

АНТИСУРДИТАНТНОЕ СВОЙСТВО СТРУКТУРНОГО АНАЛОГА ТАУРИНА

УДК 616.379
DOI: 10.17816/RCF16225-32

© Л.К. Хныченко¹, Н.Н. Петрова², Е.В. Ильинская³, А.Е. Танчук²

¹ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург;

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

³ ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Хныченко Л.К., Петрова Н.Н., Ильинская Е.В., Танчук А.Е. Антисурдитантное свойство структурного аналога таурина // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т. 16. – № 2. – С. 25–32. doi: 10.17816/RCF16225-32

Поступила в редакцию 18.05.2018

Принята к печати 29.06.2018

◆ **Резюме.** В статье представлены результаты исследования отопротекторного действия структурного аналога таурина при сенсоневральной тугоухости. Работа выполнена на морских свинках с использованием электрофизиологических и цитохимических методов. Доказано, что структурный аналог таурина обладает антисурдитантным (отопротекторным)

свойством, которое проявляется в восстановлении амплитудно-временных характеристик потенциала действия слухового нерва и микрофонного потенциала улитки.

◆ **Ключевые слова:** сенсоневральная тугоухость; структурный аналог таурина.

ANTISURDANT PROPERTIES OF THE STRUCTURAL ANALOGUE OF TAURIN

© L.K. Khnychenko¹, N.N. Petrova², E.V. Ilyinskaya³, A.E. Tanchuk²

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

³ Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia

For citation: Khnychenko LK, Petrova NN, Ilyinskaya EV, Tanchuk AE. Antisurdant properties of the structural analogue of taurin. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(2):25-32. doi: 10.17816/RCF16225-32

Received: 18.05.2018

Accepted: 29.06.2018

◆ **Abstract.** The article presents the results of the study of the otoprotective effect of the structural analog of taurine in the case of sensorineural hearing loss. The work was performed on guinea pigs using electrophysiological and cytochemical methods. It is proved that the structural analogue of taurine has an antisurdant (otoprotective) property, which

manifests itself in restoring the amplitude-time characteristics of the potential of the auditory nerve action and the microphone potential of the cochlea.

◆ **Keywords:** sensorineural hearing loss; structural analogue of taurine.

Сенсоневральная тугоухость (СНТ) относится к заболеваниям, проблема диагностики и лечения которых в настоящее время не теряет своей актуальности. Волосковые клетки, специализированные сенсорные рецепторы внутреннего уха, составляя основу нашей способности слышать и поддерживать равновесие, преобразуют механическую энергию в электрические нервные стимулы, которые достигают мозга.

Громкий шум, травма, инфекции, старение и многие другие причины могут разрушать волосковые клетки и вызывать развитие сенсоневральной тугоухости [7, 12, 21, 26, 27, 35]. Среди физических факторов, способствующих потере слуха, наибольшего внимания заслуживает производствен-

ный шум, который может оказывать негативное действие либо изолированно, либо в комплексе с другими факторами, к числу которых относится вибрация.

В связи с ярко выраженной полиэтиологичностью патогенез сенсоневральной тугоухости во многом остается малоизученным. Однако вне зависимости от причинного фактора у пациентов, страдающих тугоухостью, развиваются гипоксия и нарушения микроциркуляции внутреннего уха, позволяющие предполагать сходство основных механизмов патогенеза. В связи с этим патогенез СНТ рассматривается с позиции объединения всех этиологических факторов в один общий стресс-формирующий фактор, а клинические проявления в слуховом ана-

лизаторе — как конечное звено в цепи взаимозависимых реакций в рамках синдрома эндогенной интоксикации.

Не прекращается научный поиск лекарственных средств, которые могли бы не просто устранять симптомы патологических состояний, но и активно включаться во внутриклеточные метаболические процессы, способствовать нормализации обмена веществ, бороться с оксидативным стрессом.

Наше внимание привлекла аминокислота таурин. Интерес к таурину обусловлен прежде всего его мембраностабилизирующими эффектами, нейромодулирующим действием в ЦНС, регуляторным влиянием на метаболические процессы [2, 3, 10, 13, 14, 29, 31, 32]. Вместе с тем препятствием для широкого терапевтического применения таурина является его слабое проникновение через гематоэнцефалический барьер и быстрая инактивация в организме. Поэтому большой интерес представляет создание новых структурных аналогов аминокислоты таурина, обладающих более высокой эффективностью и низкой токсичностью.

