралізував ототоксичну дію антибіотика, в залежності від способу та частоти введення лікарського засобу. Так, при його внутрішньом'язовому 7-кратному введенні протягом 14 діб у тварин частково

зберігались порушення гемодинаміки у структурах завитки, які мали місце при дії антибіотика. В її порожнинах містилися згустки еритроцитів та явища гемолізу. В той же час, гістоархітектоніка периферичного відділу слухового аналізатора морських свинок, яким через добу інтраперитонеально чи інтратимпанально протягом 7-ми та 14-ти діб вводили нейротрофічні чинники, нічим не відрізнялися від морфології внутрішнього вуха у інтактних тварин. не мала відмінностей від інтактних тварин.

При порівнянні результатів ОАЕЧПС у тварин, яким вводили нейротрофічні чинники ембріональної нервової тканини через добу протягом 7 та 14 діб при різних шляхах введення після 14-ти разових ін'єкцій гентаміцину, нами відмічено, що при інтратимпанальному введенні спостерігається дещо вища ефективність терапевтичної дії «Трофіну», особливо після 7-ми кратного введення протягом 14 діб. Так, у тварин цієї групи (з інтратимпанальним введенням) зафіксована найвища амплітуда відповіді зовнішніх волоскових клітин порівняно з іншими шляхами введення препарату, достовірно ($p < 0,05$) на частоті 12 кГц порівняно з групою внутрішньом'язового введення курсу через добу протягом 7 та 14 діб, що представлено у табл. 4.

Таблиця 4

Середньостатистичні значення інтенсивності отоакустичної емісії на частоті продуктів спотворення у морських свинок при вивченні терапевтичної дії «Трофіну» протягом 7 та 14 діб різними шляхами введення

Групи тварин	Середнє значення інтенсивності отоакустичної емісії на частотах, дБ (M±m)					
	2 кГц	4 кГц	6 кГц	8 кГц	10 кГц	12 кГц
12 (7п)	14,65±0,95	3,83±0,35	11,69±0,92	24,06±0,82	26,06±0,83	24,29±0,81
13 (7п)	14,68±0,98	4,15±0,36	11,99±0,82	24,78±1,03	26,02±0,72	26,81±0,84
14 (7п)	14,13±1,04	3,50±0,20	11,18±0,82	24,38±1,02	25,47±0,78	24,81±0,98
15 (14п)	14,28±0,99	3,01±0,41	10,56±0,96	23,44±0,92	25,94±1,02	25,3±0,99
16 (14п)	14,99±0,89	4,03±0,48	11,63±0,81	23,81±0,98	25,62±1,01	28,31±0,98
17 (14п)	13,88±0,95	3,09±0,41	9,92±0,93	21,50±0,70	23,94±0,89	25,78±0,97
t/p (12-15)	0,27	1,52	0,84	0,5	0,09	0,79
t/p (13-16)	0,23	0,2	0,31	0,68	0,32	1,16
t/p (14-17)	0,18	0,9	1,02	2,33	1,29	0,7
t/p (12-13)	0,02	0,64	0,24	0,55	0,04	2,16*
t/p (13-14)	0,38	1,58	0,7	0,28	0,52	1,55
t/p (12-14)	0,37	0,82	0,41	0,24	0,52	0,41
t/p (15-16)	0,53	1,62	0,85	0,28	0,22	2,16*
t/p (16-17)	0,85	1,49	1,39	1,92	1,25	1,83
t/p (15-17)	0,29	0,14	0,48	1,68	1,48	0,35

Примітка: 1) достовірна відмінність в показниках між групами: * - $p < 0,05$; 2) t – коефіцієнт порівняння Стьюдента; 3) 7 п – групи тварин, яким введення «Трофіну» проводили через добу протягом 7 діб; 4) 14 п – групи тварин, яким введення «Трофіну» проводили через добу протягом 14 діб.

Зауважимо також, що при порівнянні ефективності лікувальної дії нейротрофічних чинників ембріональної нервової тканини при різних шляхах введення ми, насамперед, приймали до уваги покращення функції зовнішніх волоскових клітин після викликаного аміноглікозидного ототоксикозу, що проявлялося підвищенням амплітуди ОАЕ. Таке підвищення при внутрішньом'язевому введенні було достовірним на частотах 4-10 кГц при 7-ми добовому курсі лікування, та на частоті 12 кГц – 14-ти добовому. При інтратимпанальному введенні достовірні зміни спостерігалися на усіх частотах при обох термінах лікування. При інтраперитонеальному введенні достовірні зміни інтенсивності відповіді відбувалися на частотах 4-10 кГц при 7-ми добовому лікуванні, та на частотах 8-12 кГц - при 14-ти добовому, відповідно (рис.3).

