

На правах рукописи

**Лобзина
Елена Валериевна**

**МЕХАНИЗМЫ ПОРАЖЕНИЯ ВНУТРЕННЕГО УХА
ПРИ ШУМОВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ
(клинико-экспериментальное исследование)**

14.03.03 – патологическая физиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Краснодар – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор

Овсянников Виктор Григорьевич;

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор

Золотова Татьяна Викторовна.

Официальные оппоненты:

Цыган Василий Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования "Военно-Медицинская академия им. С.М. Кирова" Министерства обороны Российской Федерации, кафедра патологической физиологии, заведующий кафедрой;

Лазарева Лариса Анатольевна, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра ЛОР-болезней, профессор кафедры.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской Академии наук.

Защита диссертации состоится 16 апреля 2019 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.038.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России) (350063, г. Краснодар, ул. М. Седина, 4, тел. 8(861)2625018).

Автореферат разослан " ____ " _____ 2019 года.

Учёный секретарь

диссертационного совета Д 208.038.02

доктор медицинских наук,

доцент



Лапина Наталья Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Ежегодное увеличение числа больных с патологией слухового анализатора является характерной чертой последних десятилетий, несмотря на постоянную работу по внедрению современных методов диагностики и реабилитации, что диктует необходимость более глубокого изучения этой патологии (Пальчун В.Т. и соавт., 2016; Кунельская Н.Л. и соавт., 2018; Лазарева Л.А., Музаева Б.Р., 2018; Wu С.М., 2014; Müller M. et al., 2016). Данная тенденция сохраняется, как по всей России, так и по Ростовскому региону (Золотова Т.В., 2013). Между тем, механизмы нарушения слухового анализатора не до конца изучены (Wong A.C.Y., Ryan A. F., 2015). Этиология сенсоневральной тугоухости (СНТ) многообразна, а патогенез чрезвычайно сложен, что определяет необходимость проведения новых исследований как экспериментальных, так и клинических.

В последние годы возобновился интерес к экспериментальным исследованиям по изучению патологии внутреннего уха, в том числе, при СНТ. Публикации по этому направлению в доступных нам источниках принадлежат, в большей степени, зарубежным авторам (Sha S.H., Schacht J., 2000; Manohar S. et al., 2017; Soyalic H. et al., 2017). Безусловно, в отечественной науке предстоит восполнить этот пробел, и особое место при этом принадлежит экспериментальным исследованиям слуховых структур на клеточно-молекулярном уровне.

В структуре заболеваний органа слуха высокий процент составляет тугоухость, обусловленная воздействием шума. Свыше 2,6 млн. человек населения, работают в таких отраслях как транспорт, связь, строительство, производство электроэнергии на работах с повышенным уровнем шума, инфразвука и ультразвука (Илькаева Е.Н., 2009; Петрова Н.Н., Сидоров А.А., 2010). Считается, что уровень производственного шума 80 дБ является тем минимумом, который не оказывает влияния на степень риска возникновения тугоухости (Дайхес Н.А. и соавт., 2018). Воздействию шума подвергался каждый третий работник по результатам аттестации рабочих мест. Больше чем в 50% случаев был повышен уровень шума по условиям работы на железнодорожном транспорте (Панкова В.Б., 2017). Поражение звуковоспринимающего аппарата может возникать уже при шуме на рабочем месте, соответствующем 81-90 дБ, а также встречается и при длительном воздействии шума нормативного характера (Панкова В.Б., 2009, 2017; Панкова В.Б., Скрябина Л.Ю., 2016). Раннее выявление слуховых нарушений и профилактические меры по предотвращению прогрессирования СНТ у работников железнодорожного транспорта остаются чрезвычайно важной задачей в настоящих условиях. Современные сведения об участии апоптического пути гибели клеток в морфо-функциональной картине СНТ, считающегося обратимым на начальных стадиях, вселяют надежду на возможность профилактики прогрессирования СНТ на ранних этапах развития и нацеливают на поиск средств для оптимизации лечения (Золотова Т.В., 2004; 2013; Сигалева Е.Э., 2010).

Таким образом, целесообразно продолжение исследований, в том числе и на клеточно-молекулярном уровне, по уточнению механизмов поражения внутреннего уха при СНТ, в частности связанных с шумом и шумовибрационным

воздействием: роли апоптоза, изменений на уровне клеток спирального органа, нейронов спирального ганглия, сосудистой полосы.

Степень разработанности темы. Экспериментальные исследования на животных по изучению механизмов поражения внутреннего уха долгое время были недостаточно освещены в литературных источниках, и лишь в последние годы появились работы, в большей степени зарубежных учёных, в которых на новом уровне ставятся вопросы патогенеза, уровней и глубины поражения сенсоневральных структур (Manohar S. et al., 2017; Soyalic H. et al., 2017). Неоднозначны данные об основных путях гибели клеток внутреннего уха и регенеративных возможностях слухового анализатора (Сигалева Е.Э., 2010) Остается дискуссионным и вопрос о приоритетной гибели НВК или нейронов спирального ганглия при СНТ (Fernandez K.A., 2015). Не исключено, что это связано с отличающимися параметрами и длительностью воздействия раздражителя, но требует достоверной клинической оценки значения этих факторов для уточнения патогенеза и создания лечебно-профилактических рекомендаций и прогнозирования течения СНТ.

Все эти вопросы требуют достоверной экспериментальной и клинической оценки с последующим уточнением основных механизмов развития тугоухости и возможностях терапии и профилактики СНТ, в частности, при акустическом и вибрационном воздействии.

Цель исследования: выявление механизмов поражения внутреннего уха при шумовом и шумовибрационном воздействии и оптимизация отопротективной терапии на основании клинико-экспериментального исследования.

Задачи исследования:

1. Изучить состояние слуховой функции у лабораторных животных - белых беспородных крыс в процессе эксперимента по моделированию сенсоневральной тугоухости.
2. Создать экспериментальную модель сенсоневральной тугоухости у крыс на основе шумового и вибрационного воздействия.
3. Исследовать механизмы поражения внутреннего уха экспериментальных животных на основе оценки морфологических изменений после шумового и вибрационного воздействия.
4. Изучить отопротективные свойства препарата силденафил у экспериментальных животных, подвергнутых шумовому и вибрационному воздействию.
5. Исследовать элементный состав эритроцитов крови методом рентгено-спектрального анализа у пациентов с сенсоневральной тугоухостью в процессе использования силденафила с функциональной оценкой слухового анализатора и определением возможностей профилактических и лечебных мероприятий.

