

УДК 616.28-099-07:616.8

ВИВЧЕННЯ ДІЇ ТРОФІНУ ПРИ ГОСТРОМУ АМІНОГЛІКОЗИДНОМУ ОТОТОКСИКОЗІ (МОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Руденька К. А.

Державна установа «Інститут отоларингології імені професора О. С. Коломійченка Національної академії медичних наук України», м. Київ

Вступ. Вплив шуму та вібрації на організм людини є одними з провідних шкідливих факторів як навколишнього середовища, так і промислового виробництва, що призводить до сенсоневральних порушень слуху. За даними ВООЗ (2002 р.), шум займає друге місце серед професійних факторів ризику по медико-соціальному збитку.

Мета дослідження – визначити ефективність дії трофіну при експериментальній сенсоневральній приглухуватості (СНП), індукованій антибіотиками аміноглікозидного ряду.

Матеріали та методи дослідження. Експериментальні дослідження виконані на 37 статевозрілих морських свинках. Моделювання СНП проводили за допомогою гентаміцину, який вводили щодня протягом 14 днів з розрахунку 50 мг/кг ваги (2 група). На фоні введення гентаміцину тваринам (3–6 груп) вводили трофін у дозі 0,4 мл/кг внутрішньом'язово та інтраперитонеально.

Результати. На фоні 14-разового введення гентаміцину спостерігалися значні порушення в мікроциркулярному руслі структурних елементів перетинчастої завитки. У кровоносних судинах були виражені застійні явища, їхні просвіти затромбовані згустками крові. Спіральна зв'язка була набряклою, мала нерівномірну товщину, у капілярах спостерігався сладж. Опорні й волоскові клітини спірального органу набрякли, рядність їхня порушена. Ін'єкції трофіну, незалежно від методу введення, повністю нівелювали негативний вплив аміноглікозидного антибіотика.

Висновки. Отримані результати експериментального дослідження дають підставу сподіватися на можливість ефективного використання трофіну в комплексній терапії хворих з сенсоневральною приглухуватістю.

Ключові слова: сенсоневральна приглухуватість, аміноглікозидний антибіотик, трофін, морські свинки, внутрішнє вухо

Вступ

Вплив шуму та вібрації на організм людини є одним з провідних шкідливих факторів як навколишнього середовища, так і промислового виробництва, що, між іншим, може призводити до сенсоневральних порушень слуху [4]. За даними ВООЗ (2002 р.), шум займає друге місце серед професійних факторів ризику по медико-соціальному збитку [3]. Сенсоневральна приглухуватість уражає всі вікові групи, призводить до зниження або втрати працездатності, негативно впливає на якість життя пацієнтів, та може стати причиною їхньої інвалідизації. З кожним днем кількість осіб з порушеннями слуху збільшується, так у 2014 році нараховувалося понад 5 % населення світу, а за прогнозами ВООЗ до 2030 року кількість населення з соціально значущими дефектами слуху може зрости до 30 % [17].

До етіологічних факторів сенсоневральної приглухуватості також відносять вплив радіації, підвищений травматизм, інфекційні захворювання (особливо грип та аденовірусні інфекції), захворювання

серцево-судинної системи, а також ототоксичну дію лікарських препаратів та ін. [16, 18].

У зв'язку з розповсюдженістю СНП, запропонована величезна кількість різноманітних схем, методів та препаратів лікування, однак, їхня ефективність не задовільняє ні хворих, ні лікарів.

В останні роки для пошуків ефективного медикаментозного лікування хворих з порушеннями слуху, найбільшу увагу приділяють препаратам, у склад яких входять нейротрофічні фактори та стовбурові клітини [1, 2, 5, 6, 8–11, 14]. Серед таких препаратів нашу увагу привернула суспензія з ембріональної нервової тканини, створена в ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України» за методикою В. І. Цимбалюка та І. Г. Васильєвої (2001 р.). Трофін — екстракт з ембріональної нервової тканини людини, 4–6 тижнів гестації, який отримують з абортивного матеріалу. У препараті наявні нейротрофічні фактори (фактор росту нервів, нейротрофін-3, нейротрофін-4/5), які являють собою поліфункціональні білково-пептидні регулятори, що сприяють дозріванню нейро-

нів та підтримці життєздатності зрілих нейронів, тобто є своєрідними нейропротекторами, а також нейростимуляторами, що стимулюють формування відростків нервових клітин.

