

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

Васильєв Олександр Валерійович

УДК 616.28 – 008.14 : 616.831 – 005 : 59 – 08.001.8

**ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ ПРИ СЕНСОНЕВРАЛЬНІЙ
ПРИГЛУХУВАТОСТІ СУДИННОГО ГЕНЕЗУ ШЛЯХОМ ВИВЧЕННЯ ЇЇ
РОЗВИТКУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ**

14.01.19 – оториноларингологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2018

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця
МОЗ України

Науковий керівник – доктор медичних наук, професор
Науменко Олександр Миколайович,
Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця МОЗ України,
проректор з науково-педагогічної,
лікувальної роботи та післядипломної освіти,
професор кафедри оториноларингології

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Шидловська Тетяна Анатоліївна,
ДУ «Інститут отоларингології
імені проф. О. С. Коломійченка НАМН України»,
головний науковий співробітник лабораторії професійних
порушень голосу та слуху

доктор медичних наук, професор
Яшан Олександр Іванович,
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний
університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»,
завідувач кафедри оториноларингології,
офтальмології та нейрохірургії.

Захист відбудеться «23» березня 2018р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.611.01 в ДУ «Інститут отоларингології імені проф. О. С. Коломійченка НАМН України» за адресою: 03680, Україна, м. Київ, вул. Зоологічна, 3.

З дисертацією можна буде ознайомитися в бібліотеці ДУ «Інститут отоларингології імені проф. О. С. Коломійченка НАМН України» за адресою: 03680, Україна, м. Київ, вул. Зоологічна, 3.

Автореферат розісланий «_____» _____ 2018р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук



В. І. Луценко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми.

Сенсоневральна приглухуватість (СНП) – це захворювання, яке вражає слуховий аналізатор, має тенденцію до необоротних змін та може призводити до повної втрати слуху (Д.І. Заболотний, А.Ю. Шидловський, Т.Ю. Холоденко, 2016; О.М. Науменко, Ю.В. Дєєва, М.В. Тарасенко, 2016; Н.А. Thomas, Р.Н. Jeffrey, 2013). Механізми виникнення гострої СНП досить різноманітні. Серед них слід виділити найбільш поширені фактори, а саме: порушення кровопостачання, вірусні інфекції, вплив деяких груп препаратів та аутоімунні чинники (Г.Е. Тімен і співавт., 2016; О.І. Яшан і співавт., 2015; Ю.В. Дєєва, 2012; А.М. Корниенко, Р.А. Корниенко, 2011; Т.В. Золотова, С.Н. Панченко 2010).

За даними вітчизняних та іноземних авторів судинний генез є однією з найбільш розповсюджених причин розвитку СНП в Україні та світі (Т.В. Шидловська, Т.А. Шидловська, С.І. Герасименко, 2012; J.K. Chau, J.R. Lin, S. Atashband, R.A. Irvine, 2010). Слід зауважити, що СНП судинного генезу найчастіше уражає осіб працездатного віку (S.D. Chung, P.Y. Chen, H.C. Lin, S.H. Hung, 2014; M. Kuhn, S.E. Neman-Ackah, J.A. Shaikh, P.C. Roehm, 2011). Саме тому невпинно посилюється інтерес до розробки нових методів лікування гострої сенсоневральної приглухуватості судинного генезу.

Проблемам діагностики і лікування СНП присвячено багато наукових праць, але незважаючи на велику кількість досліджень, ця проблема залишається актуальною для сучасної оториноларингології (Г.Е. Тімен, В.І. Цимбалюк і співавт., 2016; Т.М. Казачонок, Л.Г. Петрова, 2015; О.І. Яшан, І.В. Хоружий, 2015; W. Guo, X. Bai, Y. Han et al., 2012; R. Ghassemifar, Sl. Redmond et al., 2010). Це обумовлено поліетіологічністю, складним патогенезом та недостатньою ефективністю лікування сенсоневральних розладів.

Експериментальні дослідження означеної патології є досить складними. Їх результати важко прямо екстраполювати в клінічну практику. Однак, інформація отримана в ході проведення експерименту вкрай важлива для подальшого пошуку нових підходів до лікування сенсоневральних порушень слуху.

Отже, створення моделі СНП судинного генезу в експерименті та дослідження впливу певних підходів до лікування на стан внутрішнього вуха у лабораторних тварин є актуальним.

Актуальність теми дисертаційної роботи, що розглядається, зумовлена необхідністю відтворити СНП судинного генезу в експерименті та дослідити вплив існуючого лікування на стан внутрішнього вуха та слухову функцію у дослідних тварин.

Зв'язок з науковими програмами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри оториноларингології НМУ імені О.О. Богомольця «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактика захворювань вуха та верхніх дихальних шляхів» (№ державної реєстрації 0113U007334).

Мета дисертаційної роботи.

Підвищення ефективності лікування перцептивних порушень слуху шляхом вдосконалення експериментальної моделі сенсоневральної

приглухуватості судинного генезу, морфологічної та функціональної оцінки її придатності.

Для досягнення поставленої мети були визначені наступні задачі:

1. Модифікувати експериментальну модель гострої сенсоневральної приглухуватості судинного генезу на лабораторних тваринах.

2. Вивчити характер функціональних порушень периферичного відділу слухового аналізатора у дослідних тварин зі змодельованою сенсоневральною приглухуватістю за допомогою отоакустичної емісії на частоті продуктів спотворення.

3. Вивчити характер функціональних порушень центрального відділу слухового аналізатора у лабораторних піщанок зі змодельованою сенсоневральною приглухуватістю за допомогою коротколатентних слухових викликаних потенціалів.

4. Вивчити морфологічні зміни структур внутрішнього вуха Монгольських піщанок зі змодельованою сенсоневральною приглухуватістю судинного генезу.

5. Вивчити вплив препарату з групи глюкокортикостероїдів та групи антиоксидантів на перебіг експериментальної сенсоневральної приглухуватості судинного генезу у дослідних тварин з метою визначення можливості використання розробленої моделі для оцінки ефективності медикаментозних засобів різного механізму дії.

Об'єкт дослідження: слухова функція та стан структур внутрішнього вуха у лабораторних тварин з індукованою сенсоневральною приглухуватістю.

Предмет дослідження: електрофізіологічні та патоморфологічні дослідження слухової системи дослідних тварин зі змодельованою сенсоневральною приглухуватістю.

Методи дослідження: електрофізіологічні, патоморфологічні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів.

Модифіковано методику експериментального моделювання гострої сенсоневральної приглухуватості судинного генезу, шляхом лігування вертебральних артерій у Монгольських піщанок (*Meriones unguiculatus*). Доведено, що запропонована модель та застосовані методи обстеження дозволяють оцінити зміни як у рецепторних, так і у центральних відділах слухового аналізатора.

Проведене об'єктивне дослідження функціонального стану периферичного та центрального відділу слухового аналізатора піщанок, за допомогою методів отоакустичної емісії на частоті продуктів спотворення (ПСОАЕ) та коротколатентних слухових викликаних потенціалів (КСВП), до та після порушення кровопостачання в басейні вертебральних артерій, що дозволило оцінити зміни в структурах органу слуху при гострій СНП судинного генезу.

Використано метод перфузійної фіксації на етапі виділення спірального органу. Це дозволило зберегти та в подальшому вивчити прижиттєві зміни, які виникли в структурах внутрішнього вуха через порушення кровопостачання та ішемію, а не внаслідок незворотних процесів спровокованих постмортальною гіпоксією. Результати, отримані в експерименті, дозволяють доповнити відомості щодо патогенетичних ланок ураження внутрішнього вуха при судинних розладах.

Створено умови для адекватного випробування та оптимізації лікувальної тактики при СНП судинного генезу шляхом вивчення механізмів впливу існуючих медикаментозних засобів на уражені структури внутрішнього вуха в запропонованій експериментальній моделі.

Практичне значення отриманих результатів.

Модифіковано експериментальну модель гострої СНП судинного генезу, доведена її зручність та ефективність.

Досліджена динаміка змін з боку периферичного та центрального відділів слухового аналізатора у дослідних піщанок після дії судинного фактору за допомогою використання комплексу об'єктивних електрофізіологічних методик, а саме ПСОАЕ та КСВП.