Научная новизна исследования. Научная новизна работы обусловлена созданием экспериментальной модели СНТ на животных – белых крысах при шумовом и вибрационном воздействии и выявлением звеньев патогенеза поражения спирального (кортиевого) органа на основе морфо-функциональных исследований – разработан способ моделирования сенсоневральной тугоухости (Патент РФ № 2627155).

На экспериментальной модели СНТ собственной модификации впервые показано положительное влияние силденафила на структуры слухового анализатора животных, и обоснована возможность его использования для профилактики и лечения тугоухости, ассоциированной с шумовым и вибрационным воздействием.

Обоснована возможность использования силденафила в патогенетической терапии СНТ, определены меры профилактики и лечения заболевания с применением силденафила лицам, подвергающимся воздействию шума, на примере работников железнодорожного транспорта.

Теоретическая и практическая значимость работы. На основании примененных современных методов исследования на экспериментальной модели тугоухости у животных, а также на основании результатов многоплановых клинических исследований больных – группы работников железнодорожного транспорта, страдающих сенсоневральной тугоухостью, уточнены ряд звеньев патогенеза СНТ, влияющие на индивидуальные особенности течения заболевания.

Доказана возможность использования силденафила в лечении патологии внутреннего уха по данным экспериментальных исследований на животных и применения его у больных с СНТ, разработаны схемы и показания к применению патогенетически направленного лечения пациентов с тугоухостью, позволяющего повысить эффективность терапии этой группы пациентов.

Результаты исследования внедрены в учебные программы для студентов на кафедре патологической физиологии и в программах для обучающихся специалитета и последиplomного образования на кафедре болезней уха, горла, носа ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Фактический материал может быть полезен в практической деятельности врачей оториноларингологов.

Методология и методы исследования. При выполнении работы использовался основной метод патологической физиологии – экспериментальное моделирование сенсоневральной тугоухости у крыс на основе шумового и вибрационного воздействия. В работе использованы патофизиологические, морфологические, математические методики, субъективные и объективные методы исследования.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Акустическое и вибрационное воздействие при примененных параметрах в условиях иммобилизационного стрессирования экспериментальных животных (белых крыс) вызывает сенсоневральную тугоухость.
2. Основными механизмами формирования патологии внутреннего уха у экспериментальных животных (белых крыс) при используемых параметрах шумового и вибрационного воздействия являются нарушения микроциркуляции с признаками отёка и дистрофии в кортиевом органе, изменения волосковых клеток, имеющих признаки раннего апоптоза, а также гибель нейронов спирального ганглия путем апоптоза.
3. Определение возможностей микроциркуляторного эффекта силденафила

на периферический отдел слухового анализатора.

Апробация работы. Результаты исследований, основные положения диссертации доложены на 4-м Национальном Конгрессе аудиологов, 8-м Международном симпозиуме «Современные проблемы физиологии и патологии слуха» (Суздаль, 2011); Proceedings XXXI World Congress of Audiology (Moscow, Russia, 2012); заседании Ростовской секции, посвященной 90-летию основания кафедры болезней уха, горла, носа ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, 2013); 5-м национальном конгрессе аудиологов. 9-м международном симпозиуме «Современные проблемы физиологии и патологии слуха» (Суздаль, 2013); 2-ой итоговой научной сессии молодых ученых РостГМУ (Ростов-на-Дону, 2015); XIV Российском конгрессе оториноларингологов (Москва, 2015); 12-й научно-практической конференции врачей КЧР с международным участием (Черкесск, 2016); I конгрессе оториноларингологов северо-западного федерального округа «Балтийский бриз» (Светлогорск, 2017); XVI Российском конгрессе оториноларингологов «Наука и практика в оториноларингологии» (Москва, 2017).

Внедрение в практику результатов работы. Материалы исследования используются в программах для студентов на кафедре патологической физиологии и в программах для обучающихся специалитета и последипломного образования на кафедре болезней уха, горла, носа ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, а также внедрены в практику работы оториноларингологических отделений г.Ростова-на-Дону.

Публикации результатов исследования. По результатам исследований опубликовано 20 печатных работ, в том числе 6 – в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним, в том числе получен патент на изобретение.

Личный вклад автора. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором (90%).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных данных, включающих эксперимент с белыми крысами по моделированию сенсоневральной тугоухости и клиническую часть по обследованию больных с сенсоневральной тугоухостью, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 131 отечественный и 75 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 7 таблицами и 21 рисунком.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Работа включает экспериментальное и клиническое исследование.

Эксперимент с созданием «модели» сенсоневральной тугоухости при шумовом и шумовибрационном воздействии проводился на белых беспородных кры-

сах мужского пола, половозрелых, в возрасте 2-х – 3-х месяцев, массой 180–200г., всего 55 особей.

Были отобраны внешне здоровые животные, которые содержались в соответствии с Санитарно-эпидемиологическими правилами для вивариев, предназначенных для разведения и содержания опытных (лабораторных) животных, используемых в экспериментальных работах при научных исследованиях (Санитарно-эпидемиологические правила СП 2.2.1.3218-14, постановление N 51, регистрационный N 34547).

В эксперименте по созданию способа моделирования сенсоневральной тугоухости при шумовом воздействии участвовало 20 особей белых беспородных крыс (40 ушей) – группа III (Шум).

В эксперименте по шумовибрационному воздействию участвовало 35 белых крыс (70 ушей), которые были разделены на группы К (контроль) - 5 особей и 5 групп экспериментальных животных (1,2,3,4,5) – 30 особей (таблица 1).

Проведено клиническое обследование 127 пациентов, с сенсоневральной тугоухостью, обратившихся в поликлинику №3 Дорожной Клинической Больницы (ДКБ) на станции Ростов-Главный ОАО «РЖД», для обследования и лечения и для профилактического осмотра за период с 2013 по 2015 годы.