Препарат виготовляють згідно з «Інструкцією на виконання робіт по отриманню лікувального засобу з екстракту водорозчинних молекул з мозку ембріона людини («Трофін»»). Технологія його отримання складається з 4 етапів. На першому етапі відбувається суспензування замороженого в рідкому азоті ембріонального мозку людини (4–6 тижнів) у фізіологічному розчині до кінцевої концентрації 10 %, центрифугування при частоті обертання 4000 об/хв. На другому етапі проводиться фільтрування крізь мембранні фільтри, а також розведення отриманого екстракту до концентрації за білком 150 мг/мл (за методом Лоурі). Третій етап полягає в стерилізації отриманої фракції, замороженні та зберіганні при температурі мінус 18 °С не більше ніж 20 діб. На четвертому етапі «Трофін» тестується на біологічну активність та мікробіологічне забруднення відповідно до вимог статті Фармакопеї «Методи мікробіологічного контролю лікарських засобів (тестування стерильності)» з застосуванням методу прямого посіву. Контроль на присутність вірусів гепатиту А, В, С, G; цитомегаловірусу, вірусу герпесу, ВІЛ-інфекції та аденовірусів здійснюється з використанням полімеразної ланцюгової реакції. «Трофін» зберігають відповідно до вимог, викладених у ГОСТ 17768-90, у флаконах зі скляної трубки для лікарських засобів. Така упаковка забезпечує збереження якості препарату протягом усього строку зберігання. Зберігають в морозильних камерах при температурі не вище -15 °С. Один флакон містить не менше 5 мл «Трофіну». Термін зберігання – 20 діб.

Даний препарат пройшов позитивну клінічну апробацію у відновлюючій нейрохірургії при дитя-

чому церебральному паралічі, ішемічному інсульті, черепно-мозковій травмі, паркінсонізмі, розсіяному склерозі [12, 13, 15].

Мета дослідження – визначити ефективність протекторної дії трофіну при експериментальній сенсоневральній приглухуватості, індукованій антибіотиками аміноглікозидного ряду.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження виконані на 37 здорових статевозрілих морських свинках (середня вага 440 г). Усі піддослідні тварини не мали ознак як соматичної, так і отологічної патології. Рефлекс Preyer'a був позитивний у всіх тварин.

Моделювання патологічного процесу глухоти здійснювалося за допомогою ототоксичного антибіотика аміноглікозидного ряду – гентаміцину, який активний відносно різних видів грампозитивних та грамотришечних мікроорганізмів, у тому числі й до синьогнійної та кишкової палички, протей, сальмонели та ін. У терапевтичних концентраціях визначається у тканині нирок, легень, у плевральному та перитонеальному ексудатах. Побічною дією препарату являється його ототоксичність та нефротоксичність [7]. Гентаміцин морським свинкам вводили щоденно протягом 14 днів з розрахунку 50 мг/кг ваги. Після закінчення введення гентаміцину слух контролювали за допомогою отоакустичної емісії та аналізом коротколатентних слухових викликаних потенціалів.

Експериментальні морські свинки були розподілені на 6 груп (таблиця). Перша група (6 тварин, 12 вух) – інтактні тварини, 2 група (6 тварин, 12 вух) – дослідним щоденно підшкірно вводили розчин гентаміцину з розрахунку 50 мг/кг протягом 14 днів (модель сенсоневральної приглухуватості). Морські свинки 3–6 груп (25 тварини, 50 вух) щоденно

Таблиця

Характеристика груп експериментальних тварин

Група тварин	Умова експерименту	Кількість експериментальних тварин	Кількість скроневих кісток
1	Контроль (інтактні тварини)	6	12
2	Модель СНП (гентаміцин 14 діб у дозі 50 мг/кг)	6	12
3	Модель СНП + трофін внутрішньом'язово (3-разове введення)	6	12
4	Модель СНП + трофін внутрішньом'язово (7-разове введення)	6	12
5	Модель СНП + трофін інтраперитонеально (3-разове введення)	7	14
6	Модель СНП + трофін інтраперитонеально (7-разове введення)	6	12
	Усього	37	74

отримували аміноглікозидний антибіотик у вищезазначеній дозі протягом 14 днів (аналогічно 2 групі). На фоні введення гентаміцину морським свинкам, 3 та 4 груп (по 6 тварин у кожній) вводився трофін внутрішньом'язово у дозі 0,4 мг/кг ваги через 1 день протягом 7 (3 група) та 14 (4 група) днів; 5 та 6 групам (відповідно 7 та 6 тварин) даний препарат вводили інтраперитонеально в тій самій дозі та протягом того самого часу.