Оптимізована та вдосконалена методика виділення спірального органу для проведення подальших морфологічних досліджень, яка дозволила зберегти та в подальшому вивчити прижиттєві зміни, які відбулися в структурах внутрішнього вуха внаслідок дії порушення кровопостачання в басейні вертебральних артерій.

Визначено вплив деяких медикаментозних засобів на стан слухової функції і структур внутрішнього вуха дослідних тварин, що дозволило продемонструвати придатність запропонованої модифікації експериментальної моделі для оцінки змін в структурах слухового аналізаторі при застосуванні різних методів лікування.

Проведені нами електрофізіологічні та патоморфологічні дослідження структур слухового аналізатора лабораторних тварин свідчать, що лікування гострої СНП доцільно розпочинати протягом перших 5 днів, доки зміни в тканинах внутрішнього вуха носять переважно запальний характер, оскільки на 10-й день вони характеризуються чіткими дистрофічними та склеротичними ознаками.

Особистий внесок здобувача.

Дисертантові належить методологічна розробка дослідження. Ним особисто здійснено експериментальна частина дисертаційної роботи та аналіз первинних медико-статистичних досліджень. Експериментальна частина проводилася на базі Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця, всі аудіологічні дослідження та патоморфологія здійснені на базі кафедри оториноларингології НМУ імені О.О. Богомольця спільно із співробітниками вище вказаних установ.

Дисертант самостійно проаналізував і систематизував результати всіх етапів роботи та здійснив статистичну обробку даних, сформулював висновки і рекомендації, висвітлив фактичний матеріал згідно вимог до кандидатських дисертацій.

Результати впровадження в практику.

Проведені патоморфологічні дослідження змін внутрішнього вуха при експериментально створених порушеннях гемодинаміки у судинах вертебро-базиллярного басейна доповнюють знання щодо ланок патогенезу сенсоневральних розладів слуху. Модифікація моделі гострої СНП судинного генезу, дає можливість проводити апробацію різних схем та методик корекції перцептивних розладів слуху з метою оптимізації лікування цієї патології.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертації викладені і обговорювались на третьому Європейському конгресі отоларингологів (Прага, Чехія, 2015), третьому Польсько-Литовському конгресі отоларингологів (Августов, Польща, 2015), щорічній традиційній конференції Українського товариства оториноларингологів (Запоріжжя, Україна, 2017).

Публікації.

Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації у повній мірі відображені у 8 роботах, з них 1 стаття у іноземному виданні, та 5 статей в рекомендованих ДАК МОН України наукових фахових виданнях (4 – у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз), 2 тез, доповідей на наукових конгресах.

Обсяг та структура дисертації.

Дисертацію викладено державною мовою на 143 сторінках машинописного тексту. Робота складається з титульного аркуша, анотації, змісту, переліку умовних позначень, основної частини, висновків та списку використаної літератури, який налічує 161 джерел, з них 82 кирилицею та 79 латиницею. Роботу ілюстровано 25 таблицями та 53 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження.

Для проведення експерименту було відібрано 93 лабораторні тварини, з них: 20 статевозрілих білих мишей (4–5 місяців) вагою 30–40 г та 73 статевозрілих (6–7 місяців) Монгольських піщанок (*Meriones unguiculatus*) вагою 80–90 г.

Моделювання СНП судинного генезу починали відпрацьовувати на лабораторних мишах, та оскільки виявилось, що створена експериментальна модель не відповідала повною мірою поставленій меті нашої роботи, а саме вивченню судинних порушень периферичного відділу слухового аналізатора, подальше дослідження проводилося на піщанках. В ході виконання роботи загинуло 5 дослідних тварин, які не ввійшли в статистичну обробку отриманих результатів.

Експериментальне дослідження складалося з двох етапів. На першому етапі лабораторні тварини були розподілені на три основні групи. Група А включала 14 піщанок, яким було проведено експериментальне моделювання СНП. Група В включала 7 тварин, котрим був проведений доступ до відповідних судин без їх лігування. Тваринам з групи С (7 піщанок) не було проведено жодних хірургічних маніпуляцій.

Під час другого етапу дисертаційної роботи, а саме проведенні медикаментозного лікування, в дослідженні було задіяно 40 піщанок зі змодельованою СНП судинного генезу. Тварини були розподілені на три експериментальні групи. Група І налічувала 15 тварин, яким було проведено лікування за допомогою медикаментозного препарату з групи глюкокортикостероїдів (дексаметазон) та фізіологічного розчину. Група ІІ включала 15 тварин, яким вводилися дексаметазон та препарат з групи антиоксидантів

(бурштинова кислота). Піщанки групи III складала контрольну групу з 10 тварин, яким вводився фізіологічний розчин.

Під час проведення нашої експериментальної роботи для вивчення стану слухового аналізатора ми використовували наступні методи об'єктивного дослідження слухової функції: метод отоакустичної емісії на частоті продуктів спотворення (ПСОАЕ) та метод коротколатентних слухових викликаних потенціалів (КСВП). Дослідження проводилося за допомогою комп'ютерного комплексу «Нейроаудіо» виробництва фірми DX-комплекси.

Отоакустична емісія – це метод об'єктивної оцінки слухової функції, результати якого характеризують стан периферичного відділу слухового аналізатора.

Коротколатентні слухові викликані потенціали – метод об'єктивної аудіометрії, котрий дозволяє реєструвати потенціали слухового нерва і акустичних структур головного мозку у відповідь на звукові стимули. КСВП застосовується для виявлення порушень у центральному відділу слухового аналізатора. В нашій роботі ми проводили оцінку латентності I, III, V піків, а також тривалість міжпікових інтервалів I–III та III–V.

Для вивчення структури завитки на світлооптичному рівні - тимпанальні булли, після попередньої фіксації в 10 % розчині нейтрального формаліну та рідині Карнуа, декальцинували в насиченому розчині ЕДТА протягом 5 днів, за стандартизованою методикою зневоднювали в етанолі зростаючої концентрації та заливали в парафінові блоки. Гістологічні зрізи органів товщиною 3–5 мкм фарбували гематоксиліном і еозином; сполучну тканину та судини вивчали при забарвленні за методом Ван-Гізона. Застосовані гістохімічні методики виконані за Саркисовим Д.С. та співавт., патоморфологічні – за Жаровим А.В. та співавт. Препарати вивчали та фотографували за допомогою фотоапарату Canon PowerShot A510 та мікроскопу Leica DM LS2.

Для проведення морфометричного аналізу використовувались комп'ютерні програми «PhotoM131», «LeicaQWin». На поперечно орієнтованих зрізах на світлооптичному рівні ми визначали площу кровоносних судин, об'єм ядер волоскових клітин, кількісну щільність гангліонарних нейронів на знімку стандартної площі (564472,4 мкм² при роздільній здатності 2592x1944 пікселів).

Статистичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою статистичного пакету StatSoft (2010) STATISTICA 9.1 for Windows. StatSoft Inc., Tulsa.

Проводився дескриптивний аналіз кожної вибірки з розрахунком середнього значення (M) та стандартної похибки (m).

Для порівняння двох незалежних сукупностей був використаний непараметричний тест – Mann-Whitney U-test, для порівняння більше двох – непараметричний тест – Kruskal–Wallis H-test, застосування яких було обґрунтовано перевіркою гіпотези про закон нормального розподілення випадкових величин у вибірці за допомогою тесту One Sample Kolmogorov Smirnov. Дисперсії вважались різними при значеннях коефіцієнта достовірності $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$.