Таблица 1 – Группы подопытных животных и условия эксперимента при шумовибрационном воздействии

Группы животных (крыс)	Количество экспериментальных крыс	Экспериментальные условия	Количество височных костей для гистологического исследования
Всего	35	По группам	70
Контрольная группа (К)	5	Здоровые животные	10
1 группа	4	Звук + вибрация + иммобилизация по 15 мин. Забой на 10 день (4 крысы)	8
2 группа	6	Звук + вибрация + иммобилизация по 15 мин. Забой на 3 день (2 крысы), 20 день (4 крысы)	12
3 группа	8	Звук + вибрация + иммобилизация по 30 мин. Забой на 3 день (4 крысы), 10 день (4 крысы)	16
4 группа	6	Звук + вибрация + иммобилизация по 15 мин., 10 дней, затем лечение 10 дней силденафилом. Забой на 20 день (6 крыс)	12
5 группа	6	Звук + вибрация + иммобилизация по 15 мин + лечение силденафилом (одновременно). Забой на 10 день (6 крыс)	12

Критерии включения в клиническое исследование: взрослые, возраст от 18 до 60 лет, подвергающиеся регулярно действию шума или шумовибрационному воздействию, обратившиеся к ЛОР врачу и давших информационное согласие для обследования и лечения по поводу сенсоневральной тугоухости; наличие у обследуемых признаков изменений слуховой функции по типу нарушения звуковосприятия.

Критерии исключения: нарушения звукопроведения, тяжёлая соматическая патология у пациентов на момент обследования.

Признаки СНТ имели место у 127 больных, сроки заболевания – от 3 месяцев и более.

Средний возраст обследованных $44,5 \pm 12,5$ лет, среди них - 46 мужчин и 81 женщина. Распределение обследованных пациентов по возрасту и полу представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Возраст и пол пациентов с сенсоневральной тугоухостью, распределение по возрастным группам.

Количество Больных		Больные сенсоневральной тугоухостью, распределённые по возрасту					
		18-20	21-30	31-40	41-50	51-60	итого
Женщины		6	8	15	23	29	81
	%	4,73	6,3	11,81	18,12	22,84	63,8
Мужчины	Пациенты (n)	4	6	12	9	15	46
	%	3,2	4,7	9,4	7,1	11,8	36,2
Всего	Пациенты (n)	10	14	27	32	44	127
	%	7,93	11	21,21	25,22	34,64	100

В возрастных группах старше 40 лет оказалось наибольшее количество пациентов, 41-50 лет – 25,22%; 51-60 лет – 34,64%. Группу контроля составили 32 здоровых человека с нормальным слухом.

В процессе формирования модели тугоухости наблюдали ежедневно за изменением рефлекса Греуе: «сохранение», «угасание», «исчезновение» и изменением отоакустической эмиссии (Использовали компьютерную систему регистрации отоакустической эмиссии на базе прибора «OtoRead» фирмы Interacoustics (Дания)), исследования проводили ежедневно.

После окончания эксперимента в группах животных, выведенных из эксперимента по представленной выше схеме, под наркозом производили мгновенную декапитацию в строгом соответствии с принципами Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным.

Выделяли височные кости крыс, фиксировали их в 10% растворе нейтрального формалина и после «проводки» с целью декальцинации и других этапов под-

готовки материала получали срезы внутреннего уха. Окрашивали гематоксилином-эозином и проводили морфологическое исследование улиток внутреннего уха с оценкой состояния структур спирального органа, спирального ганглия методом световой микроскопии с использованием микроскопа.

Морфологические исследования проведены на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ.

Обследование лиц, обратившихся с предварительным диагнозом сенсоневральная тугоухость, включало: сбор анамнеза, осмотр ЛОР органов, в том числе отомикроскопию, общеклинические исследования и дополнительные исследования по показаниям.

Всем 127 больным и 32 здоровым лицам контрольной группы проведено аудиометрическое исследование посредством субъективных и объективных методов.

Для исследования слуха использовано оборудование сурдологического кабинета ДКБ на станции Ростов-Главный ОАО «РЖД», аудиологической лаборатории кафедры болезней уха, горла, носа ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Субъективные методы включали исследование слуха при помощи шепотной и разговорной речи, камертональное исследование, тональную пороговую аудиометрию. Объективные методы исследования слуха включали: акустическую импедансометрию (тимпанометрию, исследование акустического рефлекса).

Аппаратные субъективные методы исследования слуха проводили по стандартным методикам в стационарной звукоизолированной сурдокамере. Для исследования слуховой функции методом тональной пороговой аудиометрии использовали клинический аудиометр АС-40 фирмы «Interacoustics» (Дания): определяли пороги слуха на частотах от 125 Гц до 8000 Гц по стандартной методике (Альтман Я.А., Таварткиладзе Г.А., 2003). При односторонней или асимметричной тугоухости использовали маскирующее устройство аудиометра, подающее «узкополосный» шум на лучше слышащее ухо для исключения переслушивания.

Степень снижения слуха оценивали по профессиональной классификации тугоухости. Уровень среднего значения порогов слышимости рассчитывали на частотах (500, 1000, 2000 Гц) и на частоте 4000 Гц:

признаки воздействия шума на орган слуха - средние значения слуховых порогов на частотах (500, 1000, 2000 Гц) менее 10 дБ, на 4000 Гц – до 40 дБ,

I степень (легкое снижение слуха) - на частотах (500, 1000, 2000 Гц) 10 – 20 дБ, на 4000 Гц – 60 ± 20 дБ

II степень тугоухости (умеренное снижение слуха) - на частотах (500, 1000, 2000 Гц) 21 – 30 дБ, на 4000 Гц – 65 ± 20 дБ

III степень тугоухости (выраженное снижение слуха) - на частотах (500, 1000, 2000 Гц) 31 дБ и более, на 4000 Гц – 70 ± 20 дБ

Акустическая импедансометрия - объективный метод оценки состояния слуховой системы, используемый в настоящем исследовании: тимпанометрия и

акустическая рефлексометрия, проводились с использованием прибора: «Тимпанометр портативный» (аудиометр импедансный) «Titan» фирмы «Interacoustics».

Объективным методом, который использовали для оценки слуха у крыс, был метод исследования отоакустической эмиссии (ОАЭ) путем определения : отоакустической эмиссии на частоте продуктов искажения (ОАЭЧПИ) и задержанной вызванной отоакустической эмиссии (ЗВОАЭ).

Отоакустическую эмиссию регистрировали прибором OtoRead («Interacoustics», Дания), предназначенным для скринингового исследования нарушений слуха. Выбрав ушной вкладыш по размеру наружного слухового прохода животного, зонд прибора вводили в слуховой проход, чтобы обеспечить герметичность. Результаты теста были отображены после калибровки прибора на дисплее в виде графика из 6 столбцов. Один столбец соответствовал отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения (ОАЭЧПИ) или задержанной вызванной отоакустической эмиссии (ЗВОАЭ). Каждая полоска отображала соотношение сигнал/ шум (SNR) в 2 дБ. По завершению тестирования на дисплее прибора появлялась надпись «прошел», «не прошел».