Виведення морських свинок з експерименту проводили під тіопентал-натрієвим наркозом через 24 год, після останнього введення трофіну. Після гільйотинної декапітації морських свинок виділяли блоки середнього вуха та равлика, які поміщали в 10 % розчин формаліну та відправляли для подальшого дослідження в лабораторію патоморфології.

При вивченні морфологічних змін у слуховому аналізаторі використовували мікроскопічне дослідження препаратів внутрішнього вуха. Для їхнього приготування кісткові фрагменти равлика фіксували протягом 5–7 діб у розчині 10 % нейтрального формаліну, декальцинували — 3–5 діб у 10 % розчині азотної кислоти, обезводнювали в етиловому спирті висхідних концентрацій (50°, 60°, 70°, 80°, 90°) протягом 24 год, просочували в суміші спирт + ефір + целоїдин та в чистому целоїдині впродовж 4 тижнів. Із целоїдинових блоків готували зрізи товщиною 5–7 мікрон, які забарвлювали гематоксиліном та еозином. Гістопрепарати досліджували та фотографували за допомогою мікроскопа Olympus BX 43.

Результати дослідження та їх обговорення

Відомо що внутрішнє вухо морських свинок має форму завитка з 4,5 обертами, яка поділена перетин-

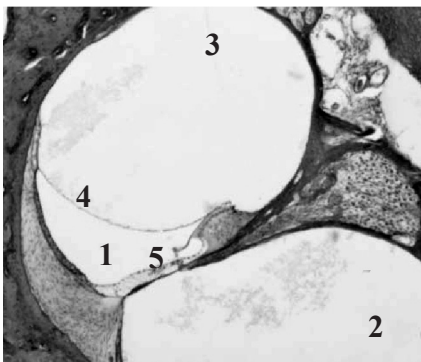


Рис. 1. Внутрішнє вухо інтактної морської свинки: 1 – завитковий канал; 2 – барабанні сходи; 3 – присінкові сходи; 4 – Рейснерова мембрана; 5 – спіральний орган. Гематоксилін-еозин, $\times 40$

ками на присінковій й барабанній сході та завитковий канал. Периферичний слуховий аналізатор (Кортієвий орган) розташований у завитковому каналі перетинчастого лабіринту. Спіральний орган розташований на базиллярній мембрані, яка прикріплюється до кісткової спіральної пластинки стрижня та спіральної зв'язки, що тягнеться вздовж бічної стінки завиткового каналу. У спіральній зв'язці беруть початок капіляри, утворюючи судинну смужку, яка забезпечує утворення ендолімфи та трофіку спірального органа з волосковими клітинами (рис. 1).

У тварин, які отримували ін'єкції гентаміцину протягом 14 діб (II група), спостерігали значні порушення в мікроциркулярному руслі структурних елементів кісткової та перетинчастої завитки. У кровоносних судинах були виражені застійні явища, їхні просвіти затромбовувалися згустками крові, у багатьох ділянках спостерігали явища еритропедезу. Еритроцити, проникаючи в порожнини завитки з кровоносних судин кісткових стінок равлика, формують згустки, які можуть утворювати тромби в просвіті як завиткового каналу, так і в барабанних чи присінкових сходах (рис. 2).

Судинна смужка в каналах є потовщеною, у капілярах виражені застійні явища, які супроводжуються утворенням пігменту гемосидерину (рис. 3).

Морфофункціональні зміни у судинній смужці позначалися й на стані опірних та волоскових клітин спірального органа, що проявлялися порушенням їх рядності, набряком, дезорганізацією на відміну від структурованості цих елементів у інтактних тварин (рис. 4, 5).