Для оцінки різниці між двома дисперсіями із заданою кількістю випадків використовувався точний критерій Fisher (one-tailed). Дисперсії вважались різними

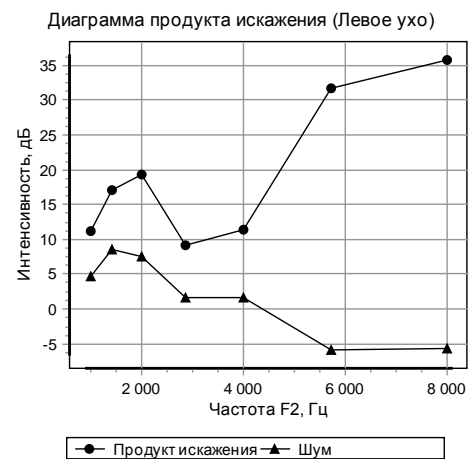
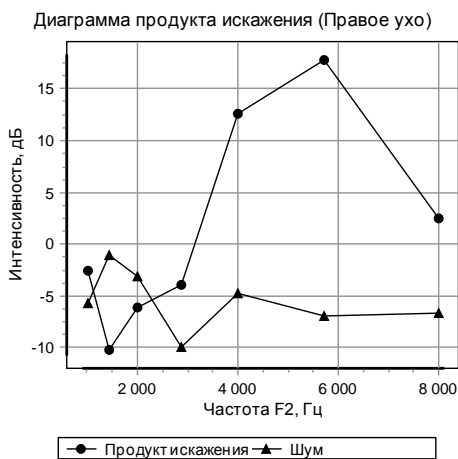
при таких значеннях довірчого критерію t , при яких коефіцієнт достовірності був $p < 0,05$, $p < 0,01$ та, $p < 0,001$.

Результати дослідження і їх обговорення.

В якості дослідних тварин ми обрали представників надряду гризунів, а саме вид Монгольська піщанка (*Meriones unguiculatus*). Згідно даних літератури особливість цього виду тварин полягає в тому, що у них недорозвинуте Вілізієве коло, внаслідок чого структури внутрішнього вуха кровопостачаються безпосередньо вертебральною артерією (Xiao Yan Du, Xiang Dong Zhu, Gang Dong et al., 2011; N. Nakuba, G. Kiyofumi et al., 2009). Саме тому її лігування призводить до ішемізації структур внутрішнього вуха з подальшим розвитком гострої СНП судинного генезу.

Для одержання СНП судинного генеза ми проводили двобічне лігування вертебральних артерій, оскільки одностороннє не призводить до розвитку досліджуваної патології. Це зумовлено розвиненою системою колатералей, які в подальшому забезпечують кровопостачання ураженої сторони.

Перед початком експерименту всім тваринам було проведено дослідження слухової функції за допомогою методів об'єктивної аудіометрії, а саме методу ПСОАЕ (рис. 1) та КСВП (табл. 1).



F2, Гц	F1, дБ	F2, дБ	ПИ, дБ	Шум, дБ	С/ш, дБ	ОАЭ
2000	65,4	55,9	-6,13	-3,06	-3,1	✗
2857	65,7	55,8	-3,89	-10,00	6,1	✓
4000	65,9	53,4	12,58	-4,73	17,3	✓
5714	63,3	54,0	17,80	-6,97	24,8	✓
8000	64,1	52,4	2,56	-6,70	9,3	✓

F2, Гц	F1, дБ	F2, дБ	ПИ, дБ	Шум, дБ	С/ш, дБ	ОАЭ
2000	65,0	55,2	19,25	7,45	11,8	✓
2857	64,2	55,3	9,09	1,62	7,5	✓
4000	64,8	55,3	11,36	1,61	9,7	✓
5714	64,4	56,2	31,63	-5,85	37,5	✓
8000	63,8	52,3	35,72	-5,74	41,5	✓

Рис. 1. Результати ПСОАЕ Монгольської піщанки до початку експерименту

Згідно отриманих нами результатів ПСОАЕ, відповідь структур слухового аналізатора була зареєстрована на середніх та високих частотах, що свідчить про відсутність порушень у спіральному органі дослідних піщанок до початку експерименту, оскільки сприйняття звукових коливань у цього виду тварин лежить у діапазоні середніх (2000 Гц, 2857 Гц) та високих (4000 Гц, 5714 Гц, 8000 Гц) частот (N. Akiyama, T. Yamamoto-Fukuda, et al., 2014; E. Okur, M. Kilinc, 2007).

Середні значення отриманих результатів КСВП до початку експерименту

Результати КСВП	Латентності (стимул=80 дБ)				
	I (мс)	III (мс)	V (мс)	I-III (мс)	III-V (мс)
Праве/ліве вухо					
Середні показники у всіх груп дослідних тварин	1,65±0,08	3,08±0,05	4,42±0,08	1,43±0,07	1,34±0,06

Результати КСВП свідчать про наявність відповіді структур центрального відділу слухового аналізатора Монгольських піщанок. Згідно отриманих даних була складена таблиця 1, яку ми використовували за критерій норми для оцінки зміни латентності піків та довжини міжпікових інтервалів у лабораторних тварин.

В подальшому піщанки були розподілені на три групи. В групі А було проведено моделювання СНП судинного генезу шляхом лігування вертебральних артерій. Група В складала sham-operated тварин, яким був проведений доступ до судин без їх лігування, з наступним ушиванням рани. Піщанкам групи С не проводилося жодне оперативне втручання.

Хірургічний доступ до вертебральних артерій Монгольської піщанки є досить складним і має виконуватися в певній чіткій послідовності. Спочатку за рахунок розшарування підшкірно-жирової тканини та м'язів нами був проведений доступ до трахеї лабораторної тварини. Другим етапом було проведено виділення сонних артерій з обох сторін. В подальшому поступово розшаровуючи тканини ми відпрепарували місце відгалуження сонної артерії від підключичної. Саме це місце слугувало за орієнтир для виділення базальної артерії від якої відходить вертебральна артерія, котра кровопостачає структури внутрішнього вуха Монгольської піщанки. З метою фіксації під місце відгалуження вищевказаної судини ми підводили шовкові лігатури. Ця маніпуляція дозволяє в подальшому майже одночасно накладати мікрокліпси на обидві артерії.

В нашій експериментальній роботі ми модифікували існуючу методику лігування вертебральних судин (Guo Kiyofumi, 2013). На відміну від цього способу наш метод передбачає не часткове, а повне лігування, яка виконувалось шляхом перетискування обох вертебральних артерій за допомогою атравматичних мікросудинних затискачів (vascular microclips), розміром 6x1мм, протягом 15 хвилин з наступним їх зняттям та відновленням кровообігу. Накладання мікрокліпс проводилося за допомогою судинного затискача типу «Москіт» під контролем мікроскопа, час фіксували за допомогою звичайного секундоміру.

Згідно даних літератури, обраного проміжку часу (15 хвилин) достатньо для виникнення ішемічних змін у внутрішньому вусі, не впливаючи на кровопостачання мозкових структур піщанки (Sl. Redmond, M.D. Atlas et al., 2010; M. Taniguchi, N. Nakuba et al., 2002). Під час моделювання експериментальної СНП судинного генезу після проведення хірургічного втручання загинуло 5 тварин, котрі в подальшому не увійшли в розподілення на групи та в статистичну обробку отриманих результатів. Загибель піщанок ми пов'язуємо з наступними причинами:

ускладнення при проведенні доступу до вертебральних артерій, чи не перенесення твариною дії наркотичних речовин під час медикаментозного сну. Післяопераційну рану обробляли порошком стрептоциду та зашивали поліамідним шовним матеріалом.

Після відтворення експериментальної моделі сенсоневральної приглухуватості реєстрація ПСОАЕ та КСВП проводилась на п'яту та десятю добу. Згідно даних літератури, саме починаючи з 5 доби в структурах внутрішнього вуха відбуваються зміни, котрі можна візуалізувати за допомогою морфологічного дослідження, яке було проведено в рамках нашого експерименту (Н.А. Thomas, Р.Н. Jeffrey, 2013; М. Taniguchi, N. Nakuba et al., 2002).

Результати ПСОАЕ ми оцінювали по наявності чи відсутності відповіді клітин спірального органу дослідної тварини на середніх чи високих частотах. На графіку (рис. 2) зображено динаміку змін показань ПСОАЕ дослідних тварин з групи А на 5 та 10 добу експерименту.