К настоящему времени в отделе нейрофармакологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» синтезированы *n*-фенилалкильные производные аминокислоты таурина и подробно проанализированы их фармакологические свойства. Выявлено, что соединения этой группы представляют собой антигипоксанты, оказывают антиоксидантное, кардиотропное, церебропротекторное и гепатопротекторное действие [13, 15–17].

Цель настоящего исследования — оценить антисурдитантное (отопротекторное) действие *N*-изопропиламид-2-(1-фенилэтил) аминоксаноэтансульфонокислоты на модели профессиональной тугоухости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты проведены на 60 морских свинках массой 250–400 г, полученных из питомника «Рапполово». Животные содержались в условиях вивария на стандартном сбалансированном рационе со свободным доступом к воде при 12-часовом световом дне. Тугоухость моделировали воздействием шумо-вибрационного фактора по методу А.А. Ланцова и др. (1996).

Экспериментальных животных делили на четыре группы. Первая — интактные животные, 2-я, 3-я и 4-я группы подвергались воздействию шумо-вибрационного фактора.

Структурный аналог таурина — соединение *N*-изопропиламид-2-(1-фенилэтил) аминоксаноэтансульфонокислоты вводили внутримышечно в дозе 15 мг/кг (1/20 LD₅₀) один раз в день. При этом морские свинки 3-й группы тестируемое соединение получали после окончания воздействия шумо-вибрационного фактора в течение 7 дней (лечебное действие), а животные 4-й группы — от момента

начала воздействия шумо-вибрационного фактора в течение 7 дней (профилактическое действие). Животным 2-й группы вводили (внутримышечно) физиологический раствор в эквивалентном объеме.

Показатели биоэлектрической активности улитки регистрировали от окна улитки морских свинок, доступ к которому производился по методу Л.Н. Ямпольского [18]. Основная часть исследований проведена при полосе пропускания по уровню 3 дБ от 180 до 1200 Гц. В качестве стимулов для регистрации потенциала действия слухового нерва использовали широкополосные звуковые щелчки длительностью 0,1 мс с частотой следования 50 импульсов в 1 с при интенсивности сигнала от 0 до 79 дБ УЗД с нисходящим шагом в 5–10 дБ. При регистрации микрофонных потенциалов в качестве звуковых раздражителей использовали чистые тоны частотой 125, 250, 2000, 1000, 2000, 4000 Гц при интенсивности сигнала 70 дБ УЗД.

По окончании электрофизиологического эксперимента улитки морских свинок были подвергнуты морфологическому исследованию с применением методики прижизненной изоляции лабиринтов, разработанной Я.А. Винниковым и Л.К. Титовой [4]. Наркотизированных животных декапитировали, выделяли буллы, а костные улитки погружали в фиксирующий раствор. С целью выявления примембранного комплекса (гликокаликса) улитки фиксировали двумя методами: с использованием лантана и альцианового синего. При первом способе материал в течение 1 ч фиксировали 2,5 % раствором глутаральдегида с лантаном на 0,1 М какодилатном буфере и постфиксировали 1 ч 1 % раствором OsO₄ с лантаном на том же буфере [5]. При втором способе фиксации улитки помещали в 4 % глутаральдегид с альциановым синим и постфиксировали в 1 % растворе OsO₄. Затем материал обезвоживали, заключали в эпон-812, изготавливали ультратонкие срезы и исследовали их в просвечивающем микроскопе TESLA-BS-540. Результаты цитохимического исследования распределения гликокаликса, независимо от способа выявления продукта реакции, были идентичны.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основными измеряемыми параметрами при изучении биоэлектрической активности слухового анализатора служили амплитуда и латентные периоды пиков. Результаты исследования амплитудно-временных характеристик потенциала действия слухового нерва у животных представлены в табл. 1.