Враховуючи все вищенаведене, можна констатувати, що після 14-денного введення гентаміцину відбувається руйнування елементів внутрішнього вуха.

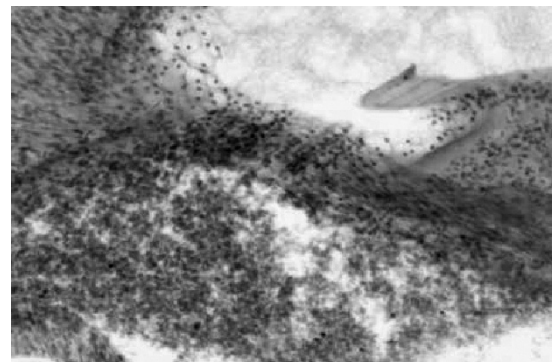


Рис. 2. Кров'яний згусток, що прилягає до кісткової стінки барабанних сходів (14-разові ін'єкції гентаміцину). Гематоксилін-еозин, $\times 200$

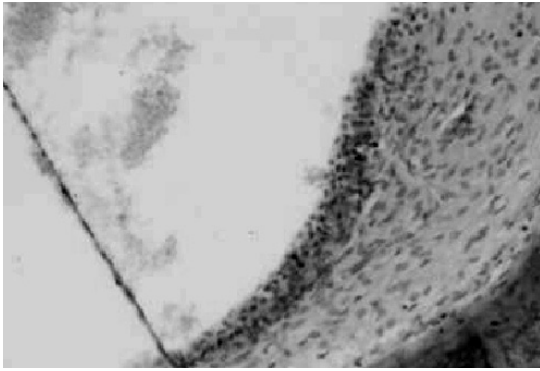


Рис. 3. Судинна смужка тварин, які отримували 14-разове введення гентаміцину, застійні явища, набряк. Гематоксилін-еозин, $\times 200$

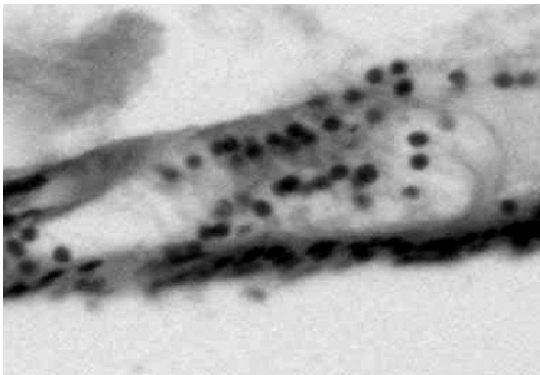


Рис. 4. Упорядкованість опірних клітин спірального органа в інтактних тварин. Гематоксилін-еозин, $\times 400$

У той самий час структури внутрішнього вуха тварин при 3- та 7-разових ін'єкціях трофіну на фоні аміноглікозидного ототоксикозу (відповідно при 7- та 14-денних введеннях) мали нормальну архітектуру та мікроскопічну будову всіх елементів кісткової та перетинчастої завиток (рис. 6).

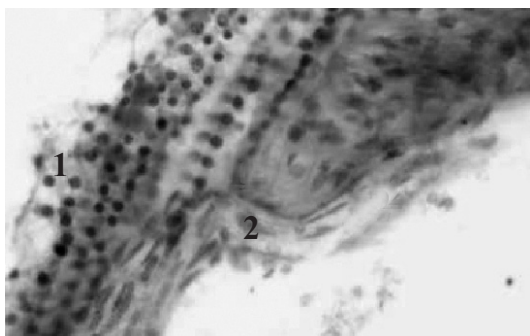


Рис. 7. Спіральний орган експериментальних тварин, на фоні 14 ін'єкцій гентаміцину та 7-разове введення трофіну: 1 – зовнішні волоскові клітини; 2 – внутрішні волоскові клітини. Гематоксилін-еозин, $\times 400$