При внутрішньом'язевому введенні через добу протягом 14 діб також були виявлені морфологічні зміни у вигляді клітинних комплексів між м'язовими волокнами та м'язовими пучками, які роз'єднують останні та проникають в товщу м'язових волокон. Утворення таких клітинних комплексів може бути зумовлене підвищенням проліферативної активності малодиференційованих периваскулярних клітин при багаторазових ін'єкціях «Трофіну», тому не рекомендується його довготривале введення.

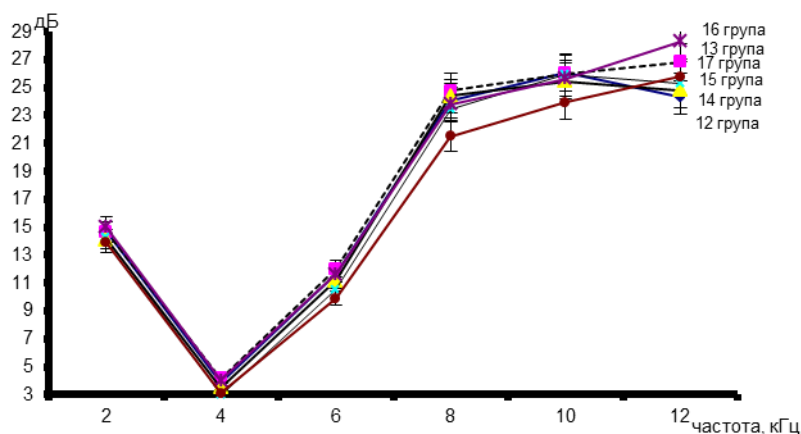


Рисунок 3. Середньостатистичні значення ОАЕЧПС при вивченні терапевтичної дії «Трофіну» внутрішньом'язово, інтратимпанально та інтраперитонеально протягом 7 та 14 діб.

Таким чином, підводячи підсумок, проведеному аналізу отриманих у роботі даних, можна констатувати, що після введення гентаміцину спостерігається прогресуюче ураження слухового аналізатора. При цьому найвираженіші зміни відбуваються у ЗВК. Виявлено зниження амплітуда отоакустичної емісії на частоті продуктів спотворення, що досягає свого максимуму на 14 добу після введення аміноглікозидного антибіотика.

При порівнянні протекторної дії нейротрофічних чинників ембріональної нервової тканини інтратимпанальне та інтраперитонеальне введення за даними ОАЕЧПС є статистично достовірним у порівнянні з

інтактними тваринами, тобто завдяки нейротрофічним чинникам вдалось не лише зберегти слухову функцію тварин на фоні аміноглікозидної ототоксикації, а на окремих частотах (4,8,12 кГц) підвищити її результати. Так як «Трофін» вважається нейротрофічним препаратом, ми можемо сказати, що він стимулює функціональну активність ЗВК у морських свинок.

І нарешті, вивчення впливу нейротрофічних факторів на фоні аміноглікозидного ототоксикозу, засвідчило, що починаючи з 7 доби введення препарату у всіх відділах слухового аналізатора прогресують процеси відновного характеру, проявляються репаративно-регенеративні зміни завдяки нейротрофічним чинникам ембріональної нервової тканини. Виявлено відновлення слухової функції у морських свинок на 21 добу від початку експерименту.

Також, при порівнянні шляхів введення кращій - місцевий (інтратимпанальний) та інтраперитонеальний (аналог внутрішньовенного), а от при внутрішньом'язовому, як морфологічно (у м'язах було виявлено малодиференційовані клітини), так і за результатами ОАЕЧПС показники в межах норми, але нижче від показників інтратимпанального та інтраперитонеального введення.