При воздействии шума и вибрации изменилось поведение животных. Так, в момент включения вибростенда морские свинки замирали на короткое время, а затем начинали скрести лапами и беспокойно перемещаться в своих отсеках, а после прекращения ра-

■ Таблица 1. Влияние структурного аналога таурина (N-изопропиламид-2-(1-фенилэтил) аминокетансульфокислоты) на изменение амплитуды и латентные периоды потенциала действия у экспериментальных животных ($M \pm m$)

Группы животных		Интенсивность, дБ	Амплитуда, мкВ		Латентный период, мс	
			N_1	N_2	N_1	N_2
1	Контроль	70	118,82 ± 5,51	58,05 ± 2,43	1,83 ± 0,04	3,31 ± 0,19
2	Шум + вибрация		56,11 ± 4,55	27,93 ± 1,37	1,69 ± 0,09	2,98 ± 0,09
3	Лечение		97,44 ± 1,53	45,63 ± 4,35	1,73 ± 0,08	3,21 ± 0,11
4	Профилактика		101,13 ± 3,28	46,78 ± 4,51	1,77 ± 0,06	3,25 ± 0,09
1	Контроль	60	77,08 ± 4,81	38,59 ± 1,89	2,12 ± 0,14	3,39 ± 0,18
2	Шум + вибрация		37,16 ± 3,26	23,12 ± 0,75	1,91 ± 0,07	3,12 ± 0,11
3	Лечение		61,91 ± 3,13	31,25 ± 1,28	1,89 ± 0,06	3,49 ± 0,06
4	Профилактика		64,11 ± 4,29	33,62 ± 1,33	1,94 ± 0,08	3,55 ± 0,14
1	Контроль	50	53,76 ± 2,85	29,03 ± 1,37	2,24 ± 0,13	3,81 ± 0,19
2	Шум + вибрация		29,92 ± 1,17	18,67 ± 0,47	2,01 ± 0,04	3,41 ± 0,07
3	Лечение		41,39 ± 3,24	26,56 ± 2,15	2,08 ± 0,05	3,69 ± 0,08
4	Профилактика		43,81 ± 3,41	27,16 ± 1,83	2,11 ± 0,09	3,71 ± 0,09
1	Контроль	40	32,29 ± 1,55	22,91 ± 1,19	2,34 ± 0,15	3,98 ± 0,21
2	Шум + вибрация		24,89 ± 1,87	14,97 ± 1,23	2,18 ± 0,04	3,67 ± 0,09
3	Лечение		30,95 ± 1,84	18,65 ± 0,51	2,24 ± 0,06	3,83 ± 0,11
4	Профилактика		31,03 ± 1,72	19,47 ± 0,81	2,26 ± 0,07	3,89 ± 0,09
1	Контроль	30	20,83 ± 1,17	12,49 ± 0,21	2,57 ± 0,13	4,31 ± 0,06
2	Шум + вибрация		16,89 ± 0,89	10,08 ± 0,34	2,29 ± 0,05	3,89 ± 0,05
3	Лечение		19,98 ± 0,21	12,13 ± 0,24	2,45 ± 0,07	4,01 ± 0,05
4	Профилактика		20,16 ± 0,32	12,21 ± 0,17	2,47 ± 0,09	4,11 ± 0,08
1	Контроль	20	11,13 ± 0,32	5,98 ± 0,29	2,74 ± 0,19	4,28 ± 0,11
2	Шум + вибрация		8,98 ± 0,21	–	2,38 ± 0,18	–
3	Лечение		10,31 ± 0,32	3,23 ± 0,11	2,69 ± 0,06	4,19 ± 0,09
4	Профилактика		10,57 ± 0,29	4,37 ± 0,09	2,74 ± 0,09	4,22 ± 0,07

боты вибростенда находились в заторможенном состоянии, имели неопрятный внешний вид (шерстяной покров был загрязнен выделениями). Наблюдаемые поведенческие реакции свидетельствуют о том, что у животных на фоне воздействия шума и вибрации развивалось стрессовое состояние.

При воздействии шумо-вибрационного фактора у животных 2-й группы возникающие изменения биоэлектрической активности касались преимущественно вольтажа пиков и характеризовались их заметным снижением на всех исследуемых интенсивностях. Так, амплитуда N_1 потенциала действия слухового нерва при интенсивности звука 70 дБ уменьшалась с 118,82 ± 5,51 до 56,11 ± 4,55 мкВ, а амплитуда пика N_2 — с 58,05 ± 2,43 до 27,93 ± 1,37 мкВ ($p < 0,05$). При интенсивности 20 дБ определялась минимальная амплитуда пика N_1 (8,98 ± 0,21 мкВ), тогда как пик N_2 не регистрировался вовсе.