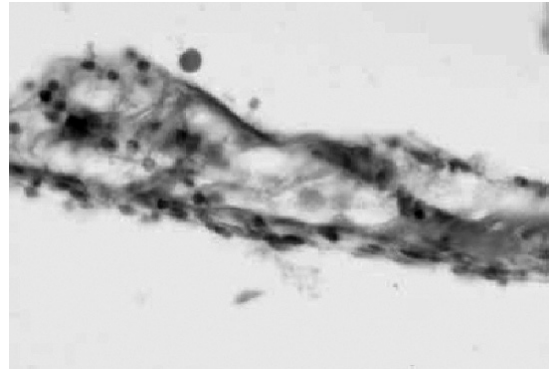


Рис. 5. Дезорганізація опірних клітин, 14-разове введення гентаміцину. Гематоксилін-еозин, $\times 400$

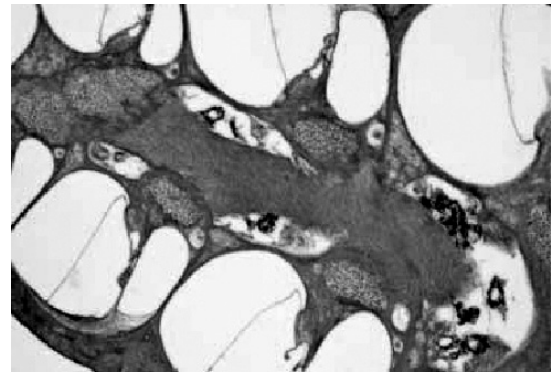


Рис. 6. Перетинчастий та кістковий лабіринти завитки на фоні 14 ін'єкцій гентаміцину та 3-разове введення трофіну. Гематоксилін-еозин, $\times 10$

Зовнішні волоскові клітини призматичної форми мають кругле гіперхромне ядро. Клітини розташовані в три ряди, у їхній апікальній частині містяться стереоцилії. Внутрішні волоскові клітини з гіперхромними ядрами розташовані в один ряд, до них прилягають внутрішні опірні клітини. Між зовнішніми та внутрішніми клітинами утворюється тунель (рис. 7). Таким чином, морфологічна характеристика всіх структурних елементів равлика у тварин, що отримували трофін (III–VI групи), не відрізнялися від інтактних тварин.

Висновки

У результаті проведених досліджень підтверджена ототоксична дія гентаміцину, у дозі 50 мг/кг, на структури внутрішнього вуха морських свинок, що супроводжувалося сенсоневральними порушеннями слуху та патологічними змінами в периферичному слуховому аналізаторі дослідних тварин. На фоні 14-денної аміноглікозидної ототоксикації, 3- та

7-разові ін'єкції трофіну, незалежно від методу введення (внутрішньом'язового та інтраперитонеального), повністю нейтралізували ототоксичну дію гентаміцину. При цьому всі структурні елементи перетинчастої завитки, у тому числі орган Корті, мали притаманну для них структуру.

Література

1. Вплив трансплантації фетальних тканин на серотонінергічні системи головного мозку експериментальних тварин після черепно-мозкової травми / Бараненко Б. О., Цимбалюк В. І., Васильєва І. Г., Чопик Н. Г. // Український нейрохірургічний журнал. – 2012. – № 2. – С. 18–23.

2. Вплив трофіну та глутаргіну на морфологічний стан внутрішнього вуха морських свинок при експериментально викликаний сенсоневральній приглухуватості / А. О. Белоусова, Г. Е. Тімен, В. І. Цимбалюк [та ін.] // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2013. – № 3-с. – С. 19–20.

3. Денисов Э. И. Принципы и критерии стандарта медицины труда по профилактике профессиональной потери слуха / Э. И. Денисов, Е. Н. Илькаева, Н. Н. Курьеров // Медицина труда и промышленная экология. – 2005. – № 2. – С. 16.

4. Кундієв Ю. І. Стратегія забезпечення безпечних умов праці збереження здоров'я працюючих в Україні на 2006–2010 роки / Кундієв Ю. І., Нагорна А. М., Чернюк В. І. // Укр. журн. з пробл. медицини праці. – 2005. – № 3-4. – С. 4–10.

5. Магомедов М. М. Использование трансплантации фетальных тканей в отоларингологии. Анализ состояния проблемы и перспективы развития / Магомедов М. М. // Вестник оториноларингологии. – 1998. – № 2. – С. 16–23.

6. Магомедов М. М. Применение фетальных тканей в терапии хронической нейросенсорной тугоухости // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 75-річчю кафедри та клініки отоларингології Дніпропетровської медичної академії. – Дніпропетровськ, 1997. – С. 140–141.