Рентгеноспектральный микроанализ проводили для определения содержания доли (весовой процент) кислорода, натрия, калия, кальция, фосфора, железа в эритроцитах крови 32 исследуемых больных с сенсоневральной тугоухостью. Исследование проводили на базе Государственного учреждения здравоохранения Ростовской области «Патологоанатомическое бюро» (ГУЗ РОПАБ, г.Ростов-на-Дону).

Подготовку материала для рентгеноспектрального микроанализа проводили по общепринятой методике (Goldstein J.I. et al., 1992). Подготовленные образцы монтировали на столики с помощью специальных двусторонних адгезивных подложек с углеродным покрытием. Образцы напыляли углеродом в напылительной установке Polaron (VG Microtech, England). Далее образцы просматривали в сканирующем электронном микроскопе XL30 (Philips), оборудованном детектором Edax с ультратонким окном. Проводили сбор спектров со случайно выбранных 5 участков каждого образца при ускоряющем напряжении 25000 вольт. Спектры обрабатывали с помощью прикладных программ с автоматическим отсечением фона и обработкой пиков. Содержание обнаруженных элементов определяли в весовых и атомарных процентах, при этом все обнаруженные элементы принимали за 100%. В качестве контроля использовали эритроциты крови 10 здоровых лиц.

Достоверность различий качественных показателей при их сравнении оценивали с помощью непараметрического критерия статистики (χ) Ван Дер Вардена (Боровиков В.П., 2003; Реброва О.Я., 2002). Оценивали, как качественный альтернативный признак ($p+q=1$), где p -доля единиц, обладающих признаком; q -доля единиц, не обладающих признаком. Рассчитывали показатель изменчивости качественного признака (S) по формуле: $S = \sqrt{p \cdot q}$, а также среднее значение альтернативного признака, дисперсию альтернативного признака, среднее квадратическое отклонение. Статистический анализ проводили с использовани-

ем непараметрических критериев, используемых для малых выборок, независимых от характера распределения – точного критерия Фишера, критерия Вилкоксона. Использовали пакет прикладных программ STASTISTICA 10,0 (StatSoft Inc., США), «Microsoft Excel».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальные исследования были проведены в соответствии с дизайном работы по группам на 55 белых беспородных крысах.

В результате эксперимента при шумовом воздействии на 20 белых беспородных крысах (40 ушей) – группа *III* (ШУМ) предложен способ моделирования сенсоневральной тугоухости (Патент РФ № 2627155), включающий акустическое воздействие широкополосным шумом на подопытное животное, отличающееся тем, что в качестве подопытного животного использовали белую беспородную крысу, которую в течение 10 дней ежедневно 1 раз в сутки обездвиживали и через 30 минут подвергали акустическому воздействию широкополосным шумом в течение 15 минут, после чего иммобилизацию подопытного животного прекращали. Данный способ прост в исполнении, позволяет сократить время реализации модели СНТ и обеспечивает адекватное воспроизведение сенсоневральной тугоухости, вызванной акустическим воздействием широкополосного шума на слуховой аппарат экспериментального животного.

В контрольной группе у животных при звуковом воздействии вызывался живой, устойчивый рефлекс Прейера, при исследовании отоакустической эмис

Такие же результаты, были получены у всех подопытных крыс (100%), обследованных до начала эксперимента.

В группе 1 из 4 животных, которых подвергали ежедневно по 15 мин. комбинированному воздействию шума («озвучивание»), вибрации и иммобилизации («иммобилизационное стрессирование»), после окончания воздействия (через 10 суток) отмечено: угасание рефлекса Прейера и результат «не прошел» при исследовании отоакустической эмиссии (ОАЭ) у 3 крыс, и у 1 результат соответствовал контролю, то есть воспроизведение «модели тугоухости» по результатам функциональных методов исследования слуха соответствовало 75%.

В группе 2 из 6 крыс, которых подвергали ежедневно по 15 минут воздействию шума («озвучивание»), вибрации и иммобилизации («стресс») в течение 20 дней, исчезновение рефлекса Прейера было у 8, и результат «не прошел» при исследовании ОАЭ - у 5 крыс, а у 1 результат соответствовал контролю, то есть «модели тугоухости» - 83,3%.

В группе 3 из 8 крыс, которых подвергали воздействию шума («озвучивание»), вибрации и иммобилизации («стресс») по 30 минут в течение 10 дней, угасание рефлекса Прейера после окончания воздействия было у 8, и результат «не прошел» при исследовании ОАЭ - у 8 крыс, то есть у всех животных (8) была сформирована «модель тугоухости» - 100%.

В группе 4 из 6 крыс, которые получали лечение через 10 дней от начала эксперимента, то есть по окончании моделирования тугоухости воздействием шума, вибрации и иммобилизационного стрессирования (по 15 минут 10 дней): уга-

сание рефлекса Прейера после окончания воздействия с последующим лечением было у 5, и результат «не прошел» при исследовании ОАЭ у 5 крыс, то есть результаты исследования слуха свидетельствовали об отрицательных результатах «позднего лечения» у большинства - 5 крыс (83,3%), лишь у 1 крысы слух улучшился до уровня контроля (16,7%).

В группе 5 из 6 крыс, которые получали лечение одновременно со звуковым воздействием, вибрацией и иммобилизацией по 15 минут («модель тугоухости») в течение 10 дней: угасание рефлекса Прейера после окончания воздействия было у 2 крыс, и результат «не прошел» при исследовании ОАЭ у 2 крыс (33,3%), а у 4 животных (66,7%) результаты исследования слуха свидетельствовали о положительных результатах «раннего лечения» и соответствовали контролю.

В качестве примера представлен этап исследования отоакустической эмиссии прибором «OtoRead» у белой крысы после комбинированного воздействия и одновременного лечения (рисунок 1): тест «ПРОШЕЛ» на дисплее прибора указывает на восстановление слуховой функции подопытного животного, что свидетельствует об объективно зафиксированных положительных результатах «раннего лечения».



Рисунок 1 – Фотография, отображающая улучшение слуховой функции у крысы после лечения при объективном исследовании слуха (группа 5)

После окончания эксперимента по группам животных под наркозом производили мгновенную декапитацию в строгом соответствии с Хельсинской декларацией о гуманном отношении к животным. В последующем после ряда этапов подготовки готовили гистологические препараты и исследовали их методом световой микроскопии.