Таким чином, проведені нами дослідження дозволили за допомогою об'єктивного методу обстеження, вивчити вплив нейротрофічних чинників ембріональної нервової тканини на структури внутрішнього вуха інтактних морських свинок, а також їх протекторну та терапевтичну дію у випадку гентаміцинового ототоксикозу при різних шляхах введення та різних термінах застосування. Виявилось, що «Трофін» не чинить статистично значимого впливу на відповідь ОАЕЧПС здорових морських свинок при різних шляхах введення і термінах застосування. Отже, він не пошкоджує структури внутрішнього вуха і безпечний для застосування, що і було підтверджено.

За нашими спостереженнями, нейротрофічні фактори мають протекторну дію та достатню ефективність терапевтичної дії у випадку гентаміцинового ушкодження рецепторного відділу слухового аналізатора морських свинок. При цьому дещо більш висока ефективність має місце при інтратимпанальному введенні «Трофіну» протягом 14 діб. Проведені нами дослідження створюють підґрунтя для розробки нових шляхів лікування та профілактики ушкодження рецепторного відділу слухового аналізатора та впровадження їх у клінічну практику.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішена важлива науково-практична задача: визначена протекторна та терапевтична дія нейротрофічних факторів ембріональної нервової тканини («Трофін») при експериментальній сенсоневральній приглухуватості, індукованій антибіотиками аміноглікозидного ряду.

1. Щоденні ін'єкції гентаміцину протягом 14 діб, у дозі 50 мг/кг, у морських свинок викликають дезорганізацію, набряк та порушення рядності

опірних та волоскових клітин спірального органу, а також еритропедез та застійні явища у мікроциркуляторному руслі судин кісткової та перетинчастої завитки, які супроводжуються наявністю згустків крові у просвіті присінку. Морфологічним змінам відповідає і функціональний стан внутрішнього вуха морських свинок, а саме дані отоакустичної емісії на частоті продуктів спотворення, які на 15 і 29 добу експерименту, свідчать про достовірне ($P < 0,01$) зниження амплітуди емісії на всіх досліджуваних частотах у порівнянні з інтактними тваринами.

2. Введення нейротрофічних факторів ембріональної нервової тканини внутрішньом'язово, інтратимпанально та інтраперитонеально протягом 7 та 14 діб, не викликало будь-яких морфологічних змін зі сторони структур внутрішнього вуха морських свинок, а також його функції, про що свідчать дані середньостатистичних показників отоакустичної емісії на частоті продуктів спотворення у тварин, яким вводили «Трофін» вищенаведеними шляхами, і які були недостовірними ($p > 0,05$) при порівнянні, як у групах між собою, так і з інтактними тваринами.
3. У тварин, які отримували екстракт нейротрофічних факторів ембріональної нервової тканини за дві години до ін'єкцій гентаміцину протягом 14 діб, незалежно від способу введення (внутрішньом'язово, інтратимпанально та інтраперитонеально), структури спірального органу суттєво не відрізнялися від таких у інтактних морських свинок, що свідчить про наявність протекторної дії даного препарату.
4. Середньостатистичні значення отоакустичної емісії на частоті продуктів спотворення при вивченні протекторної дії «Трофіну», при різних шляхах введення, свідчить, що амплітуда емісії у тварин була статистично недостовірною ($p > 0,05$), при порівнянні у групах між собою, та з інтактними тваринами.
5. Ін'єкції «Трофіну», незалежно від методу введення (внутрішньом'язово, інтратимпанально та інтраперитонеально) після 14-ти добового введення аміноглікозидного антибіотика, по даним морфологічних досліджень, нейтралізують ототоксичну дію гентаміцину, що свідчить про його терапевтичну дію.
6. Введення нейротрофічних факторів ембріональної нервової тканини після 14-ти разових ін'єкцій гентаміцину, за даними об'єктивного обстеження призводило до достовірного ($P < 0,01$) підвищення показників отоакустичної емісії на частоті продуктів спотворення і було статистично недостовірним ($p > 0,05$) у порівнянні з інтактними тваринами.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.

Враховуючи, отримані дані, нейротрофічні чинники ембріональної нервової тканини («Трофін»), у дозі 0,4 мг\кг, можуть застосовуватись у хворих після дозволу МОЗ України для попередження ототоксичної сенсоневральної приглухуватості.