7. Машковский М. Д. Лекарственные средства. – [15-е изд., перераб., испр. и доп.]. – Москва : РИА «Новая волна», Издатель Умеренков, 2008. – С. 1206.

8. Порівняльна цитоструктурна оцінка росту ембріональної нервової тканини людини в умовах культивування за різних способів її зберігання / Семінова В. М., Цимбалюк В. І., Пічкур Л. Д., Стайло Л. П. // Український нейрохірургічний журнал. – 2008. – № 4. – С. 68–71.

9. Сіптіий В. І. Експериментальне морфологічне та біохімічне обґрунтування застосування кріоконсервованих ембріональних нервових клітин у хірургіч-

Таким чином, трофін проявляє протекторну дію та запобігає прояву ототоксичних властивостей гентаміцину при гострому аміноглікозидному ототоксикозі в дослідних тварин, що в подальшому відкріє можливості в профілактиці та лікуванні сенсоневральної приглухуватості в людини.

ному лікуванні епілепсії / Сіптіий В. І., Кочін О. В., Петренко О. Ю. // Український нейрохірургічний журнал. – 2005. – № 1. – С. 52–56.

10. Вивчення впливу глутаргіну та трофіну на стан внутрішнього вуха морських свинок після експериментально викликаного аміноглікозидного ототоксикозу / Тімен Г. Е., Цимбалюк В. І., Білоусова А. О. [та ін.] // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2012. – №5-с. – С. 137–138.

11. Цимбалюк В. І. Вплив екстракту фетальної нервової тканини на вміст гама-аміномасляної кислоти у культурі нервових клітин / Цимбалюк В. І., Васильєва І. Г., Олексенко Н. П. // Трансплантологія. – 2001. – Т. 2, № 1. – С. 70–73.

12. Результати хірургічного лікування експериментального алергічного енцефаломієліту / Цимбалюк В. І., Лісяний М. І., Маркова О. В., Пічкур Л. Д. // Трансплантологія. – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 115–117.

13. Цимбалюк В. І. Вплив нейротрансплантації на перебіг судомного синдрому у хворих з апалічним синдромом та його наслідками / Цимбалюк В. І., Латишев Д. Ю., Пічкур Л. Д. // Український нейрохірургічний журнал. – 2005. – № 4. – С. 90–93.

14. Экспрессия нейротрофических факторов в эмбриональном мозге человека 5–9 недель гестации / Цымбалюк В. И., Васильева И. Г., Чопик Н. Г. [и др.] // Український нейрохірургічний журнал. – 2003. – № 3. – С. 13–16.

15. Электрофизиологические и морфологические показатели состояния зрительного анализатора в динамике применения Трофина при интоксикации метанолом / Цымбалюк В. И., Носов А. Т., Чеботарева Л. Л., Васюта В. А. // Український нейрохірургічний журнал. – 2004. – № 3. – С. 97–102.

16. Huisman M. A. Neural crest stem cells and their potential application in a therapy for deafness / Huisman M. A., Rivolta M. N. // Frontiers Bioscience (School Ed). – 2012. – V. 1 (4). – P. 121–132.

17. Kersigo J. Inner ear hair cells deteriorate in mice engineered to have no or diminished innervation / Kersigo J., Fritsch B. // Frontiers in aging neuroscience. – 2015. – V. 7. – P. 570–587.

18. Rivolta M. N. New strategies for the restoration of hearing loss: challenges and opportunities / Rivolta M. N. // British Medical Bulletin. – 2013. – V. 105. – P. 69–84.

Руденька Е. Л.

ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ТРОФИНА ПРИ ОСТРОМ АМИНОГЛИКОЗИДНОМ ОТОТОКСИКОЗЕ (МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Государственное учреждение «Институт отоларингологии имени профессора А. И. Коломийченко Национальной академии медицинских наук Украины», г. Киев

Введение. Влияние шума и вибрации на организм человека являются одними из ведущих вредных факторов как окружающей среды, так и промышленного производства, что приводит к нейросенсорным нарушениям слуха. По данным ВОЗ (2002 г.), шум занимает второе место среди профессиональных факторов риска по медико-социальному ущербу. *Цель исследования* – определить эффективность действия трофина при экспериментальной нейросенсорной тугоухости (СНП), индуцированной антибиотиками аминогликозидного ряда.