При введении структурного аналога таурина амплитуды пиков N_1 и N_2 восстанавливались, приближаясь к нормальным значениям, определяемым у животных 1-й группы. Эта тенденция отчетливо вы-

являлась как в группе животных, получавших тестируемое соединение в качестве лечебного средства (3-я группа), так и в группе животных, получавших препарат профилактически (4-я группа). При введении препарата уже при минимальной интенсивности звукового сигнала, равной 20 дБ, регистрировались амплитуды пиков N_1 и N_2 , в то время как при действии шумо-вибрационного фактора при интенсивности 20 дБ пик N_2 потенциала действия не регистрировался вообще. У животных, получавших препарат с лечебной целью, амплитуда пика N_1 возрастала с 10,31 ± 0,32 до 97,44 ± 1,53 мкВ при 70 дБ УЗД. В 4-й группе животных, получавших препарат профилактически, амплитуда пика N_1 увеличивалась с 10,57 ± 0,29 до 101,13 ± 3,28 мкВ. Подобные изменения наблюдались и в отношении амплитуды пика N_2 : при лечебном воздействии препарата (3-я группа животных) амплитуда пика N_2 возрастала с 3,23 ± 0,11 до 45,63 ± 4,35 мкВ при 70 дБ УЗД; при профилактическом воздействии (у морских свинок 4-й группы) — с 4,37 ± 0,09 до 46,78 ± 4,51 мкВ.

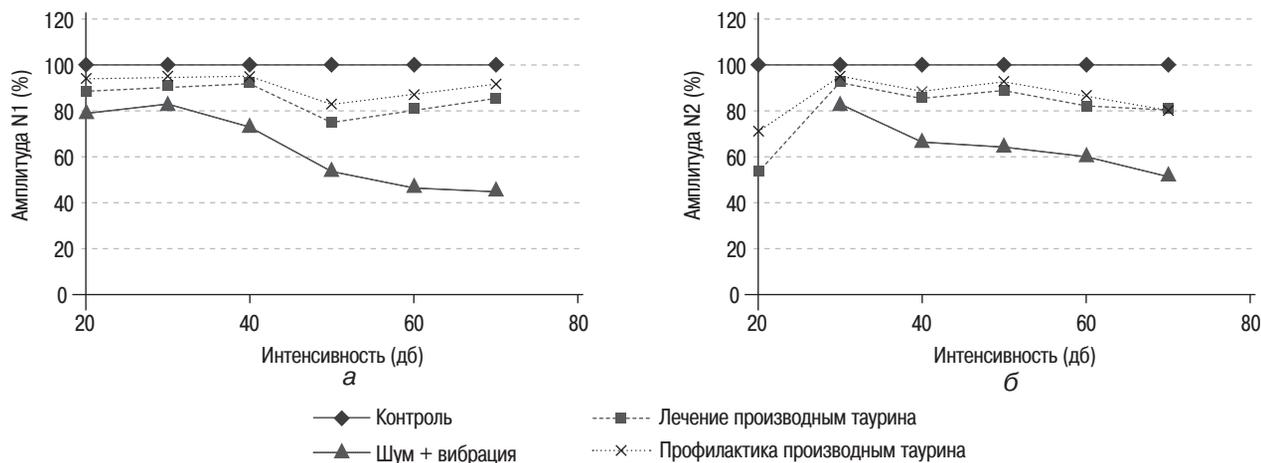


Рис. 1. Динамика изменения амплитуд пиков N_1 и N_2 потенциала действия слухового нерва: а — изменение амплитуды пика N_1 ; б — изменение амплитуды пика N_2

■ Таблица 2. Влияние структурного аналога таурина N-изопропиламид-2-(1-фенилэтил) аминоэтансульфонокислоты (15 мг/кг) на изменения микрофонного потенциала улитки морских свинок при интенсивности 70 дБ ($M \pm m$)

Частота, Гц	Амплитуда, мкВ			
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
125	7,61 ± 0,65	0,89 ± 0,04	3,09 ± 0,18*	3,78 ± 0,14*
250	20,10 ± 0,96	1,28 ± 0,09	8,69 ± 0,30*	9,21 ± 0,27*
500	35,85 ± 0,53	2,88 ± 0,24	22,76 ± 1,07*	24,15 ± 1,11*
1000	20,61 ± 0,12	1,15 ± 0,06	13,65 ± 0,19*	15,83 ± 0,31*
2000	19,79 ± 1,98	0,54 ± 0,03	6,28 ± 0,07*	7,32 ± 0,13*
4000	16,00 ± 0,15	1,15 ± 0,03	9,43 ± 0,21*	12,04 ± 0,49*