Найбільшу ефективність препарат «Трофін», у дозі 0,4 мг/кг, за нашими даними проявляє при інтратимпанальному та інтраперитонеальному (аналог внутрішньовенного) шляхах введення.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Міжнародні наукометричні бази та іноземні видання

1. Цымбалюк ВИ, Тімен ГЭ, Белоусова АА, Винничук ПВ, Руденька ЕЛ. Нейротрофические факторы и их влияние на течение экспериментальной нейросенсорной тугоухости. Оториноларингология. Восточная Европа. 2016;6(1):77-86. (Дисертантом проведено обстеження тварин, статистична обробка отриманих даних, аналіз даних, написання статті).
2. Руденька КЛ. Вивчення дії трофіну при гострому аміноглікозидному ототоксикозі (морфологічне дослідження). Укр. журнал з проблем медицини праці. 2016;3(48):64-70. (Дисертантом проведено обстеження тварин, статистична обробка отриманих даних, аналіз даних, написання статті).
3. Паренюк ДВ, Руденька КЛ, Дідковський ВС, Найда СА, Тімен ГЕ. Дослідження можливості застосування отоакустичної емісії для реєстрації медикаментозного впливу на слуховий канал морських свинок. Акустичні прилади та системи. 2018;23(4):74-81. (Дисертантом проведено обстеження тварин, статистична обробка отриманих даних, аналіз даних, написання статті).
4. Тімен ГЕ, Белоусова АО, Руденька КЛ, Вінничук ПВ, Чубко СП. Терапевтична дія трофіну та глутаргіну при аміноглікозидному ототоксикозі (морфологічне дослідження). Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2015;5:13-9. (Дисертантом проведено обстеження тварин, статистична обробка отриманих даних, аналіз даних, написання статті).
5. Тімен ГЕ, Руденька КЛ, Найда СА, Паренюк ДВ. Отоакустична емісія як діагностичний метод при експериментальній сенсоневральній приглухуватості. Журн. вушних, носових та горлових хвороб. 2017;5:13-9. (Дисертантом проведено обстеження тварин, статистична обробка отриманих даних, аналіз даних, написання статті).

Фахові видання

6. Тімен ГЕ, Голод ОМ, Руденька КЛ. Вплив трофіну на рецепторні структури внутрішнього вуха морських свинок. Східно-Європ. неврологічн. журнал. 2016;4(10):30-6. (Дисертантом проведено обстеження тварин, статистична обробка отриманих даних, аналіз даних, написання статті).

Тези

7. Тімен ГЕ, Цимбалюк ВІ, Білоусова АО, Вінничук ПВ, Миронюк БМ, Руденька КЛ та ін. Вивчення дії глутаргіну та трофіну на стан внутрішнього вуха експериментальних тварин. В: Матеріали щоріч. весн.