Проведенные гистологические исследования улиток височных костей крыс (органа слуха), показали следующее:

В группе экспериментальных животных с моделированием СНТ путем озвучивания, вибрации и стрессирования по 15 мин в течение 10 дней вызывает у крыс повреждение органа слуха по типу СНТ, которое подтверждается не только клинично – физиологическими, но и гистологическими показателями (рисунок 2):

1) слабо выраженными, мозаично встречающимися на протяжении всего улиткового канала ранними апоптотическими изменениями наружных волосковых клеток (НВК) при удовлетворительной их сохранности (маргинация хроматина, подчеркнутый рельеф кариолеммы),

2) сладжем, очаговой отечностью, дистрофией фибробластов спиральной связки,

3) выраженным перицеллюлярным отеком и набуханием нейроцитов в спиральном ганглии,

4) нарушением микроциркуляции с формированием сладж синдрома, нарушением проницаемости сосудистой стенки, развитием гипоксии и отеков,

5) отслойкой и цитолизом клеток Гензена, Клаудиуса и эпителиоцитов, покрывающих спиральный выступ и спиральную связку.

Проведенные гистологические исследования показали, что моделирование СНТ путем воздействия озвучивание + вибрация на фоне иммобилизации (стресс) по 15 мин. 20 дней сопровождается более выраженными патологическими изменениями в органе слуха, чем в группе экспериментальных животных (моделирование СНТ путем воздействия озвучивание + вибрация + стресс по 15 мин. 10 дней), причём при этом способе моделирования СНТ:

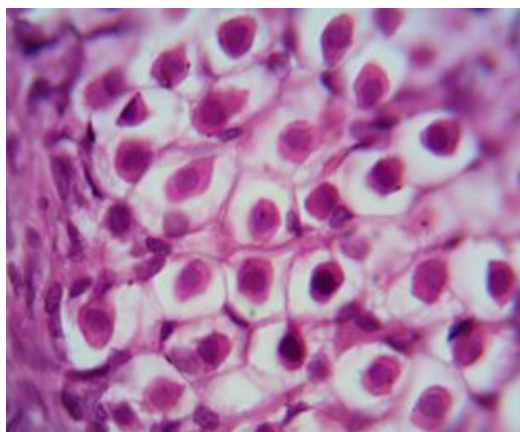


Рисунок 2 – Спиральный ганглий. Перицеллюлярный отек, вакуолизация цитоплазмы, гиперхромность ядер нейронов. СНТ (после комбинированного воздействия по 15 минут 10 дней). Окраска гематоксилином - эозином.

Увеличение 1000

1) утяжеляются микроциркуляторные расстройства и признаки гипоксии, что проявляется более выраженными сладжем, отеком, дистрофическими изменениями клеточных элементов на всем протяжении улиткового канала;

2) нарастают дистрофические изменения фибробластов и инфильтрация мононуклеарными лейкоцитами спиральной связки, а также цитолиз выстилающих её эпителиоцитов и цитолиз клеток Гензена и Клаудиуса;

3) в спиральном ганглии нарастает степень выраженности дистрофических и апоптотических изменений нейроцитов, встречается цитолиз;

4) преимущественно в НВК определяются ранние апоптотические изменения с большим разбросом степени выраженности и частоты встречаемости на

всем протяжении улиткового канала вплоть до формирования чаще одиночных очагов выпадения НВК (в одном случае), однако в общей массе патологические изменения нейронов гораздо более выражены, чем изменения волосковых клеток;

Проведенные гистологические исследования органа слуха в группе животных после моделирования СНТ путем воздействия «озвучивание + вибрация + иммобилизация» по 30 мин. 10 дней свидетельствуют об утяжелении и усугублении морфологических показателей повреждения органа слуха и, следовательно, о более выраженном прогрессировании СНТ. При этом:

- 1) нарастает частота встречаемости и выраженность дистрофических изменений нейронов спирального ганглия и гибель их по типу апоптоза (рисунок 3),
- 2) на фоне сохранившихся (редко – с ранними признаками апоптоза) ВК определяются одиночные бреши с отсутствием единичных НВК,
- 3) остаются выраженными слущивание и лизис эпителиоцитов спирального выступа и спиральной связки.
- 4) прогрессирующие дистрофические изменения и гибель фибробластов в спиральной связке обуславливают увеличение площади бесклеточных пространств в ней и усиление мононуклеарной лейкоцитарной инфильтрации.

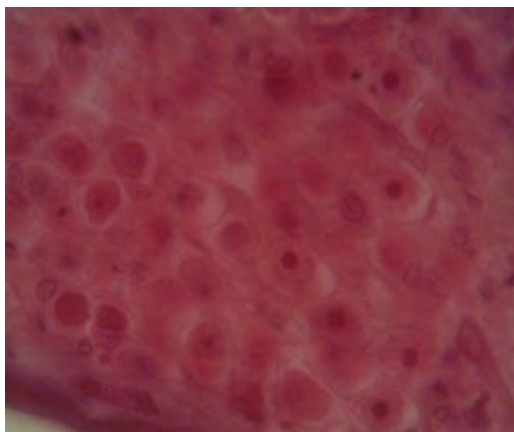


Рисунок 3 – Дистрофические изменения и апоптоз нейронов спирального ганглия. СНТ (после комбинированного воздействия 30 минут 10 дней).
Окраска гематоксилином - эозином. Увеличение 1000

Наблюдаемые после моделирования СНТ изменения в спиральном органе показали, что неблагоприятное действие стандартной силы повреждения для уха в большей степени утяжеляется с удлинением разового, а не общего времени воздействия на ухо.

Использование силденафила после моделирования СНТ несколько уменьшает выраженность патологических изменений в кортиевом органе (рисунок 4), уменьшая степень поражения НВК и нейронов, и, следовательно, оказывая некоторое протективное воздействие на различные структуры кортиева органа (в том числе нейроны и НВК), и с учетом отсроченного от моделирования прогрессирования СНТ силденафил может быть использован для лечебно-профилактических целей.