Примечание: * $p < 0,001$

Динамика изменения амплитуд пиков N_1 и N_2 при применении структурного аналога таурина представлена на рис. 1. У животных 3-й группы амплитуда пика N_1 восстанавливалась на 77–97 % (в зависимости от частоты). Максимальное восстановление амплитуды пика N_1 потенциала действия, которое достигало 97 % у животных 4-й группы, наблюдалось при интенсивности подаваемого звука 30 дБ. Для амплитуды пика N_2 потенциала действия наибольшее восстановление амплитуды было зафиксировано также при интенсивности 30 дБ.

Латентный период обоих пиков акционного потенциала укорачивался с увеличением интенсивности у животных всех групп, в связи с чем форма кривой зависимости латентность/интенсивность сохраняла свой вид во всех исследуемых группах.

Одним из показателей биоэлектрической активности улитки является микрофонный потенциал, результаты исследования которого представлены в табл. 2. У морских свинок, подвергавшихся воздействию шума и вибрации, отмечалось резкое угнетение микрофонного потенциала во всем диапазоне исследуемых частот (достоверность $p < 0,001$).

Изучение микрофонного потенциала улитки при воздействии N-изопропиламид-2-(1-фенилэтил)

аминоэтансульфоновой кислоты показало, что восстановление амплитуды происходило во всем диапазоне изучаемых частот, но наиболее выраженным оно было для частот 500–1000 Гц, достигая 57–61 %.

Таким образом, при моделировании профессиональной тугоухости выявлено резкое угнетение биоэлектрической активности улитки, которое проявляется уменьшением амплитуды микрофонного потенциала улитки и обоих пиков потенциала действия слухового нерва. Амплитуда микрофонного потенциала при интенсивности 70 дБ в зависимости от частоты понижалась до 2,72–11,69 % от нормы, а потенциала действия составлял 46,22–47,47 %. В целом общая зависимость амплитуда/интенсивность и латентность/интенсивность для обоих пиков потенциал действия сохранялась. Наиболее выраженные изменения биоэлектрической активности улитки определялись при исследовании микрофонного потенциала.

При исследовании биоэлектрической активности улитки у животных, получавших препарат в качестве лечебного средства (3-я группа), положительный эффект проявлялся в увеличении амплитуд потенциала действия слухового нерва и микрофонного



Рис. 2. Динамика изменения микрофонного потенциала при использовании структурного аналога таурина

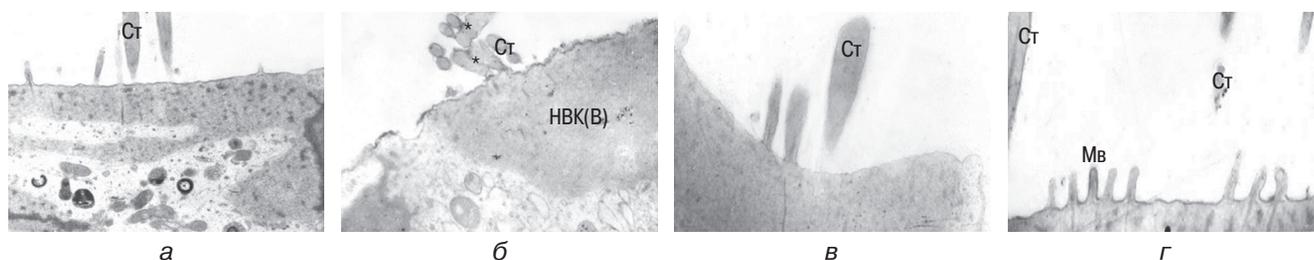


Рис. 3. Распределение гликокаликса на поверхности наружной волосковой клетки: а — распределение гликокаликса в норме, увеличение $\times 28\,000$; б — неравномерное распределение гликокаликса после шумо-вибрационного воздействия, увеличение $\times 45\,000$; в — распределение гликокаликса после шумо-вибрационного воздействия и лечения структурным аналогом таурина, увеличение $\times 45\,000$; г — распределение гликокаликса при профилактическом применении структурного аналога таурина, увеличение $\times 28\,000$. Истончение продукта реакции — \downarrow , отсутствие продукта реакции — $\downarrow\downarrow$, слипание стереоцилий — *

потенциала улитки. Амплитуда пиков N_1 и N_2 увеличилась в среднем на 83,45 %. Амплитуда микрофонного потенциала на различных частотах возросла от 25 до 62 % (в среднем — на 42,65 %) по сравнению с группой интактных животных (рис. 2), что свидетельствует о выраженном лечебном действии препарата при развитии шумо-вибрационной тугоухости.

