

*Ш.Э. АМОНОВ, А.У. ИБРАГИМОВА*

## **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ СЕНСОНЕВРАЛЬНАЯ ТУГОУХОСТЬ: СОСТАВ ПЕРИЛИМФЫ**

*Каф. болезней уха, горла и носа с детской стоматологией  
Ташкент. пед. мед. ин-та (ректор – Б.Т. Даминов)*

Среди детской патологии ведущее место занимают острые заболевания дыхательной системы, в результате которых отмечается высокая смертность. Доминирующими в лечении таких больных являются антибиотики [1]. Определяя бактериочувствительность возбудителей, отоларингологи в ряде случаев назначают пациентам гентамицин из аминогликозидов, не учитывая возможное возникновение осложнений в виде сенсоневральной тугоухости [6]. Известно, что гентамицин в настоящее время является самым эффективным антибиотиком, обладающим широким спектром действия, и широко применяется при различных инфекционных заболеваниях.

Патогенез токсического поражения органа слуха рассматривается рядом авторов с различных позиций.

В последние годы в зарубежной литературе появились многочисленные сообщения о высокой частоте развития сенсоневральной тугоухости (СНТ) гентамициновой этиологии.

Ототоксичность гентамицина в определенной степени зависит от способа его введения. По данным ряда исследователей, при различных путях введения наблюдается быстрое и выраженное ототоксическое действие препарата. Н.В. Великоруссова, С. Эдельштейн [2] считают, что клинические проявления и течение ототоксикозов, независимо от вида аминогликозидов, характеризуются однотипностью реакций органа слуха и равновесия на ототоксические свойства антибиотиков [4, 5].

Особенностью нарушения слуха после приема ототоксических антибиотиков является то, что оно может наступать в различ-

ные сроки после использования препаратов – от 3-4 суток до нескольких месяцев. При этом процесс зачастую бывает двусторонним и снижение слуха имеет высокочастотный характер [3].

В настоящее время общепризнано, что в основе возникновения ототоксических поражений лежат два фактора: проницаемость гематолабиринтного барьера (ГЛБ) и реакция самих рецепторных образований на воздействие токсического агента. Пожалуй, сочетание этих двух факторов и определяет течение патологических процессов во внутреннем ухе [9, 10].

Как известно, структурную основу ГЛБ составляют сосудистые образования внутреннего уха. Обладая избирательной проницаемостью, ГЛБ защищает структурные элементы внутреннего уха от воздействия вредных факторов экзогенного и эндогенного происхождения. От функционального состояния ГЛБ зависит проникновение и распределение таких токсических веществ между кровью и жидкостными средами внутреннего уха. В последующем данные средства, нарушая микроциркуляцию в структурах внутреннего уха, способствуют развитию аноксии, приводят к нарушению барьерных систем и вызывают кумуляцию антибиотика в жидкостных средах лабиринта, после чего в значительной степени нарушаются процессы активного транспорта катионов в улитке, блокируются белково-синтезирующие функции клеток, приводя к дизметаболизму РНК, ДНК, нарушению аэробной и анаэробной фаз углеводного обмена. Важное место в процессах рецепции придается и фосфолипидам (ФЛ). Однако роль изменений спектра ФЛ, их окисленно-

сти и образования лизоформ в процессе восприятия звуковых сигналов окончательно не установлена [7, 8].

В научной литературе работ, посвященных изучению фосфолипидного состава перелимфы при гентамициновой СНТ, мы не нашли.

**Целью** настоящей статьи явилось изучение у новорожденных кроликов фосфолипидного состава перилимфы после введения гентамицина.

#### **Материалы и методы исследований**

В работе использованы новорожденные кролики в возрасте до 1 мес (в среднем масса тела составляла 300-400 г), которым вводился гентамицин внутримышечно в дозе 8 мг/кг в сутки. Контролем служили крольчата идентичного возраста и массы тела, которым внутримышечно (в/м) инъецировался вводили физиологический раствор хлорида натрия в том же объеме. Забой кроликов осуществляли через 10, 20, 30 дней от начала эксперимента. Перилимфа извлекалась инсулиновым шприцем, и липиды экстрагировались по методу Фолча. Фосфолипиды (ФЛ) оценивались по содержанию неорганического фосфора.