- конф. Укр. наук. мед. тов-ва отоларинг. Запальні та алергічні захворювання верхніх дихальних шляхів. Актуальні питання дитячої отоларингології; 2009 Трав 25-26; Київ. Спец. вип. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2009;3-с:154. (Дисертантом проведено обстеження тварин, статистична обробка отриманих даних, аналіз даних, написання статті).
8. Тімен ГЕ, Цимбалюк ВІ, Білоусова АО, Вінничук ПВ, Кудь ЛА, Чубко СП, Руденька КЛ. Глутаргін та трофін як протектори аміноглікозидних антибіотиків. В: Заболотний ДІ, редактор. Матеріали ХІ з'їзду оториноларингологів України; 2010 Трав 17-19; Судак. Судак: АМНУ, МОЗ Укр., Укр.наук.мед.тов-во ото-ів, ДУ «Ін-т отор-ії ім. проф.О.С. Коломійченка НАМНУ», МОЗ АР Крим. 2010;318. (Дисертантом проведено обстеження тварин, статистична обробка отриманих даних, аналіз даних, написання статті).
 9. Руденька КЛ, Чубко СП. Протекторна дія глутаргіну та трофіну при гострому аміноглікозидному ототоксикозі. В: Матеріали наук-практ. конф. присвяченої Дню науки в Україні, 205-річчю Харків. нац. мед. ун-ту. Вклад молодих спеціалістів в розвиток науки і техніки; 2010 Трав 20; Харків. Харків: ДУ «Інститут терапії ім. ЛТ Малої НАМН України». 2010;117-18. (Дисертантом проведено обстеження тварин, статистична обробка отриманих даних, аналіз даних, написання статті).
 10. Тімен ГЕ, Белоусова АО, Руденька КЛ, Вінничук ПВ, Чубко СП. Можливості трофіну та глутаргіну в запобіганні ототоксичної дії гентаміцину. В: Заболотний ДІ, редактор. ХІІ з'їзд оториноларингологів Укр.; 2015 трав 18-20; Львів. Львів:МОЗ Укр., НАМНУ, ДУ «Ін-т отор-ії ім. проф. О.С. Коломійченка НАМНУ», Укр. наук. мед. тов-во ото-ів, Департ. охор. здоров'я ЛОДА, Львів. Нац. мед. ун-т ім. Д.Галицького, Львів.обл.тов-во отол-ів. 2015;242-3. (Дисертантом проведено обстеження тварин, статистична обробка отриманих даних, аналіз даних, написання статті).
 11. Тімен ГЭ, Белоусова АА, Руденька ЕЛ, Винничук ПВ, Чубко СП. Влияние нейротрофических факторов на внутреннее ухо морских свинок. В: Материалы VIII Съезда оториноларингологов Республики Беларусь; 2016 Окт 6-7; Гомель. Оториноларингология. Восточная Европа. 2016;6(3):484-85. (Дисертантом проведено обстеження тварин, статистична обробка отриманих даних, аналіз даних, написання статті).
 12. Тімен ГЕ, Голод ОМ, Руденька КЛ, Вінничук ПВ. Отоакустична емісія як метод діагностики протекторної дії трофіну при експериментальній сенсоневральній приглухуватості. В: Матеріали ІІІ наук.-практ. конф. АДОУ. Актуальні питання дитячої оториноларингології; 2016 Жовт 6-7; Київ. Київ: Наук. вид. нац. мед. академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. 2016;74-5. (Дисертантом проведено обстеження тварин, статистична обробка отриманих даних, аналіз даних, написання статті).

13. Тімен ГЕ, Цимбалюк ВІ, Білоусова АО, Руденька КЛ, Вінничук ПВ. Нейротрофічні фактори як протектори аміноглікозидних антибіотиків. В: Матеріали щоріч. осін. конф. Укр. наук. мед. тов-ва отоларинг. Сучасні методи діагностики і лікування хронічних запальних захворювань верхніх дихальних шляхів та вуха; 2015 Жовт 12-13; Дніпропетровськ. Спец. вип. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2015;5-с:165. (Дисертантом проведено обстеження тварин, статистична обробка отриманих даних, аналіз даних, написання статті).
14. Тімен ГЭ, Цымбалюк ВИ, Белоусова АА, Руденька ЕЛ, Винничук ПВ. Нейротрофические факторы и их влияние на течение экспериментального аминогликозидного ототоксикоза. В: Матеріали щоріч. весн. конф. Укр. наук. мед. тов-ва отоларинг. Новітні технології в діагностиці та лікуванні запальних та алергічних захворювань ЛОР-органів; 2016 Трав 16-17; Одеса. Спец. вип. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2016;3-с:134 -6. (Дисертантом проведено обстеження тварин, статистична обробка отриманих даних, аналіз даних, написання статті).
15. Руденька КЛ, Тімен ГЕ, Голод ОМ, Вінничук ПВ. Трофін як протектор аміноглікозидних антибіотиків. В: Матеріали щоріч. осін. конф. Укр. наук. мед. тов-ва отоларинг. Сучасні методи консервативного та хірургічного лікування в оториноларингології; 2016 Жовт 3-4; Київ. Спец. вип. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2016;5-с:131-2. (Дисертантом проведено обстеження тварин, статистична обробка отриманих даних, аналіз даних, написання статті).
16. Руденька КЛ. Попередження та лікування ушкоджень морфофункціонального стану завитки при експериментально викликаному ототоксикозі. В: Матеріали щоріч. весн. конф. Укр. наук. мед. тов-ва отоларинг. Фармакотерапія та хірургічні методи лікування захворювання ЛОР-органів у дорослих та дітей; 2017 Трав 15-16; Запоріжжя. Спец. вип. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2017;3-с:128-9. (Дисертантом проведено обстеження тварин, статистична обробка отриманих даних, аналіз даних, написання статті).
17. Тімен ГЕ, Руденька КЛ, Вінничук ПВ, Найда СА, Паренюк ДВ. Використання отоакустичної емісії для оцінки діагностики терапевтичної дії трофіну при експериментальній сенсоневральній приглухуватості. В: Матеріали щоріч. осін. конф. Укр. наук. мед. тов-ва отоларинг. Досягнення сучасної оториноларингології; 2017 Жовт 2-3; Київ. Спец. вип. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2017;5-с:100-1. (Дисертантом проведено обстеження тварин, статистична обробка отриманих даних, аналіз даних, написання статті).
18. Паренюк ДВ, Руденька КЛ. Дослідження отоакустичної емісії на частоті продукту спотворення біологічних об'єктів. В: Матеріали X Міжнародної наук.-техн. конф. молодих вчених «Електроніка-2017»; 2017 Трав 25-27 Київ. 2017;15-8. (Дисертантом проведено обстеження