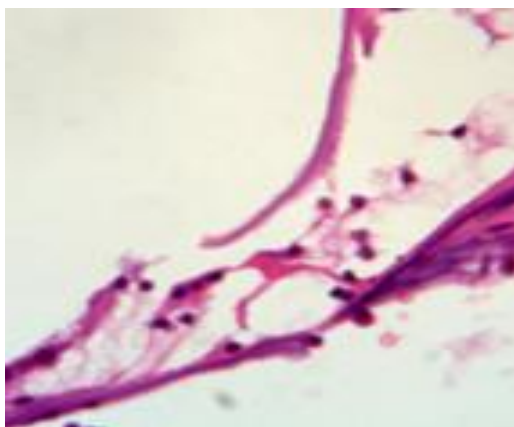


Рисунок 4 – Сохранность волосковых клеток. Межклеточный отек фаланговых клеток. Дистрофические изменения, цитоллиз некоторых опорных клеток кортиева органа. СНТ (отсроченное применение силденафила после моделирования тугоухости). Окраска гематоксилином - эозином.
Увеличение 1000

При этом отмечается:

- 1) уменьшение отечности тканей кортиева органа как показатель улучшенной микроциркуляции,
- 2) лучшая сохранность НВК и нейронов с уменьшением частоты и степени выраженности апоптоза этих клеток на всем протяжении кортиева органа.
- 3) снижение выраженности дистрофических изменений опорных клеток и фибробластов спиральной связки кортиева органа.

Гистологические исследования показали, что одновременное с моделированием СНТ использование силденафила предупреждает развитие или уменьшает выраженность повреждений различных структур спирального органа, в том числе (хотя и в несколько меньшей степени) и нейронов спирального ганглия, что связано с их (нейронов!) более выраженным повреждением при моделировании.

Этот фрагмент наших исследований доказывает некоторую эффективность такого медикаментозного средства как силденафил при развитии СНТ, протективные свойства которого можно связать с уменьшением микроциркуляторных расстройств: выраженностью отеков, наличием сладжа, морфофункциональным состоянием различных тканей и клеток кортиева органа, но особенно нейронов спирального ганглия (как более повреждаемых и поэтому менее сохранившихся). Патология последних в нашем эксперименте при моделировании СНТ соответствует вторичной транссинаптической нейродегенерации (дегенерация нервных клеток при нарушении их афферентной связи).

Анализ этих данных позволяет:

- 1) отметить особую уязвимость нейронов спирального ганглия при данном способе моделирования СНТ и их важную роль в патогенезе этого заболевания,
- 2) подчеркнуть свойство силденафила (сосудорасширяющее средство) как протектора в отношении различных структур кортиева органа в том числе и нейронов спирального ганглия и возможность использования их в качестве

профилактического средства при сверхпороговых или пограничных звуковых и вибрационных воздействиях на орган слуха.

Полученные результаты эксперимента были учтены при планировании и проведении клинического исследования.

Проведенное нами исследование показало, что развитие СНТ у работников железнодорожного транспорта связано с работой на объектах, в 31 % случаев не соответствующих гигиеническим нормативам по уровню шума. Исследование слуховой функции методом тональной пороговой аудиометрии проведено лицам в возрасте 18-60 лет с нарушениями слуха. Стаж работы в условиях шума - от 5 до 30 лет. По результатам тональной пороговой аудиометрии, проведенной 127 лицам, выделено 4 группы (А, В, С, Д).

В группу А - 34 человек - вошли работники с признаками воздействия шума на орган слуха (26,8%).

У 93 обследованных (73,2%) выявлена СНТ 1-3 степени:

группа В - 43 человек (33,9%) с тугоухостью 1 степени,

группа С - 29 человек (22,8%) со 2 степенью тугоухости,

группа Д - 21 человек (16,5%) с 3 степенью тугоухости.

У всех больных при тимпанометрии определялись тимпанограммы «типа А».

Анализ результатов исследования слуховой функции показал, что в аудиологическом профиле лиц, подвергающихся шумовому и вибрационному воздействию, преобладают небольшие нарушения: «признаки воздействия шума на орган слуха» - в 26,8% случаев и I степень тугоухости – в 33,9% случаев.

Ежегодное углубленное оториноларингологическое и аудиологическое обследование, позволяет своевременно выявить начальные признаки сенсоневральной тугоухости с целью назначения средств профилактики её прогрессирования.

60 пациентов получали стандартное лечение по схеме, включающей препараты из группы ноотропов (ноотропил) или сосудистых средств (кавинтон), антихолинэстеразных средств (ипидакрин), метаболическую терапию (витамины группы В), перорально 1-2 раза в год.

32 пациента получали силденафил по схеме 25мг 1раз в день, 10 дней, 2 раза в год. Наблюдение, включающее аудиологический контроль, показало высокую эффективность используемой схемы, подтверждённую отсутствием прогрессирования тугоухости. Результаты проведенного исследования дают возможность констатировать, что раннее выявление СНТ у работников железнодорожного транспорта с проведением лечебно-профилактических мероприятий по рекомендуемой схеме позволяет предотвратить прогрессирование тугоухости, уменьшить или устранить субъективный шум в ушах.

С помощью рентгеноспектрального микроанализа можно установить химический состав образца крови (эритроциты) у пациентов с сенсоневральной тугоухостью, но не в абсолютных единицах, а в весовых или атомарных процентах. Материал исследовали в сканирующем электронном микроскопе, микроанализ проводили с помощью специального детектора и прикладных программ.

Содержание микроэлементов в эритроцитах крови (масс.%) у пациентов с СНТ после статистического анализа до и после лечения представлено в таблице 3.

Наиболее существенные сдвиги у пациентов с СНТ обнаружены в отношении доли кислорода, снижение которой по сравнению с контролем ($p<0,05$) свидетельствовало в пользу гипоксии тканей.

После лечения с применением силденафила отмечена значительная положительная динамика: достоверное ($p<0,05$) увеличение доли кислорода в элементном составе эритроцитов, что может свидетельствовать о насыщении крови кислородом и уменьшении гипоксии тканей головного мозга и структур слухового анализатора.