Инъекции N-изопропиламид-2-(1-фенилэтил)аминоэтансульфоновой кислоты с профилактической целью (4-я группа) способствовали увеличению амплитуды как микрофонного потенциала, так и потенциала действия слухового нерва, что указывает на выраженное ототекторное (защитное) действие. Следует отметить, что эффективность профилактического действия тестируемого фармакологического средства была выше, чем при его лечебном применении.

Результаты электронно-цитохимического исследования примембранного комплекса (гликокаликса) у животных 1-й группы были аналогичны описанным нами ранее [6] и характеризовались наличием отчетливого равномерного слоя гликокаликса по всей апикальной поверхности спирального органа. Гликокаликс обнаруживался в области апикальной по-

верхности рецепторных клеток, а также на поверхности клеток Рейснеровой мембраны со стороны улиткового канала и на текториальной мембране. Достаточно часто примембранный комплекс покрывал стереоцилии, при этом между соседними стереоцилиями выявлялись «мостики» из продукта реакции (рис. 3, а).

После шумо-вибрационного воздействия у животных 2-й группы нарушалась равномерность распределения гликокаликса, что проявлялось либо истончением его слоя, либо даже полным его отсутствием на отдельных участках апикальной области чувствительной клетки (рис. 3, б). На поверхности некоторых стереоцилий распределение этого белково-мукополисахаридного комплекса также было неравномерным, наблюдалось его истончение. Между стереоцилиями внутренних и наружных волосковых клеток фиксировалось слипание в тех зонах, где отсутствовал гликокаликс. Одновременно с участками, практически не содержащими гликокаликс, были видны участки со «вспушенным» слоем примембранного комплекса за счет частичного отслоения последнего с поверхности клетки.

При цитохимическом исследовании поверхности клеток спирального органа морских свинок, полу-

чавших структурный аналог таурина (3-я и 4-я группы), практически всегда выявлялось наличие гликокаликса. Участки, лишенные продукта реакции, встречающиеся у животных 2-й группы, подвергавшихся шумо-вибрационному фактору, выявлялись у животных 3-й группы значительно реже, а у отдельных животных вовсе не обнаруживались. При этом сохранялись отдельные зоны со «вспушенностью» и отслоением примембранного слоя в основном на поверхности стереоцилий, тогда как собственно апикальная поверхность клеток имела равномерное покрытие из гликокаликса (рис. 3, в).

Цитохимическое исследование примембранного слоя чувствительных клеток спирального органа животных 4-й группы, получавших тестируемое соединение в профилактических целях, также подтвердило его высокую эффективность. Собственно апикальная поверхность клеток имела достаточно равномерное покрытие из гликокаликса. Лишь на отдельных участках стереоцилий встречалось неравномерное распределение примембранного комплекса (рис. 3, г).

Полученные данные свидетельствуют о том, что структурный аналог аминокислоты таурина — соединение N-изопропиламид-2-(1-фенилэтил)аминоэтансульфоновой кислоты оказывает защитное действие на периферический отдел слухового анализатора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблеме тугоухости посвящено значительное количество экспериментальных исследований [1, 9, 24, 28, 30, 39]. Нами изучено экспериментальное действие сочетанных факторов, незначительно превышающих предельно допустимые уровни, при этом получены отчетливые изменения в функции и структуре спирального органа, проявляющиеся нарушением структуры чувствительных клеток. Сходный характер изменений стереоцилий в виде их слипания или нарушения упорядоченности отмечают при действии ототоксических антибиотиков [21, 23, 28], шума высокой интенсивности [33, 34], вирусной инфекции [11]. Поскольку гликокаликс служит естественным барьером для защиты тканей [38], то одной из причин такой патологии считают нарушение слоя гликокаликса (Tasumida M. et al., 1988) и разрушение гликокаликсных «мостиков» между стереоцилиями [21, 36, 37].