#### **Результаты и их обсуждение**

Исследование фосфолипидного состава перилимфы у кроликов 1-й группы после 10-дневного введения гентамицина выявило значительное отклонение от аналогичных показателей в контроле (табл. 1). Суммарное содержание ФЛ в перилимфе снизилось по сравнению с контролем в 1,1 раза, что было статически недостоверно ( $P > 0,05$ ). Более длительное введение антибиотика привело к большому уменьшению уровня ФЛ; на 20, 30-й дни интоксикации показатели ФЛ были ниже контроля, соответственно, в 1; 2; 3 и 1; 3 раза. Хотя между длительностью введения гентамицина и степенью уменьшения содержания ФЛ зависимость носила статически недостоверный характер ( $P > 0,05$ ), однако тенденция к снижению была отчетливой. К 30-му дню уменьшение показателя ФЛ по отношению к таковому в контроле имело статически достоверный характер ( $P < 0,05$ ).

Содержание лизофосфатидилхолина (ЛФХ) в динамике введения гентамицина увеличивалось значимо и было выше кон-

троля, соответственно, в 1,97; 2,68 и 3,38 раза. Столь интенсивное возрастание молярной доли окисленной формы ФЛ сопровождается уменьшением уровня фосфатидилхолина (ФХ). Если в группе сравнения молярная доля ФХ составляла 48,1%, то в результате интоксикации она снижалась по сравнению с контролем, соответственно, в 1,07; 1,20 и 1,33 раза в различные сроки исследования. Аналогичные изменения наблюдались и в содержании фосфатидилэназитола (ФЭА), молярная доля которого в контроле равнялась 20,8%, тогда как в результате интоксикации уровень ФЭА плавно снижался в зависимости от сроков эксперимента, соответственно, в 1,23; 1,37 и 1,53 раза.

Более значительно уменьшалось содержание фосфатидной кислоты (ФК): чем длительнее была интоксикация, тем меньшим был показатель ФК относительно контроля, соответственно, в 1,43; 1,67 и 2,0 раза. Видимо, отмеченные изменения послужили причиной снижения сенсорной функции слуховых рецепторов. Уменьшение содержания ФХ и ФЭА привело к сдвигам в соотношении кислых и нейтральных ФЛ (табл. 2).

Важно отметить, что уменьшение абсолютного показателя нейтральных ФЛ было статически недостоверным, тогда как их относительное значение изменялось в статически недостоверных пределах ( $P > 0,05$ ). Видимо, данный факт надо рассматривать с точки зрения адаптационных возможностей организма кроликов младшей возрастной группы. Содержание кислых ФЛ уменьшалось в динамике эксперимента и было ниже, чем в контроле, соответственно, в 1,22; 1,26 и 1,30 раза, хотя его снижение на 20 и 30-й дни эксперимента было статически недостоверным ( $P > 0,05$ ). Отмеченные изменения привели к уменьшению показателя соотношения кислых и нейтральных ФЛ только на 10-й день эксперимента, тогда как в последующие сроки (к 30-му дню) их соотношение становилось выше контроля.

Содержание легко окисляющихся ФЛ было стационарным и удерживалось на уровне контроля на всем протяжении эксперимента. Вероятно, данный феномен так-

же объясняется с точки зрения компенсаторных возможностей молодого организма,

поддерживающего гомеостаз внутреннего уха.

Таблица 1

Фосфолипидный состав перилимфы у кроликов в динамике гентамициновой тугоухости

Изучаемые показатели	Содержание фосфолипидов в контрольной и испытуемой группах								
	контроль	1-я группа			P 1:2	P 1:3	P 1:4	P 2:3	P 3:4
		10 дней	20 дней	30 дней					
Сумма	124,07	113,07	101,14	95,91	<0,05	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
ЛФХ	0,71	1,4	1,9	2,4	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
СФМ	14,0	9,07	11,23	13,11	<0,05	<0,01	<0,05	>0,0	>0,05
ФХ	60,0	56,0	50,0	45,0	>0,05	<0,05	<0,01	>0,05	>0,05
ФИ	3,0	4,0	3,7	3,0	>0,05	<0,05	<0,01	>0,05	>0,05
ФС	3,0	4,0	4,6	5,2	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ФЭА	26,0	21,0	19,0	17,0	<0,05	<0,01	<0,01	>0,05	>0,05
КЛ	6,0	4,6	4,71	5,2	<0,01	<0,01	<0,05	>0,05	>0,05
ФК	10,0	7,0	6,0	5,0	<0,01	<0,01	<0,01	>0,05	>0,05
n =	= 6	= 6	6/6	9/9					

Таблица 2

Содержание групп фосфолипидов в перилимфе у кроликов в динамике интоксикации гентамицином