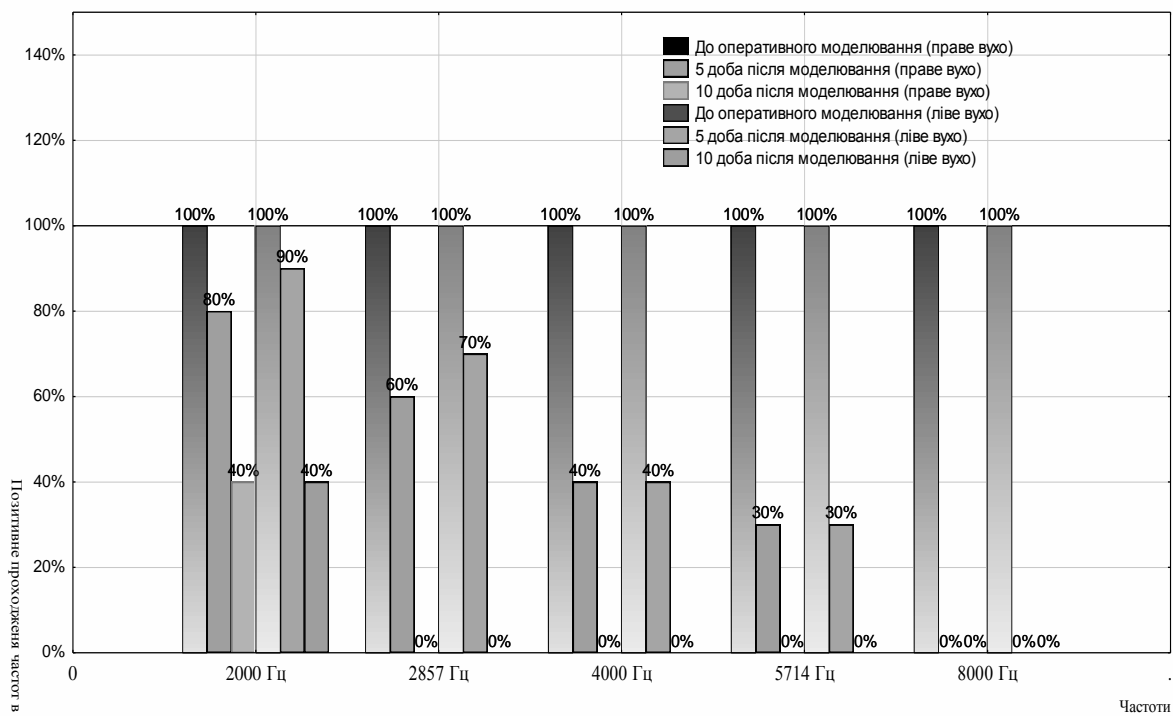


Рис. 2. На графіку зображено динаміку змін показників ПСОАЕ у дослідних тварин з групи А на 5 та 10 добу після лігування вертебральних артерій

Згідно отриманих результатів ПСОАЕ, у піщанок з групи А спостерігалось поступове зниження відповіді волоскових клітин спірального органу починаючи з високих (4000 Гц, 5714 Гц, 8000 Гц) частот на 5 добу та закінчуючи середніми (2000 Гц, 2857 Гц) частотами на 10 добу експерименту, поза як, у тварин з дослідних груп В та С зміни даних реєстрації ПСОАЕ були відсутні.

Зміни в показниках КСВП на 5 добу проявлялися у статистично достовірному збільшенні латентності першого піку з $1,65 \pm 0,08$ мс до $2,12 \pm 0,02$ мс ($p \leq 0,01$) та третього піку з $3,08 \pm 0,05$ мс до $3,67 \pm 0,05$ мс ($p \leq 0,05$), у порівнянні з даними, отриманими у дослідних піщанок до початку експерименту і визначеними, як контрольні.

На 10 добу в групі А було зареєстровано статистично достовірне подовження латентності піків один (I) з $1,65 \pm 0,08$ мс до $2,41 \pm 0,03$ мс ($p \leq 0,001$), три (III) з $3,08 \pm 0,05$ мс до $4,42 \pm 0,03$ мс ($p \leq 0,01$), п'ять (V) з $4,42 \pm 0,08$ мс до $5,81 \pm 0,04$ мс ($p \leq 0,05$) та тривалості міжпікового інтервалу I – III з $1,43 \pm 0,07$ мс до $2,0 \pm 0,01$ мс ($p \leq 0,05$) (табл. 2).

Показники КСВП Монгольських піщанок з інших експериментальних груп не мали достовірної різниці з результатами отриманими нами до початку експерименту.

Отримані показники дали можливість зробити попередні висновки, що зареєстровані нами зміни в результатах ПСОАЕ та КСВП об'єктивно підтверджують порушення слуху у дослідних піщанок після моделювання гострої СНП судинного генеза.

Таблиця 2

Середні значення отриманих результатів КСВП у лабораторних тварин з групи А на 5 та 10 добу дослідження

Тварини з групи А	Латентності (стимул=80 дБ)				
	I (мс)	III (мс)	V (мс)	I-III (мс)	III-V (мс)
Результати до початку експерименту	$1,65 \pm 0,08$	$3,08 \pm 0,05$	$4,42 \pm 0,08$	$1,43 \pm 0,07$	$1,34 \pm 0,06$
Результати на 5 добу експерименту	$2,12 \pm 0,02^{**}$	$3,67 \pm 0,05^*$	$5,07 \pm 0,05^*$	$1,55 \pm 0,04$	$1,40 \pm 0,03$
Результати на 10 добу експерименту	$2,41 \pm 0,03^{***}$	$4,42 \pm 0,03^{**}$	$5,81 \pm 0,04^{**}$	$2,0 \pm 0,01^*$	$1,39 \pm 0,02$

Примітка. * – $p \leq 0,05$, ** – $p \leq 0,01$, *** – $p \leq 0,001$ – різниця відносно першої групи (результати до початку експерименту) за Mann-Whitney U-test.

У своїй роботі під час підготовки до проведення патоморфологічних досліджень ми використали метод перфузійної фіксації. Суть методу полягає у прижиттєвому інтракардіальному введенні 4 % розчину параформальдегіду (піщанка знаходиться в медикаментозному сні), який фіксує зміни в структурах досліджуваного органу, що відбулися внаслідок саме експериментального моделювання СНП, а не виникли внаслідок незворотних процесів спричинених постмортальною гіпоксією.

Під час проведення патоморфологічного дослідження ми оцінювали зміни в судинній смужці, спіральному органі та структурі спірального ганглію у дослідних тварин на 5-й та 10-й день після лігування веретевральних артерій.

На 5 добу дослідження мікросудини судинної смужки завитки виявляли ознаки гострого порушення гемоциркуляції, з наявністю вогнищевих екстравазатів. В судинних стінках візуалізувались ознаки мукоїдного та фібриноїдного набряку з вираженими некробіотичними змінами ендотелію. Сполучнотканинний компонент виявляв морфологічні ознаки дезорганізації волокон, відмічалась вогнищева інфільтрація, переважно за рахунок мононуклеарів. Зміни на 10-у добу проявилися менш вираженими ознаками порушення гемоциркуляції, а саме зменшенням ознак набряку, відсутністю позасудинних крововиливів. В досліджуваній структурі

переважав вогнищевий фібрилогенез з локалізацією в глибоких відділах судинної смужки, в стінках мікросудин, периваскулярних просторах. Ендотеліоцити мали ознаки вираженої дистрофії, з дрібними вогнищами некротично змінених клітин.

Зміни спірального органу дослідних тварин на 5 добу носили переважно запальний характер, що проявлялося у порушенні рядності внутрішніх і зовнішніх волоскових клітин з ознаками каріопікнозу та каріорексису, частина клітин була представлена апоптотичними тільцями з залишками ядра та органел в цитоплазмі. Також виявлено ознаки вираженого фібриноїдного набряку з розщепленням базиллярної мембрани. На 10-у добу волоскові клітини виявляли глибокі дистрофічні та некротичні зміни з втратою ядер, вакуолізацією цитоплазми, також відмічені поширені ділянки відсутності епітелію з оголенням базиллярної мембрани. Структура волоскових клітин носила мозаїчний характер патологічних змін, тобто наявні клітини, як з початковими, так і з вираженими пікнотичними змінами.