тварин, статистична обробка отриманих даних, аналіз даних, написання статті).

19. Руденька К.Л. Глутаргін та трофін як протектори ототоксичної дії гентаміцину. В: Матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених, присвяченої 25-річчю НАМН України; 2018 Бер 23; Київ. Спец. вип. Журн. НАМН України. 2018;148. (Дисертантом проведено обстеження тварин, статистична обробка отриманих даних, аналіз даних, написання статті).

АНОТАЦІЯ

Руденька К.Л. Вивчення впливу нейротрофічних чинників ембріональної нервової тканини на морфологічний та функціональний стани внутрішнього вуха дослідних тварин при експериментально викликаній сенсоневральній приглухуватості. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія. – ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України», Київ, 2019.

Дисертація присвячена вивченню впливу нейротрофічних чинників ембріональної нервової тканини («Трофін») на морфологічний та функціональний стани внутрішнього вуха морських свинок при експериментально викликаній сенсоневральній приглухуватості, індукованій антибіотиком аміноглікозидного ряду. Дисертація базується на комплексному співставленні досліджень морфологічного стану та функціональних змін структур внутрішнього вуха дослідних тварин при введенні їм різними шляхами (внутрішньомязево, інтратимпанально та інтраперитонеально) препарату «Трофін» протягом 7 та 14 діб як послідовно, так і після 14-ти добових ін'єкцій гентаміцину.

Проведені нами дослідження дозволили за допомогою об'єктивного методу обстеження, вивчити вплив «Трофіну» на нормальні структури внутрішнього вуха морських свинок, а також його протекторну та терапевтичну дію у випадку гентаміцинового ототоксикозу при різних шляхах введення та різному терміні застосування. Виявилось, що «Трофін» не чинить статистично значимого впливу на відповідь ОАЕ здорових морських свинок при різних шляхах введення і термінах застосування. Отже, він не пошкоджує структури внутрішнього вуха і безпечний для застосування.

За нашими спостереженнями, «Трофін» має протекторну дію та достатню ефективність терапевтичної дії у випадку гентаміцинового ушкодження рецепторного відділу слухового аналізатора морських свинок. При цьому дещо більш висока ефективність має місце при інтратимпанальному введенні «Трофіну» протягом 14 діб. Проведені нами дослідження створюють підґрунтя для розробки нових шляхів лікування та профілактика ушкодження рецепторного відділу слухового аналізатора та впровадження їх в клінічну практику.

Дані дослідження є експериментальним обґрунтуванням для подальшої клінічної апробації можливості використання «Трофіну» у комплексній терапії хворих з сенсоневральною приглухуватістю після дозволу МОЗ України.

Ключові слова: гентаміцин, трофін, отоакустична емісія, морські свинки, нейротрофічні фактори.

АННОТАЦІЯ

Руденька Е.Л. Изучение влияния нейротрофических факторов эмбриональной нервной ткани на морфологическое и функциональное состояния внутреннего уха подопытных животных при экспериментально вызванной нейросенсорной тугоухости. - Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.19 - оториноларингология. - ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А.И. Коломийченко НАМН Украины », Киев, 2019.

Диссертационная работа посвящена изучению влияния нейротрофических факторов эмбриональной нервной ткани («Трофин») на морфологический и функциональный состояния внутреннего уха морских свинок при экспериментально вызванной нейросенсорной тугоухости, индуцированной антибиотиком аминогликозидного ряда. В ходе ее выполнения были сопоставлены результаты морфологических исследований и функциональных изменений в структурах внутреннего уха подопытных животных при введении им различными путями (внутримышечно, интратимпанально и интраперитонеально) препарата «Трофин» на протяжении 7 и 14 суток как последовательно, так и после 14-ти суточных инъекций гентамицина.