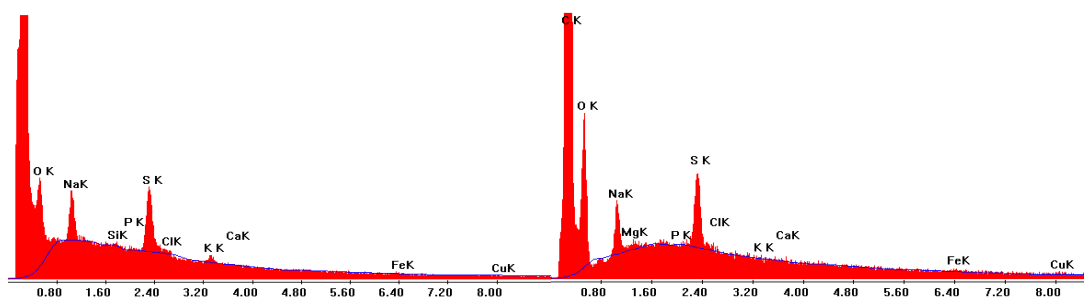
Таблица 3 – Содержание микроэлементов в эритроцитах крови (масс.%) у пациентов с сенсоневральной тугоухостью до и после лечения

Элементы	Контрольная группа (n=32), M±m	Больные СНТ (n=32), M±m	
		До	После лечения
О	29,2±1,9	19,51±2,8*	33,2±3,2 °
Fe	0,08±0,002	0,23±0,02	0,25±0,03
P	0,02±0,001	0,26±0,003	0,27±0,005
S	0,45±0,01	3,61±1,57*	2,06±0,85
Cl	0,02±0,001	0,21±0,02	0,22±0,01
K	0,02±0,001	0,32±0,004	0,07±0,009
Ca	0,02±0,002	0,23±0,02*	0,07±0,005°
Na	0,74±0,04	6,33±1,1*	2,55±1,0°

Примечание: * - достоверные отличия по сравнению с контрольной группой при $p<0,05$; ° - достоверные отличия после лечения по сравнению с исходными данными при $p<0,05$.

На рисунках 5а, 5б наглядно показано изменение элементных соотношений эритроцитов крови пациента (А.) после лечения в сравнении с первоначальными данными.

Таким образом, можно предполагать как протективный, так и лечебный эффект силденафила у пациентов с СНТ шумовибрационного генеза и рекомендовать этот препарат для введения в схемы профилактических мероприятий у лиц, подвергающихся шумовому или шумовибрационному воздействию.



5а

5б

Рисунок 5 – а – Результаты рентгеноспектрального элементного анализа эритроцитов пациента А., 38 лет, страдающего сенсоневральной тугоухостью, до лечения. При визуальной оценке наиболее значимые пики - спектры долей кислорода (ОК), натрия (NaK), серы (SK); **б** – Результаты рентгеноспектрального элементного анализа эритроцитов пациента А., 38 лет, страдающего сенсоневральной тугоухостью, – после лечения. Значительное увеличение доли кислорода (ОК), тенденция к нормализации соотношений долей других (NaK, CaK, SK) элементов

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные собственные данные экспериментального и клинического исследований свидетельствуют о тонких структурных изменениях во внутреннем ухе при экспериментальной сенсоневральной тугоухости у животных (белых крыс), включая апоптоз различных клеточных структур, и об отрицательном действии шума и вибрации на фоне стрессирования на сосудистую полосу, но в большей степени о гибели нейронов спирального ганглия апоптотическим путем при признаках раннего апоптоза волосковых клеток, а также об особых свойствах силденафила, обладающего, как оказалось, благоприятным действием при шумовибрационной патологии внутреннего уха.

ВЫВОДЫ

1. Для объективной оценки слуховой функции у белых крыс в эксперименте информативно электрофизиологическое исследование задержанной вызванной отоакустической эмиссии и отоакустической эмиссии на частоте продуктов искажения.
2. Шумовибрационное воздействие на фоне иммобилизационного стресса вызывает у животных (белых крыс) в хроническом эксперименте развитие сенсоневральной тугоухости, что подтверждается у всех животных объективными функциональными и морфологическими методиками.
3. Морфологические изменения во внутреннем ухе у лабораторных животных (белых крыс) после моделирования шумовибрационного воздействия характеризуются признаками нарушения микроциркуляции в кортиевом органе, отека, дистрофических нарушений, раннего апоптоза волосковых клеток и гибелью нейронов спирального ганглия путем апоптоза.
4. Определены экспериментально протективные возможности препарата силденафил при сенсоневральной тугоухости у лабораторных животных после

шумовибрационного воздействия.

5. Элементный состав эритроцитов крови, изученный при рентгеноспектральном анализе, приближен к нормальному, но имеет тенденцию к достоверному снижению доли кислорода ($p < 0,05$) у пациентов с сенсоневральной тугоухостью; после лечения с применением силденафила доля кислорода в эритроцитах нормализуется. Функциональная оценка слухового анализатора при шумовом и вибрационном воздействии свидетельствует о преобладании «признаков воздействия шума» на орган слуха (26,8%) и I степень тугоухости (33,9%), а ежегодное оториноларингологическое и аудиологическое обследование, позволяет своевременно выявить начальные признаки сенсоневральной тугоухости с целью назначения средств профилактики её прогрессирования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Шумовибрационная модель сенсоневральной тугоухости у белых беспородных крыс может быть использована на доклиническом этапе испытаний лекарственных средств, планируемых к применению для профилактики и лечения сенсоневральной тугоухости.

2. В схеме профилактики и лечения сенсоневральной тугоухости у работников «шумовых профессий» возможно применение силденафила, улучшающего микроциркуляцию слухового анализатора.

3. Рекомендуемая схема применения силденафила для взрослых (с 18 лет) при сенсоневральной тугоухости: прием препарата внутрь, по 25 мг в сутки (1 табл.) в течение 10 дней 2 раза в год.

4. Для достижения наилучшего эффекта и во избежание осложнений следует учитывать противопоказания к приёму силденафила: повышенную чувствительность к препарату, применение в сочетании с любыми формами нитратов и нитритов, с гипогликемическими лекарствами и бета-адреноблокаторами, заболелания, сопровождающиеся кровотечениями; потенциально опасны - гипертензия, гипотония, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, инсульт.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные результаты настоящего экспериментального и клинического исследования имеют дальнейшую перспективу в плане следующих разработок:

1) Моделирование СНТ различной этиологии с использованием предложенной методики, при которой основной поражающий фактор (у нас – шумовибрационный) усиливается, благодаря иммобилизационному стрессированию животного, например, сосудистый или инфекционный.

2) Использование предложенного способа моделирования тугоухости у животных на основе шумовибрационного воздействия в целях испытания новых лекарственных препаратов, определения безопасности и эффективности отопротекторных средств.

3) Дальнейшие экспериментальные исследования для изучения морфологических, биохимических, иммунологических, иммуногистологических особен-

ностей внутреннего уха при его патологии у животных, что приобретает особое значение с учётом труднодоступности в связи с анатомо-физиологическими особенностями кортиева органа.

4) Исследование эритроцитов крови пациентов с заболеваниями внутреннего уха методом рентгеноспектрального микроанализа образцов на большем количестве лиц с определением сдвига объем % и дальнейшей их коррекции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Золотова, Т.В. Состояние слуховой функции при шумовом воздействии у работников железнодорожного транспорта / Т.В. Золотова, **Е.В. Лобзина** // Российская оториноларингология. – 2010. – №1. – С. 36-39.