Дослідження спірального ганглію лабораторних тварин на 5 добу виявило ознаки гострого порушення гемоциркуляції, різко виражений периваскулярний та перицелюлярний набряк. Частина нейронів мала слабо виражені ознаки дистрофічних та некротичних змін, що проявлялися вакуолізацією та глибокоутворенням цитоплазми, порушенням цілісності плазмолем, явищами каріопікнозу, каріорексису та літичними змінами ядра. При патоморфологічному дослідженні спірального ганглію на 10-у добу відмічено нерівномірне кровонаповнення судин, виявлено виражений периваскулярний та перицелюлярний набряк, формування гліальних рубців на тлі загиблих нейронів. Більшість нейронів з вираженими дистрофічними змінами різного ступеня: значно збільшені в розмірах, в набухлому стані, ядра диференціюються погано с явищами каріорексису, у вигляді «таючих» нейронів та клітин-«тіней». Відмічені значні за площею вогнища некрозів з явищами каріолізису та нейроцитолізису.

Результати морфологічного дослідження показали, що протягом перших п'яти днів у структурах внутрішнього вуха переважають гострі запальні реакції, тоді як на десятю добу зміни в дослідних структурах носять дистрофічний, а іноді навіть некротичний характер.

На другому етапі нашого дослідження було задіяно 40 Монгольських піщанок зі змодельованою гострою СНП судинного генезу. На 5 день після лігування вертебральних артерій дослідні тварини були розподілені на 3 групи:

Група I – налічувала 15 тварин, яким було проведено лікування за допомогою інтраперитонеального введення розчину дексаметазону та фізіологічного розчину 0,9 %.

Група II – включала 15 тварин, яким вводився інтраперитонеально дексаметазон та препарат з групи антиоксидантів (бурштинова кислота).

Група III – складала контрольну групу з 10 тварин, яким вводився інтраперитонеально фізіологічний розчин.

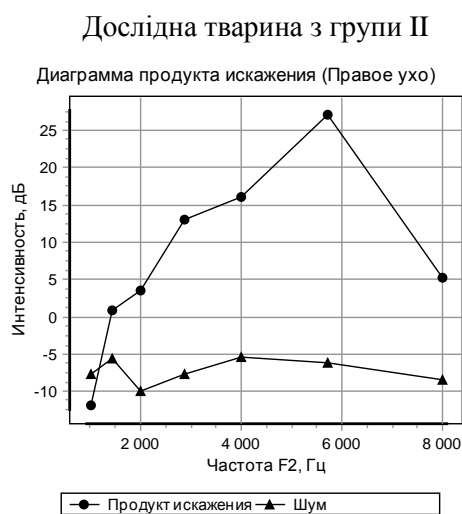
Введення препаратів, з метою лікування індукованої СНП, проводилося протягом 10 днів. У якості медикаментозної терапії використовувались препарати з групи глюкокортикостероїдів – дексаметазон та антиоксидантів – бурштинова кислота, для контролю вводився розчин 0,9 % NaCl. Кожна доза препарату вводилася окремо в інсуліновому шприці (по 2 уколи кожен день). Розрахунок дози

препаратів проводився згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу та беручи до уваги середню вагу Монгольської піщанки (*Meriones unguiculatus*). Згідно проведених розрахунків препарат з групи глюкокортикостероїдів вводили у кількості 0,005 мл на 1 г ваги піщанки, що при середній вазі експериментальної тварини у 80 г становило 0,4 мл. Доза препарату з групи антиоксидантів, згідно наших розрахунків, становила 0,0125 мл на 1 г ваги експериментальної тварини, що при середній вазі у 80 г становило 1 мл. Терапія проводилася без попередньої седації тварин, препарати вводилися інтраперитонеально.

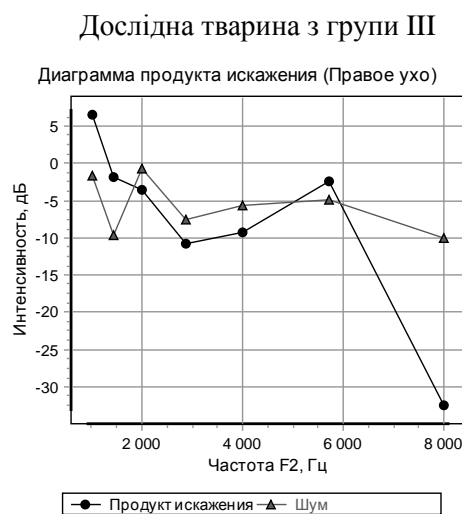
Оцінка ефективності лікування проводилася за допомогою методів об'єктивної оцінки слухової функції (ПСОАЕ, КСВП) та патоморфологічних досліджень.

Зареєстровані нами результати ПСОАЕ на 10 добу медикаментозного лікування засвідчили про об'єктивне покращення відповіді волоскових клітин внутрішнього вуха у дослідних тварин з групи I, яким вводився препарат з групи глюкокортикостероїдів та групи II, яким вводився дексаметазон та препарат з групи антиоксидантів (бурштинова кислота), у порівнянні з контролем.

Згідно отриманих результатів у 11 (73 %) піщанок з групи I та у 13 (87 %) тварин з групи II була зареєстрована відповідь клітин спірального органу на середніх (2000 Гц, 2857 Гц) та високих частотах (4000 Гц, 5714 Гц, 8000 Гц), тоді як у контрольної групи зміни в показниках були відсутні (рис. 3).



F2, Гц	F1, дБ	F2, дБ	ПИ, дБ	Шум, дБ	С/ш, дБ	ОАЭ
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
2000	64,7	55,1	-3,49	-0,70	-2,8	✗
2857	64,6	55,4	-10,70	-7,52	-3,2	✗
4000	65,3	55,3	-9,35	-5,71	-3,6	✗
5714	64,8	54,5	-2,40	-4,88	2,5	✗
8000	67,5	52,4	-32,51	-10,00	-22,5	✗

Рис. 3. Приклад результатів ПСОАЕ дослідних тварин з II та III експериментальних груп. У піщанки з II групи після проведеного лікування наявна відповідь слухового аналізатора на середніх та високих частотах, що свідчить про нормальне функціонування спірального органу

Слід відмітити, що у решти дослідних тварин з перших двох експериментальних груп (I група – 27 %; II група – 13 %) також відмічалась позитивна динаміка у результатах ПСОАЕ після проведеного лікування, котра проявилася у зареєстрованій відповіді структур внутрішнього вуха на середніх частотах, тоді як на високих позитивних змін виявлено не було.

Згідно отриманих нами даних КСВП на 10-й день у 11 щанок з групи I було зафіксовано статистично достовірне зменшення латентності піку один (I) з $2,12 \pm 0,02$ мс до $1,73 \pm 0,05$ мс ($p \leq 0,01$), три (III) з $3,67 \pm 0,05$ мс до $3,24 \pm 0,06$ мс ($p \leq 0,05$) та п'ять (V) з $5,07 \pm 0,05$ мс до $4,62 \pm 0,08$ мс ($p \leq 0,05$) (табл. 3), що свідчить про позитивний ефект препарату з групи глюкокортикостероїдів в лікування сенсоневральних розладів судинного генезу. У 4 лабораторних тварин з тієї ж групи прослідковувалась тенденція до зменшення латентності піків, але повернення їх до нормальних значень зафіксовано не було.

Таблиця 3

Середні значення отриманих результатів КСВП дослідних тварин всіх трьох експериментальних груп на 10 добу медикаментозного лікування

Групи тварин	Латентності (стимул=80 дБ)				
	I (мс)	III (мс)	V (мс)	I–III (мс)	III–V (мс)
Результати на 5 добу експерименту до початку лікування	$2,12 \pm 0,02$	$3,67 \pm 0,05$	$5,07 \pm 0,05$	$1,55 \pm 0,04$	$1,40 \pm 0,03$
Група I (введення дексаметазону)	$1,73 \pm 0,05^{**}$	$3,24 \pm 0,06^*$	$4,62 \pm 0,08^*$	$1,51 \pm 0,07$	$1,38 \pm 0,06$
Група II (введення дексаметазону та бурштинової кислоти)	$1,69 \pm 0,02^{**}$	$3,17 \pm 0,05^*$	$4,57 \pm 0,05^*$	$1,48 \pm 0,04$	$1,40 \pm 0,03$
Група III (введення фізіологічного розчину)	$2,51 \pm 0,02^{**}$	$4,63 \pm 0,08^{**}$	$6,02 \pm 0,06^*$	$2,12 \pm 0,05^*$	$1,37 \pm 0,06$

Примітка. * – $p \leq 0,05$, ** – $p \leq 0,01$, *** – $p \leq 0,001$ – різниця відносно першої групи (результати до початку лікування) за Mann-Whitney U-test.