Предполагается, что клеточно-опосредованные механизмы потери слуха при воздействии шума, ототоксических препаратов, травме вызывают воспалительные процессы в кохлеарной сосудистой сети и связаны с нарушением защитного барьерного слоя гликокаликса, что открывает доступ воспалительным клеткам к кохлеарным тканям. Потеря слуха после вирусных и бактериальных инфекций может быть связана с антиэндотелиальными (антифосфолипидными) антителами к гликокаликсным компонентам [38].

J.C. De Groot et al. (2005) исследовали влияние системного введения аминогликозида на экспрессию сиалогликоконъюгатов в гликокаликсе наружной волосковой клетки (НВК) у взрослых морских свинок с помощью ультраструктурной лектинового цитохимии. Введение аминогликозида приводило к уменьшению экспрессии сиалогликоконъюгатов в гликокаликсе НВК; наиболее восприимчивы к действию аминогликозидов были НВК базального завитка.

Сопоставляя полученные нами результаты морфологического исследования с данными литературы, содержащими сведения о нарушении структуры спирального органа при различных воздействиях (звук, антибиотики, вирусная инфекция), следует отметить, что страдает прежде всего система чувствительных волосков рецепторных клеток, причем у НВК пучки стереоцилий более уязвимы по сравнению с внутренними волосковыми клетками. Первопричиной патологических изменений, по-видимому, можно считать нарушение обмена веществ в улитке, возможность медикаментозной коррекции которого подтверждается применением препарата метаболического типа действия (структурного аналога таурина) — соединения N-изопропиламид-2-(1-фенилэтил)аминоэтансульфонокислоты. Эти результаты свидетельствуют о том, что при воздействии шумо-вибрационного фактора нарушение целостности, характера распределения гликокаликса и ультраструктуры пучка стереоцилий приводит к развитию функциональных изменений.

Таким образом, в результате проведенного исследования на модели профессиональной тугоухости установлено, что N-изопропиламид-2-(1-фенилэтил)аминоэтансульфонокислоты оказывает антисурдитантное (отопротекторное) действие, обусловленное антиоксидантной активностью и является перспективным в качестве патогенетического средства лечения и профилактики сенсоневральной тугоухости профессионального генеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аничин В.Ф., Нехорошев А.С. Влияние сочетанного действия шума и вибрации на периферическую часть преддверно-улиткового органа // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 1991. – Т. 51. – № 4. – С. 37–41. [Anichin VF, Nekhoroshev AS. Vliyanie sochetannogo deystviya shuma i vibratsii na perifericheskuyu chast' preddverno-ulitkovogo organa. *Journal of otology, rhinology, and laryngology*. 1991;51(4):37-41. (In Russ.)]
2. Бульон В.В., Селина Е.Н., Крылова И.Б., Сапронов Н.С. Антигипоксические эффекты N-фенилалкильного производного таурина // Медицинский академический журнал. – 2009. – Т. 9. – № 3. – С. 42–46. [Bul'on VV, Selina EN, Krylova IB, Saprionov NS. Of the antihypoxic effect of N-phenylalkyl derivate of taurine. *Med Akad Z*. 2009;9(3):42-46. (In Russ.)]