Изучаемые показатели	Содержание фосфолипидов в контрольной и испытуемой группах												
	контроль		испытуемая группа										
			10 дней		20 дней		30 дней		P 1:2	P 1:3	P 1:4	P 2:3	P 3:4
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%					
Нейтральные ФЛ	86,0	69,0	77,0	68,1	69,0	68,2	62,0	64,6	<0,05	<0,01		<0,05	<0,05
Кислые ФЛ	24,0	19,2	19,6	17,3	19,01	18,8	18,4	19,2	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
Кислые / нейтральные ФЛ	0,279	-	0,255		0,275		0,297		-	-	-	-	-
Легкоокисляющиеся ФЛ	8,0	6,4	8,0	7,1	8,3	8,2	8,2	8,5	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Таким образом, в механизмах развития антибиотиковой тугоухости важная роль принадлежит ФЛ-составу перилимфы, при этом увеличивается абсолютное содержание лизофосфатидилхолина, что приводит к развитию мембранодеструкции. Параллельно с этим, наблюдалось уменьшение уровня фосфатидилхолина, что способствовало снижению антиоксидантного свойства

перилимфы, и уменьшение показателя фосфатидилэназитола, приводящего к нарушению процессов рецепции. Полученные результаты проведенных исследований свидетельствуют о необходимости коррекции проводимого лечения при сенсоневральной тугоухостью токсического генеза путем включения препаратов, содержащих эссенциальные фосфолипиды.

1. Бабияк В.И. Этиология двусторонней нейросенсорной тугоухости и глухоты у детей раннего возраста // Журн. ушных, носовых и горловых хвороб. – 2002. – № 5. – С. 1-8.
2. Великорусова Н. В., Эдельштейн С. И. Антибиотики. – 1971. – №2. – С. 180-181.
3. Гукович В.А. Этиология двусторонней нейросенсорной тугоухости и глухоты у детей раннего возраста // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. – 1986. – №5. – С. 1-8.
4. Загорянская М.Е., Румянцева М.Г., Каменецкая С.Б. Причины развития нарушений слуха у детей // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 1996. – № 3-4. – С. 7-8.
5. Таварткиладзе Г.А. Раннее выявление нарушений слуха начиная с периода новорожденности // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 1996; 3-4: 7-8: 50-54.
6. Тарасов Д.И., Наседкин А.Д., Лебедев В.П., Токарев О.П. Тугоухость у детей. – М.: Медицина, 1999. – 205 с.
7. Ahmed H.A., Jazrawi R.P., Goggin P.M., Dormandy J., Northfield T.C. Intrahepatic biliary cholesterol and phospholipid transport in humans: effect of obesity and cholesterol cholelithiasis // J. Lipid Res. – 1995, 36, 2562-2573.
8. Andrieu-Abadie N., Jaffrezou J.P., Hatem S., Laurent G., Levade T., Mercadier J.J. L-Carnitine prevents doxorubicin-induced apoptosis of cardiac myocytes: role of inhibition of ceramide generation // FASEB J. – 1999, 13, 1501-1510.
9. Balsinde J., Balboa M.A., Insel P.A., Dennis E.A. Regulation and inhibition of phospholipase A2 // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 1999, 39, 175-189.
10. Bazzi M.D., Youakim A., Nelsestuen G.L. Importance of phosphatidylethanolamine for association of protein kinase C and other cytoplasmic proteins with membranes // Biochemistry. – 1992, 31, 1125-1134.

Поступила в редакцию 02.09.10.

© Ш.Э. Амонов, А.У. Ибрагимова, 2011

#### **ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА СЕНСОНЕВРАЛЬНА ПРИГЛУХУВАТІСТЬ: СКЛАД ПЕРИЛІМФИ**

*Амонов Ш.Е., Ібрагімова А.У. (Ташкент)*

##### *Резюме*

Досліджувався фосфоліпідний склад перилімфи у кролів при гентаміциновій моделі нейросенсорної приглухуватості. Визначена роль порушення фосфоліпідного складу перилімфи в патогенезі нейросенсорної приглухуватості. В складі перилімфи виявлено значне збільшення кількості окислених форм фосфоліпідів.

#### **EXPERIMENTAL SENSORINEURAL HEARING LOSS: THE COMPOSITION OF THE PERILYMPH**

*Amonov Sh.E., Ibragimova A.U. (Tashkent)*

##### *Summary*

It has been the phospholipids contents of perilymphatic fluid of rabbits at the gentamicine model of sensorineural hearing loss. It is detected the role of changing of the phospholipids spectrum of perilymphatic fluid in the patogenesis of sensorineural hearing loss. The number of oxygenated form of the phospholipids and the level of the phosphotidylcholine decreases.