У 14 дослідних тварин з групи II позитивні зміни в результатах КСВП проявилися наступним чином: зменшення латентності піку один (I) з $2,12 \pm 0,02$ мс до $1,69 \pm 0,02$ мс ($p \leq 0,01$), три (III) з $3,67 \pm 0,05$ мс до $3,17 \pm 0,05$ мс ($p \leq 0,05$), п'ять (V) з $5,07 \pm 0,05$ мс до $4,57 \pm 0,05$ мс ($p \leq 0,05$) та довжини міжпікового інтервалу I–III з $1,55 \pm 0,04$ мс до $1,48 \pm 0,04$ мс (табл. 3) у порівнянні з даними, отриманими до початку медикаментозної терапії. У однієї тварини з даної експериментальної групи зміни в показниках КСВП були відсутні.

У щанок з експериментальної групи III зміни в показниках КСВП на фоні введення фізіологічного розчину мали негативну динаміку, а саме: статистично

достовірне подовження латентності піків один (I) з $2,12 \pm 0,02$ мс до $2,51 \pm 0,02$ мс ($p \leq 0,01$), три (III) з $3,67 \pm 0,05$ мс до $4,63 \pm 0,08$ мс ($p \leq 0,01$), п'ять (V) з $5,07 \pm 0,05$ мс до $6,02 \pm 0,06$ мс ($p \leq 0,05$) та довжини міжпікового інтервалу I–III з $1,55 \pm 0,04$ мс до $2,12 \pm 0,05$ мс ($p \leq 0,05$) (табл. 3), що підтверджує розвиток гострої СНП судинного генезу у дослідних тварин цієї групи.

Згідно отриманих даних об'єктивного обстеження слухової функції лабораторних піщанок ми зробили попередні висновки, що лікування гострої СНП судинного генезу за допомогою комбінації препаратів з групи антиоксидантів (бурштинова кислота) та глюкокортикостероїдів (дексаметазон) дає кращі результати, порівняно з введенням тільки дексаметазону, чи контрольною групою (введення фізіологічного розчину).

В подальшому експериментальні тварини були відібрані для проведення патоморфологічного дослідження, в ході якого ми оцінювали зміни в судинній смужці, спіральному органі та структурі спірального ганглію дослідних піщанок у першій та другій групах на 10-у добу медикаментозної терапії.

У тварин з групи I мікросудини судинної смужки були без ознак порушення гемоциркуляції крові, відмічена майже повна відсутність ознак набряку, в незначній частини судин відмічається дрібновогнищеві дистрофічні зміни ендотелію. Вогнищева запальна інфільтрація – відсутня. У піщанок з групи II мікросудини судинної смужки без ознак порушення гемоциркуляції, ознаки порушення проникності судинної стінки, периваскулярні набряки відсутні. Ендотелій мікросудин рівний, некротичні зміни відсутні. Відмічається значна кількість дрібних тонкостінних судин з широким просвітом, що є результатом неоангіогенезу та розкриттям резервних мікросудин. У лабораторних тварин з групи III при дослідженні виявляється виражене склерозування всієї товщі судинної смужки з ознаками гіалінозу, судини з ознаками запусіння, стінки значно потовщені, шари стінки не диференціюються за рахунок склерозу. Ендотелій на значному протязі відсутній з ознаками дистрофії.

В тканинах спірального органу дослідних тварин з групи I зберігаються вогнищеві дистрофічні та деструктивні зміни волоскових та підтримуючих клітин. Базилярна мембрана виявляє окремі ділянки гіалінозу, відмічається посилення репаративних процесів. У тварин з групи II волоскові клітини збережені, в поодиноких клітинах відмічаються ознаки вакуольної дистрофії. Ядра більшості волоскових клітин містять рівномірно розподілений хроматин, в цитоплазмі виявляються дрібні еозинофільні глибки, що є свідченням нормалізації білковосинтетичних процесів. У піщанок групи III структура волоскових клітин мозаїчна: зустрічаються клітини зі збільшеним набряклим ядром, в деяких клітинах ядра з глибоким розпадом хроматину, зустрічаються апоптозні тільця. Відмічаються ділянки базилярної мембрани з відсутністю або некротично зміненими відшарованими волосковими клітинами.

При дослідженні спірального ганглію у піщанок з групи I зміни проявляються у вигляді зменшення периваскулярного та перицелюлярного набряку, зменшення розростання сполучної тканини, хоча подекуди зберігаються дрібні ділянки склерозування нейроглії. У значній кількості гліальних нейронів також зберігаються

дистрофічні зміни з конденсацією хроматину, незначна кількість нейронів в стадії нейролізу та формування гліального рубця. У дослідних тварин з групи II зміни спірального ганглію завитки мінімальні на тлі дрібних вогнищ гліальної реакції, повністю відсутні ділянки некрозу, ознаки периваскулярного та перицелюлярного набряку не виражені, нейролема чітка, хроматин нейронів рівномірно розпорошений, лише подекуди зустрічаються деякі нейрони з дистрофічними гіперхромними ядрами. У Монгольських піщанок з групи III відмічене нерівномірне кровонаповнення судин мікроциркуляторного русла, помірний периваскулярний та перицелюлярний набряк, ділянки деструктивного набряку, відмічаються некротичні та поширені склеротичні зміни нейроглії. Кількість нейронів значно зменшена, більшість з ознаками каріолізу та нейроцитолізу, вираженими дистрофічними змінами.

Результати патоморфологічного дослідження підтвердили позитивний вплив в якості протекторного засобу застосування дексаметазону та бурштинової кислоти на структури завитки (судинну смужку, волоскові клітини, спіральний ганглій) при змодельованій СНП судинного генезу, а саме корекцію гемодинамічних порушень, зменшення проявів деструкції колагенових волокон, інгібіцію фібропластичних реакцій, відновлення структури волоскових клітин та нейронів спірального ганглію.

Проведені дослідження та отримані результати дають нам підстави вважати, що поєднання препаратів з групи антиоксидантів (бурштинова кислота) та групи глюкокортикостероїдів (дексаметазон) є ефективним в лікуванні експериментальної гострої СНП судинного генезу, а створена модель захворювання є зручною та адекватною для опрацювання та оптимізації нових схем лікування цієї патології.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування і нове вирішення актуального наукового завдання оториноларингології: модифіковано спосіб лігування вертебральних артерій дослідних тварин (Монгольські піщанки), який викликає розвиток патологічних змін в структурах слухового аналізатора характерних для гострої сенсоневральної приглухуватості судинного генезу, що доведено даними електрофізіологічних та морфологічних досліджень. Розроблена експериментальна модель гострої сенсоневральної приглухуватості може бути використана для визначення клінічної ефективності медикаментозних препаратів різного механізму дії з метою оптимізації схем лікування слухових розладів судинного генезу.

1. Розвиток гострої сенсоневральної приглухуватості судинного генезу у експериментальних тварин з використанням модифікованої нами моделі підтверджено результатами об'єктивного дослідження слуху (отоакустична емісія на частоті продуктів спотворення та коротколатентні слухові викликані потенціали) проведеного на 5 та 10 добу експерименту.

2. Показано зміни у периферичному відділі слухового аналізатора при запропонованій моделі гострої сенсоневральної приглухуватості судинного генезу,

так результати отоакустичної емісії у Монгольських піщанок на 5 добу продемонстрували відсутність відповіді клітин спірального органу на високих частотах (4000 Гц, 5714 Гц, 8000 Гц); на 10 добу реєстрація показників засвідчила відсутність відповіді як на високих (4000 Гц, 5714 Гц, 8000 Гц), так і на середніх частотах (2000 Гц, 2857 Гц).