Материалы и методы исследования. Экспериментальные исследования выполнены на 37 половозрелых морских свинках. Моделирование СНП проводилось с помощью гентамицина, который вводился ежедневно в течение 14 дней из расчета 50 мг/кг веса (2 группа). На фоне введения гентамицина животным (3–6 групп) вводили трофин в дозе 0,4 мл/кг внутримышечно и интраперитонеально.

Результаты. На фоне 14-кратного введения гентамицина наблюдались значительные нарушения в микроциркулярном русле структурных элементов перепончатой улитки. В кровеносных сосудах были выражены застойные явления, их просветы затромбированы сгустками крови. Спиральная связка отечна, имела неравномерную толщину, в капиллярах наблюдался сладж. Опорные и волосковые клетки спирального органа набухшие, рядность их нарушена. Инъекции трофина, независимо от метода введения, полностью нивелировало негативное влияние аминогликозидного антибиотика.

Выводы. Полученные результаты экспериментального исследования дают основание надеяться на возможность эффективного использования трофином в комплексной терапии больных с нейросенсорной тугоухостью.

Ключевые слова: нейросенсорная тугоухость, аминогликозидный антибиотик, трофин, морские свинки, внутреннее ухо

Rudenko K. L.

STUDY OF TROFIN ACTION IN ACUTE AMINOGLYCOSIDE OTOTOXICITY (A MORPHOLOGICAL RESEARCH)

State Institution «O. S. Kolomyichenko Institute of Otolaryngology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kiev

Introduction. The impact of noise and vibration on the human body is one of the major hazards/noxious agents of the environmental and industrial production, causing a sensorineural hearing loss (SNHL). According to the WHO data of 2002, noise is the second largest occupational risk factor by health and social damage.

Objective. To determine the effectiveness of trofin action in experimental sensorineural hearing loss, induced by aminoglycoside antibiotics.

Materials and methods. Experimental studies were performed on 37 mature guinea pigs. A modeling of SNHL was made using gentamicin, which was administered daily for 14 days in the dose of 50 mg/kg (group 2). At the background of gentamicin administration, animals of 3–6 groups received trofin at the dose of 0,4 ml/kg intramuscularly and intraperitoneally.

Results. Significant disorders in the microcirculatory elements of the bone and the membranous labyrinth have been observed on the background of a 14-fold administration of gentamicin. Thus, the blood vessels demonstrated congestion; their lumens were blood-clotted. The spiral ligament was very swollen and of uneven thickness; sludge was observed in capillaries. Hair cells and cochlear were so swollen, that their line was broken. The injection of trofin completely neutralized a negative effect of aminoglycoside antibiotic, irrespective of the method of administration.

Conclusions. The results of experimental studies give occasion to the hope for the possibility of effective use of trofin for treatment of patients with sensorineural hearing loss.

Key words: hearing loss, aminoglycoside antibiotic, trofin, guinea pigs, inner ear

References

1. Baranenko, B. O., Tsybalyuk, V. I., Vasilyeva, I. G., Chopyk, N. 2012. «Effect of transplantation of fetal tissues on serotonergic systems in the brain of experimental animals as a result of a brain injury», Ukrainian neurosurgical journal, no. 2, pp. 18–23 (in Ukrainian).

2. Belousova, A. O., Timen, G. E., Tsybalyuk, V. I. et al. 2013. «Impact trofin and glutargin on morphological state of the inner ear in guinea pigs in experimentally induced sensorineural hearing loss», Zhurn. vushnykh, nosovykh i horlovykh khvorob, no. 3, pp. 19–20 (in Ukrainian).

3. Denisov, E. I., Ilkayeva, E. N., Kuryerov, Y. Y. 2005. «Principles and criteria of the standard on occupational

health on prevention of hearing loss», *Meditina truda i promyshlennaya ekologiya*, no. 2, pp. 16 (in Russian).

4. Kundiyev, Y. I., Nahorna, A. M., Chernyuk, V. I. 2005, «Strategy of providing safe work conditions and promotion of the population health in Ukraine for 2006–2010», *Ukr J Occup Health*, no. 3–4, pp. 4–10 (in Ukrainian).