2. Золотова, Т.В. Особенности формирования сенсоневральной тугоухости у работников железнодорожного транспорта / Т.В. Золотова, **Е.В. Лобзина** // Материалы межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов Сибири и Дальнего Востока «Перспективы научно-практической оториноларингологии». – Благовещенск, 2010. – С. 43-47.

3. ***Лобзина, Е.В. Нарушение слуховой функции при шумовом воздействии у работников ж/д транспорта / Е.В. Лобзина // Российская оториноларингология. – 2011. – №1(50). – С. 110-114.**

4. Золотова, Т.В. Оценка шумового воздействия на слуховой анализатор работников железнодорожного транспорта / Т.В. Золотова, **Е.В. Лобзина** // Материалы 4-го Национального Конгресса аудиологов, 8-го Международного симпозиума «Современные проблемы физиологии и патологии слуха». – Суздаль, 2011. – С. 81-82.

5. Zolotova, T.V. Hearing disorders of railway industry workers / T.V. Zolotova, A.A. Kazhdan, **E.V. Lobzina** // Proceeding XXXI World Congress of Audiology. – Moscow, 2012. – P. 138.

6. Золотова, Т.В. Патология слуха у работников железнодорожного транспорта / Т.В. Золотова, Е.В. Фомичева, **Е.В. Лобзина** // Материалы юбилейной научно-практической конференции оториноларингологов Ставропольского края, посвященной 65-летию Ставропольского краевого общества оториноларингологов, 35-летию кафедры оториноларингологии института последипломного и дополнительного образования, 70-летию кафедры оториноларингологии лечебного, стоматологического и педиатрического факультетов Ставропольской государственной медицинской академии. – Ставрополь, 2012. – С. 125-128.

7. **Лобзина, Е.В.** Отрицательное действие шума на слуховой анализатор у работников железнодорожного транспорта / **Е.В. Лобзина**, Е.В. Фомичева, Т.В. Золотова // Сборник тезисов юбилейного заседания Ростовской секции Российской ассоциации оториноларингологов. – Ростов-на-Дону, 2013. – С. 83-84.

8. **Лобзина, Е.В.** Негативное действие шумового фактора на слуховую функцию работников железнодорожного транспорта / **Е.В. Лобзина**, Т.В. Золотова, Е.В. Фомичева // Материалы 5-го национального конгресса аудиологов, 9-го международного симпозиума «Современные проблемы физиологии и патологии слуха». – Суздаль, 2013. – С. 151-152.

9. Фомичева, Е.В. Профилактика профессиональной потери слуха у работников ОАО «РЖД» / Е.В. Фомичева, Т.М. Власова, **Е.В. Лобзина** // Материалы межрегиональной (СКФО и ЮФО) научно-практической конференции «Санаторно-курортное лечение и реабилитация в оториноларингологии». – Пятигорск, 2014. – С. 59.

10. Золотова, Т.В. Возможности оптимизации лечения больных с сенсоневральной тугоухостью / Т.В. Золотова, Н.В. Дубинская, **Е.В. Лобзина** // Материалы научно-практической конференции «Современные методы диагностики нарушений слуха и реабилитации больных с различными формами тугоухости и глухотой». – Москва, 2014. – С. 17-18.

11. ***Лобзина, Е.В. Профилактика нарушения слуха у работников Северо-Кавказской железной дороги / Е.В. Лобзина // Российская отоларингология. – 2015. – №2(75). – С. 48-50.**

12. **Лобзина, Е.В. Профилактика снижения слуха у работников железнодорожного транспорта / Е.В. Лобзина // 2-я итоговая научная сессия молодых ученых РостГМУ. – Ростов-на-Дону, 2015. – С. 12-14.**

13. Экспериментальное изучение влияния шумового воздействия на улитку крысы / Т.В. Золотова, Н.В. Дубинская, Н.И. Складорова, **Е.В. Лобзина** // Вестник отоларингологии. – 2015. – №2. – С. 89-90.

14. **Лобзина, Е.В. Нарушение функции слухового анализатора у работников железной дороги / Е.В. Лобзина // Современные проблемы клинической медицины. Материалы 12-й научно-практической конференции врачей КЧР с международным участием. – Черкесск, 2016. – С. 316-320.**

15. Золотова, Т.В. Сенсоневральная тугоухость, вызванная акустическим воздействием в эксперименте / Т.В. Золотова, Н.В. Дубинская, **Е.В. Лобзина** // Материалы I конгресса оториноларингологов Северо-западного федерального округа «Балтийский бриз». – Светлогорск, 2017. – С. 87-89.

16. * Пат. №2627155 Российская Федерация, МКП 2006.01 G09B 23/28. Способ моделирования сенсоневральной тугоухости / Золотова Т.В., Дубинская Н.В., Лобзина Е.В.; заявитель и патентообладатель. – ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. – №2016133837; заявл. 17.08.2016; опубл. 03.08.2017; Бюл. № 22. – 2 с.

17. Изучение патологии внутреннего уха при экспериментальном моделировании тугоухости у животных / Т.В. Золотова, В.Г. Овсянников, **Е.В. Лобзина**, Н.В. Дубинская // Материалы XVI Российского конгресса оториноларингологов «Наука и практика в оториноларингологии». – М., 2017. – С. 75-76.

18. ***Моделирование сенсоневральной тугоухости в эксперименте / Т.В. Золотова, В.Г. Овсянников, Н.В. Дубинская, Е.В. Лобзина // Российская оториноларингология. – 2018. – №2(93). – С. 35-37.**

19. ***Патологические изменения во внутреннем ухе при экспериментальном моделировании сенсоневральной тугоухости у животных / В.Г. Овсянников, Т.В. Золотова, Е.В. Лобзина, Н.В. Дубинская // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т.25. – №3. – С. 74-79.**

20. *Лобзина, Е.В, Клинико-морфологические параллели при сенсоневральной тугоухости, обусловленной акувибрационным воздействием / Е.В. Лобзина, В.Г. Овсянников, Т.В. Золотова // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2018. – №3. – С. 75-81.

*** – работа опубликована в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним.**

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

СНТ – сенсоневральная тугоухость

НВК – наружные волосковые клетки

ВВК – внутренние волосковые клетки

ОАЭ – отоакустическая эмиссия