3. Визначені зміни у центральному відділі слухового аналізатора при запропонованій моделі гострої сенсоневральної приглухуватості судинного генезу, так за показниками коротколатентних слухових викликаних потенціалів наявність гострих сенсоневральних порушень у лабораторних тварин була підтверджена такими даними: на п'ятий день експерименту в порівнянні з нормою відмічалось збільшенням латентності піку I з $1,65 \pm 0,08$ мс до $2,12 \pm 0,02$ мс ($p \leq 0,01$) та піку III з $3,08 \pm 0,05$ мс до $3,67 \pm 0,05$ мс ($p \leq 0,05$); на десятий день зміни були наступними: подовження латентності піку I з $1,65 \pm 0,08$ мс до $2,41 \pm 0,03$ мс ($p \leq 0,001$), піку III з $3,08 \pm 0,05$ мс до $4,42 \pm 0,03$ мс ($p \leq 0,01$) та піку V з $4,42 \pm 0,08$ мс до $5,81 \pm 0,04$ мс ($p \leq 0,05$), а також міжпікового інтервалу I–III з $1,43 \pm 0,07$ мс до $2,0 \pm 0,01$ мс ($p \leq 0,05$).

4. Патоморфологічні зміни структур слухового аналізатора (судинна смужка, спіральний орган, спіральний ганглії) у тварин з індукованою гострою сенсоневральною приглухуватістю судинного генезу на п'яту добу спостереження проявлялися ознаками запальних процесів з порушенням гемоциркуляції в судинах мікроциркуляторного русла, наявністю вогнищевих екстравазатів, різко вираженому периваскулярному та перицелюлярному набряку, тоді як на десяту добу зміни вже мали переважно дистрофічний та склеротичний характер.

5. Застосування препаратів з групи глюкокортикостероїдів та групи антиоксидантів при лікуванні експериментальної сенсоневральної приглухуватості судинного генезу продемонструвало їх позитивний вплив на перебіг цієї патології у лабораторних тварин, що доведено даними об'єктивної аудіометрії та результатами патоморфологічних досліджень.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Експериментальна модель гострої СНП судинного генезу може бути отримана шляхом двобічного лігування вертебральних артерій за допомогою мікросудинних затискачів у Монгольських піщанок протягом 15 хвилин.

2. Метод перфузійної фіксації може використовуватися для реєстрації та подальшої оцінки прижиттєвих морфологічних змін в структурах внутрішнього вуха, що відбулися внаслідок експериментального моделювання СНП судинного генезу.

3. Створена модель гострої СНП судинного генезу може бути використана для оцінки ефективності застосування лікарських препаратів в експерименті для подальшої оптимізації медикаментозної допомоги пацієнтів з цією патологією.

4. Проведені нами експериментальні дослідження свідчать, що лікування гострої СНП доречно розпочинати протягом перших 5 днів, доки зміни в тканинах внутрішнього вуха носять переважно запальний характер, оскільки на 10-й день вони характеризуються чіткими дистрофічними та склеротичними ознаками.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Міжнародні наукометричні бази та іноземні видання:

1. Науменко О. М. Співвідношення змін слухової та вестибулярної функції в умовах змодельованої сенсоневральної приглухуватості / О. М. Науменко, Ю. В. Деева, О. В. Васильєв // Світ медицини та біології. – 2016. – № 2. – С. 137–140. *(Дисертантом проведена експериментальна частина роботи, збір матеріалу, статистична обробка матеріалу, оформлення статті до друку).*

2. Моделирование острого поражения спирального органа сосудистого генеза / А. Н. Науменко, А. В. Васильев, Ю. В. Деева, И. Я. Небор // Проблемы здоровья и экологии. – Республика Беларусь, Гомель, 2017. – № 1 (51). – С. 74–76. *(Дисертантом проведена експериментальна частина роботи, оформлення статті до друку).*

3. Дослідження патоморфологічних змін в структурі спірального органа в умовах експериментальної сенсоневральної приглухуватості судинного генезу / О. М. Науменко, Ю. В. Деева, О. В. Васильєв, І. Я. Небор // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2017. – № 1. – С. 252–255. *(Дисертантом проведено збір морфологічного матеріалу, обробка та узагальнення отриманих результатів, оформлення статті до друку).*

4. Деева Ю. В. Використання методу коротколатентних викликаних потенціалів в діагностиці експериментальної приглухуватості судинного генезу / Ю. В. Деева, О. В. Васильєв, І. Я. Небор // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2017. – № 2. – С. 27–31. *(Дисертантом проведена експериментальна частина роботи, збір матеріалу, статистична обробка матеріалу, оформлення статті до друку).*

Фахові видання:

5. Деева Ю. В. Дослідження стану слухового аналізатора у тварин в умовах експериментальної сенсоневральної приглухуватості / Ю. В. Деева, О. В. Васильєв // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2017. – № 4. – С. 34–39. *(Дисертантом проведена експериментальна частина роботи, обробка та узагальнення отриманих результатів, оформлення статті до друку).*

6. Оптимізація лікувальної тактики в умовах експериментальної сенсоневральної приглухуватості судинного генезу / О. М. Науменко, Ю. В. Деева, О. В. Васильєв, І. Я. Небор // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2017. – № 3. – С. 47–51. *(Дисертантом проведена експериментальна частина роботи, обробка та узагальнення отриманих результатів, оформлення статті до друку).*

Тези:

7. Dieieva J. BPOAE data in experimental ischemic model of AHL / Julia Dieieva, Aleksandr Vasiliev // The 3rd Polish Lithuanian ENT Congress, (Augustow, Poland, September 24–26, 2015) : Programme and Abstract Book. – Augustow, 2015. – P. 76. *(Дисертантом проведена експериментальна частина роботи, обробка та узагальнення отриманих результатів, підготовка тез).*

8. Патоморфологічні зміни внутрішнього вуха у тварин в умовах моделювання сенсоневральної приглухуватості судинного генезу : матеріали конф.

Укр. наук. мед. товариства оториноларингологів, (Запоріжжя, 15–16 трав. 2017 р.) / О. М. Науменко, Ю. В. Деєва., О. В. Васильєв, І. Я. Небор // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2017. – Спецвип., № 3-с. – С. 79. (*Дисертантом самостійно проведено забір морфологічного матеріалу, обробка та узагальнення отриманих результатів, підготовка та оформлення тез, виступ на конференції*).

АНОТАЦІЯ

Васильєв О. В. Оптимізація лікувальної тактики при сенсоневральній приглухуватості судинного генезу шляхом вивчення її розвитку в експерименті. – Рукопис.

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, 2018.

Дисертаційна робота присвячена розробці експериментальної моделі сенсоневральної приглухуватості судинного генезу та вивченню дії деяких лікувальних засобів на структури слухового аналізатора дослідних тварин.

Експериментальна модель гострої СНП судинного генезу була відтворена шляхом лігування вертебральних артерій у Монгольських піщанок та підтверджена за допомогою методів об'єктивної аудіометрії: отоакустична емісія на частоті продуктів спотворення (ПСОАЕ) та коротколатентні слухові викликані потенціали (КСВП). У піщанок зі змодельованою СНП результати отоакустичної емісії на 5 добу продемонстрували відсутності відповіді клітин спірального органу на високих частотах (4000 Гц, 5714 Гц, 8000 Гц); на 10 добу реєстрація показників засвідчила відсутність відповіді як на високих (4000 Гц, 5714 Гц, 8000 Гц), так і на середніх частотах (2000 Гц, 2857 Гц). За показниками коротколатентних слухових викликаних потенціалів наявність гострої СНП у дослідних тварин була підтверджена такими даними: на п'ятий день експерименту в порівнянні з нормою відмічалось збільшенням латентності піку I з $1,65 \pm 0,08$ мс до $2,12 \pm 0,02$ мс ($p \leq 0,01$) та піку III з $3,08 \pm 0,05$ мс до $3,67 \pm 0,05$ мс ($p \leq 0,05$); на десятий день зміни були наступними: подовження латентності піку I з $1,65 \pm 0,08$ мс до $2,41 \pm 0,03$ мс ($p \leq 0,001$), піку III з $3,08 \pm 0,05$ мс до $4,42 \pm 0,03$ мс ($p \leq 0,01$) та піку V з $4,42 \pm 0,08$ мс до $5,81 \pm 0,04$ мс ($p \leq 0,05$), а також міжпікового інтервалу I–III з $1,43 \pm 0,07$ мс до $2,0 \pm 0,01$ мс ($p \leq 0,05$). При підготовці до проведення патоморфологічних досліджень нами була використана вдосконалена методика виділення спірального органу піщанок, яка дозволила зберегти прижиттєві зміни в структурах внутрішнього вуха. Під час проведення морфологічних досліджень ми оцінювали зміни в судинній смужці, спіральному органі та структурі спірального ганглію у лабораторних тварин на 5й та 10й день після лігування вертебральних артерій. Отримані результати показали, що протягом перших п'яти діб у структурах внутрішнього вуха переважають гострі запальні реакції, тоді як на десяту добу зміни в дослідних структурах носять дистрофічний, а іноді некротичний характер.