5. Magomedov, M. 1998, «The use of fetal tissue transplantation in otolaryngology. Analysis of the problems and prospects of development», *Vestnik otorinolaringologii*, no. 2, pp. 16–23 (in Russian).

6. Magomedov, M. 1997, The use of fetal tissues in treatment of chronic sensorineural hearing loss, *Proceedings of the International Scientific-Practical Conference on the 75th anniversary of the Chair of Otolaryngology and Clinics of the Dnipropetrovsk Medical academy. Dnipropetrovsk*, pp. 140–141 (in Russian).

7. Mashkovsky, M. D. *Drugs*, (15th ed., rev., corr. and add.). Moscow: RIA «Novaya volna», 1206 p. (in Russian).

8. Semenova, V. M., Tsimbalyuk, V. I., Pichkur, L. D. 2008, «Comparative cytostructural assessment of the growth of human embryonic neural tissue in conditions of cultivation by various ways of storage», *Ukrainian neurosurgical journal*, no. 4, pp. 68–71 (in Ukrainian).

9. Sipityj, V. I., Kochin, O. V., Petrenko, O. 2005, «Experimental morphological and biochemical grounding of the use of cryopreserved embryonic nerve cells in the surgical treatment of epilepsy», *Ukrainian neurosurgical journal*, no. 1, pp. 52–56 (in Ukrainian).

10. Timen, G. E., Tsymbalyuk, V. I., Byelousova, A. O. et al. 2012, «Study of the effect of glutargin and trofin the state of the inner ear in guinea pigs after experimentally induced aminoglycoside ototoxicity», *Zhurnal vush., nosovykh i gorlovykh khvorob*, no. 5, pp. 137–138 (in Ukrainian).

11. Tsymbalyuk, V. I., Vasiliev, I. G., Oleksenko, N. 2001, «Effect of extract of fetal nerve tissue on the contents of gamma-aminobutyric acid in the culture of nerve cells», *Transplantologia*, v. 2, no.1, pp. 70–73 (in Ukrainian).

12. Tsymbalyuk, V. I., Lisyanyi, M. I., Markova, E. V., Pichkur, L. D. 2003, «Results of surgical treatment of experimental allergic encephalomyelitis», *Transplantologia*, v. 4, no.1, pp. 115–117 (in Ukrainian).

13. Tsymbalyuk, V. I., Latyshev, D. Y., Pichkur, L. D. 2005, «Impact of neurotransplantation on the course of seizures in patients with apallic syndrome and its consequences», *Ukrainian neurosurgical journal*, no. 4, pp. 90–93 (in Ukrainian).

14. Tsymbalyuk, V. I., Vasilieva, I. G., Chopik, N. G. et al. 2003, «Expression of neurotrophic factors in the embryonic human brain of 5-9 weeks of gestation», *Ukrainian neurosurgical journal*, no. 3, pp. 13–16 (in Russian).

15. Tsymbalyuk, V. I., Nosov, T., Chebotarev, L. L., Vasyuta, V. A. 2004, «Electrophysiological and morphological indicators of the state of the visual analyzer in the dynamic of Trofin use in methanol intoxication», *Ukrainian neurosurgical journal*, no. 3, pp. 97–102 (in Russian).

16. Huisman, M. A., Rivolta, M. N. 2012, «Neural crest stem cells and their potential application in a therapy for deafness», *Frontiers Bioscience (School Ed)*, v. 4, pp. 121–132.

17. Kersigo, J., Fritzsche, B. 2015, «Inner ear hair cells deteriorate in mice engineered to have no or diminished innervations», *Frontiers in aging neuroscience*, v. 7, pp. 570–587.

18. Rivolta, M. N. 2013, «New strategies for the restoration of hearing loss: challenges and opportunities», *British Medical Bulletin*, v. 105, pp. 69–84.

Надійшла: 5 квітня 2016 р.

Контактна особа: Руденька К. Л., науковий співробітник, ДУ «Інститут отоларингології імені професора О. С. Коломійченка НАМН України», буд. 3, вул. Зоологічна, м. Київ. Тел.: + 38 0 97 693 50 69.