Проведенные нами исследования, позволили, с помощью объективных методов обследования, изучить влияние НТФ на нормальные структуры внутреннего уха морских свинок, а также изучить их протекторное и терапевтическое действия на фоне гентамицинового ототоксикоза. Оказалось, что «Трофин» не оказывает статистически значимого влияния на ответ ОАЭ здоровых морских свинок при различных путях введения и сроках применения. Следовательно, он не повреждает структуры внутреннего уха и безопасный для применения.

По нашим наблюдениям, «Трофин» обладает как протекторным так и терапевтическим действием в случае гентамицинового повреждения рецепторного отдела слухового анализатора морских свинок. При этом несколько более высокая эффективность зафиксирована нами при интратимпанальном введении «Трофина» на протяжении 14 суток. Проведенные нами исследования создают основу для разработки новых путей лечения и профилактики повреждения рецепторного отдела слухового анализатора и внедрение их в клиническую практику.

Результаты наших исследований являются экспериментальным обоснованием для дальнейшей клинической апробации возможности использования НТФ («Трофина») в комплексной терапии больных с нейросенсорной тугоухостью после разрешения Министерства здравоохранения Украины.

Ключевые слова: гентамицин, Трофин, отоакустическая эмиссия, морские свинки, нейротрофические факторы.

SUMMARY

K.L. Rudenka. Studying the effect of neurotrophic factors of embryonic nervous tissue on the morphological and functional state of the inner ear of experimental animals with experimentally induced sensorineural hearing loss.

The thesis to obtain the academic degree of Candidate of Medical Science in speciality 14.01.19 - otorhinolaryngology. - SI "O. S. Kolomyichenko Institute of Otolaryngology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, 2019.

The dissertation is devoted to the study of the influence of neurotrophic factors on the morphological and functional state of the inner ear of guinea pigs in an experimentally induced sensorineural hearing loss deafness caused by antibiotics of the aminoglycoside series. The dissertation is based on the complex comparison of research of the morphological state and functional changes of the internal ear structures of the experimental animals when the drug Trofin was administered in various ways (intramuscularly, intratympanically, and intraperitoneally) for 7 and 14 days both sequentially and after 14 days of gentamicin injections.

Our study allowed, using an objective method of examination, to study the effect of the Trofin on the normal structures of the inner ear of guinea pigs, as well as its protective and therapeutic effect in the case of gentamicin ototoxicosis at different routes of administration and for different periods of use. It turned out that the Trofin does not have a statistically significant effect on the OAE's response to healthy guinea pigs at different routes of administration and in terms of use. Consequently, it does not damage the structure of the inner ear and is safe to use.

According to our observations, Trofin has a tread effect and sufficient effective therapeutic effect in the case of gentamicin damage to the receptor department of the auditory guinea pig analyzer. At the same time, somewhat higher efficacy takes place with intramuscular paranalysis of the Trofin for 14 days. Our research provides the basis for developing new ways of treating and preventing damage to the receptor department of the auditory analyzer and introducing them into clinical practice.

These studies are laboratory evidence for the further clinical testing of the possibility of using Trofin in the integrated therapy of patients with sensorineural hearing loss deafness.

Key words: gentamicin, Trofin, otoacoustic emission, guinea pigs, neurotrophic factor

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ

ЕНТ – ембріональна нервова тканина

ЗВК – зовнішні волоскові клітини

НТФ – нейротрофічний фактор

ОАЕЧПС – отоакустична емісія на частоті продуктів спотворення

СНП – сенсоневральна приглухуватість

ЦНС – центральна нервова система

Підп. до друку 01 квітня 2019 року

Формат 60×90/16. Папір. офс. Гарнітура “Таймс”. Друк. офс.

Ум. друк. арк. 1,9. Обл.-вид. арк. 1,9. Наклад 100 прим. Зам. 189

Віддруковано у ТОВ-Видавництві “ЛОГОС” із оригіналів автора.

Свідоцтво про внесення суб’єкта видавничої справи Державного реєстру видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серія ДК № 201 від 27.09.2000 р.

01030, Київ-30, вул. Богдана Хмельницького, 10, тел. 235-60-03