Визначено позитивний вплив препаратів з групи глюкокортикостероїдів (дексаметазон) та антиоксидантів (бурштинова кислота) на стан слухової функції і

структур внутрішнього вуха у дослідних піщанок, що дозволило продемонструвати придатність запропонованої моделі для оцінки ефективності впливу певних препаратів на структури внутрішнього вуха з метою оптимізації лікування слухових розладів.

Практичне значення дисертаційної роботи – проведені електрофізіологічні та патоморфологічні дослідження структур слухового аналізатора дослідних тварин свідчать, що лікування гострої СНП бажано розпочинати протягом перших 5 днів з моменту виникнення, доки зміни в тканинах внутрішнього вуха носять переважно запальний характер, оскільки на 10-й день вони вже характеризуються чіткими дистрофічними та склеротичними ознаками.

Ключові слова: СНП судинного генезу, експериментальна модель СНП, лікування вертебральних артерій.

АННОТАЦІЯ

Васильев А. В. Оптимизация лечебной тактики при сенсоневральной тугоухости сосудистого генеза путем изучения её развития в эксперименте. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.19 – оториноларингология. – ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А. С. Коломийченко НАМН Украины». – Киев, 2018.

Диссертационная работа посвящена разработке экспериментальной модели сенсоневральной тугоухости сосудистого генеза и изучению действия некоторых лекарственных средств на структуры слухового анализатора лабораторных животных.

Экспериментальная модель острой СНТ сосудистого генеза была воссоздана путем лигирования вертебральных артерий у Монгольских песчанок (*Meriones unguiculatus*) и изучена с помощью отоакустической эмиссии на частоте продуктов искажения (ПСОАЕ) и коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП). У песчанок со смоделированной СНТ результаты ПСОАЕ на 5 сутки продемонстрировали отсутствию ответа волосковых клеток на высоких частотах (4000 Гц, 5714 Гц, 8000 Гц); на 10 сутки – отсутствие ответа как на высоких (4000 Гц, 5714 Гц, 8000 Гц), так и на средних частотах (2000 Гц, 2857 Гц). По показателям КСВП на пятый день отмечалось увеличением латентности пика I с $1,65 \pm 0,08$ мс до $2,12 \pm 0,02$ мс ($p \leq 0,01$) и пика III с $3,08 \pm 0,05$ мс до $3,67 \pm 0,05$ мс ($p \leq 0,05$); на десятый день изменения были следующими: удлинение латентности пика I с $1,65 \pm 0,08$ мс до $2,41 \pm 0,03$ мс ($p \leq 0,001$), пика III с $3,08 \pm 0,05$ мс до $4,42 \pm 0,03$ мс ($p \leq 0,01$) и пика V с $4,42 \pm 0,08$ мс до $5,81 \pm 0,04$ мс ($p \leq 0,05$), а также межпикового интервала I–III с $1,43 \pm 0,07$ мс до $2,0 \pm 0,01$ мс ($p \leq 0,05$).

Во время проведения морфологических исследований на 5-й и 10-й день полученные результаты показали, что в течение первых пяти суток в структурах внутреннего уха преобладают острые воспалительные реакции, тогда как на десятые сутки изменения в исследуемых структурах уже носят дистрофический, а иногда и некротический характер. Проведенные нами исследования подтвердили

положительное влияние препаратов из группы глюкокортикостероидов (дексаметазон) и антиоксидантов (янтарная кислота) на состояние слуховой функции и структур внутреннего уха.

Практическое значение диссертационной работы – проведенные исследования свидетельствуют, что лечение острой СНТ оптимально начинать в течение первых 5 дней, пока изменения в тканях внутреннего уха носят преимущественно воспалительный характер, поскольку на 10й день они характеризуются четкими дистрофическими и склеротическими признакам.

Ключевые слова: СНТ сосудистого генеза, экспериментальная модель СНТ, лигирование вертебральных артерий.

SUMMARY

Vasiliev O. V. Optimization of therapeutic tactics with sensory neural impairment of vascular genesis by studying its development in the experiment. – The manuscript.

Thesis for a candidate degree in medical sciences in specialty 14.01.19 – Otorhinolaryngology. – SI «O. S. Kolomyichenko Institute of Otolaryngology of National Academy of Medical Science of Ukraine». – Kyiv, 2018.

Thesis are devoted to the development of the experimental model of sensorineural hearing loss (SNHL) of the vascular origin and investigation of therapeutic agents effects on a structures of the auditory analyzer in experimental animals.

The experimental model of sudden SNHL of the vascular genesis was reconstructed by ligation of vertebral arteries in Mongolian gerbil and investigated by using distortion product optoacoustic emission (DPOAE) and brainstem auditory evoked potentials (BAEP). The DPOAE for 5 days showed a low response of the spiral organ cells at high frequencies (4000Hz, 5714 Hz, 8000 Hz). For 10 days there was low response at high and medium frequencies (2000H z, 2857 Hz, 4000 Hz, 5714 Hz, 8000 Hz). According to BAEPs on the fifth day compare to the norm, there was an increase in the latency of peak I from $1,65\pm 0,08$ ms to $2,12\pm 0,02$ ms ($p\leq 0,01$) and peak III from $3,08\pm 0,05$ ms to $3,67\pm 0,05$ ms ($p\leq 0,05$); on the tenth day the changes were as follows: lengthening the latency of the peak I from $1,65\pm 0,08$ ms to $2,41\pm 0,03$ ms ($p\leq 0,001$), peak III from $3,08\pm 0,05$ ms to $4,42\pm 0,03$ ms ($p\leq 0,01$) and peak V from $4,42\pm 0,08$ ms to $5,81\pm 0,04$ ms ($p\leq 0,05$), as well as the intermediate interval I–III with $1,43\pm 0,07$ ms to $2,0\pm 0,01$ ms ($p\leq 0,05$). Morphological results on the first 5 days showed prevailing acute inflammatory reactions in the inner ear, while on the 10th day changes were more dystrophic, and sometime necrotics. The positive influence of medicines from the group of glucocorticosteroids and antioxidants on the auditory function and internal ear structures in gerbils were determined.

The practical significance of the thesis that the treatment of sudden SNHL should begin within the first 5 days, until changes in the tissues of the inner ear are mainly inflammatory, since on the 10th day they are characterized by distinct dystrophic and sclerotic features.

Key words: SNHL of vascular genesis, experimental model of SNHL, vertebral artery ligation.

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ І ПОЗНАЧЕНЬ

- СНП – сенсоневральна приглухуватість
ПСОАЕ – отоакустична емісія на частоті продуктів спотворення
КСВП – коротколатентні слухові викликані потенціали

Підписано до друку 15.01.2018 р. Формат 60x90/16.
Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.
Тираж 100. Зам. 11.

«Видавництво “Науковий світ”»[®]
Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.
м. Київ, вул. Казимира Малевича (Боженка), 23, оф. 414.
200-87-15, 050-525-88-77
E-mail: nsvit23@ukr.net
Сайт: nsvit.cc.ua