3. Бульон В.В., Селина Е.Н., Крылова И.Б., Сапронов Н.С. Нейропротекторные эффекты N-фенилалкильного производного таурина при церебральной ишемии у крыс // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2012. – № 5. – С. 38–43. [Bul'on VV, Selina EN, Krylova IB, Sapronov NS. Neuroprospective effects of n-phenylalkyl derivative of taurine in rat cerebral ischemia. *Bulletin of Almazov National Medical Research Center*. 2012;(5):38-43. (In Russ.)]
4. Винников Я.А. Кортиев орган. Гистофизиология и гистохимия. – М.; Л.: Издательство Академии наук СССР, 1961. [Vinnikov YA. Corti's organ. Gistofiziologiya i gistokhimiya. Moscow; Leningrad: Izdatel'stvo Akademii nauk SSSR; 1961. (In Russ.)]
5. Гайер Г. Электронная гистохимия. – М.: Мир, 1974. [Gayer G. Elektronnaya gistokhimiya. Moscow: Mir; 1974. (In Russ.)]
6. Ильинская Е.В., Петрова Н.Н., Митрофанов В.В. Состояние спирального органа после воздействия шума незначительных уровней интенсивности // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 1999. – № 2. – С. 27–31. [Il'inskaya EV, Petrova NN, Mitrofanov VV. Sostoyanie spiral'nogo organa posle vozdeystviya shuma neznachitel'nykh urovney intensivnosti. *Novosti otorinolaringologii i logopatologii*. 1999;(2):27-31. (In Russ.)]
7. Кунельская Н.Л. Реабилитация пациентов с различными формами нейросенсорной тугоухости // ПМЖ. – 2011. – Т. 19. – № 24. – С. 1478–1482. [Kunel'skaya NL. Reabilitatsiya patsientov s razlichnymi formami neyrosensornoj tugoukhosti. *RMZh*. 2011;19(24):1478-1482. (In Russ.)]
8. Ланцов А.А., Петрова Н.Н., Ильинская Е.В. Анализ структурных изменений, происходящих в спиральном органе под действием вибрации // Сенсорные системы. – 1996. – Т. 10. – № 1. – С. 18–24. [Lantsov AA, Petrova NN, Il'inskaya EV. Analiz strukturnykh izmeneniy, proiskhodyashchikh v spiral'nom organe pod deystviem vibratsii. *Sensory systems*. 1996;10(1):18-24. (In Russ.)]
9. Нехорошев А.С. Ультраструктурные изменения, наступающие в рецепторных клетках ушного лабиринта при сочетанном действии шума и вибрации // Морфология. – 1992. – Т. 102. – № 4. – С. 48–55. [Nekhoroshev AS. Ul'trastrukturnye izmeneniya, nastupayushchie v retseptornykh kletkakh ushnogo labirinta pri sochetannom deystvii shuma i vibratsii. *Morfologiya*. 1992;102(4):48-55. (In Russ.)]
10. Нефедов Л.И. Биологическая роль таурина // Вести Академии наук Беларуси. – 1992. – № 3–4. – С. 99–106. [Nefedov LI. Biologicheskaya rol' taurina. *Vesti Akademii nauk Belarusi*. 1992;(3-4):99-106. (In Russ.)]
11. Никитин Н.И., Ильинская Е.В., Платонов В.Г., Иванов В.И. Поражение улитки морской свинки при экспериментальной инфекции вирусом гриппа А // Сенсорные системы. – 1993. – Т. 7. – № 4. – С. 5–18. [Nikitin NI, Il'inskaya EV, Platonov VG, Ivanov VI. Porazhenie ulitki morskoy svinki pri eksperimental'noy infektsii virusom grippa A. *Sensory systems*. 1993;7(4):5-18. (In Russ.)]
12. Петрова Н.Н. Сенсоневральная тугоухость: распространенность и основные этиопатогенетические факторы // Медицинский академический журнал. – 2010. – Т. 10. – № 3. – С. 122–129. [Petrova NN. Sensorineural hearing loss: prevalence and main etiopathogenetic factors. *Med Akad Z*. 2010;10(3):122-129. (In Russ.)]
13. Сапронов Н.С., Бульон В.В., Крылова И.Б., и др. Церебропротективный эффект нового производного таурина при ишемии головного мозга // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т. 141. – № 1. – С. 49–52. [Sapronov NS, Bul'on VV, Krylova IB, et al. Tserebroprotektivnyy effekt novogo proizvodnogo taurina pri ishemii golovnoogo mozga. *Biull Eksp Biol Med*. 2006;141(1):49-52. (In Russ.)]
14. Сапронов Н.С., Бульон В.В., Кузнецова Н.Н., Селина Е.Н. Нейропротективный эффект нового производного таурина при компрессионной травме спинного мозга // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2005. – Т. 68. – № 6. – С. 45–48. [Sapronov NS, Bul'on VV, Kuznetsova NN, Selina EN. The neuroprotector effect of a new taurine derivative on a model of compression spinal cord trauma in rats. *Experimental and clinical pharmacology*. 2005;68(6):45-48. (In Russ.)]
15. Сапронов Н.С., Торкунов П.А., Елисеев В.В. Влияние нового фенилалкильного производного таурина на размер зоны некроза при экспериментальном инфаркте миокарда у крыс // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1999. – № 4. – С. 19–20. [Sapronov NS, Torkunov PA, Eliseev VV. Vliyanie novogo fenilalkil'nogo proizvodnogo taurina na razmer zony nekroza pri eksperimental'nom infarkte miokarda u krysov. *Patol Fiziol Eksp Ter*. 1999;(4):19-20. (In Russ.)]
16. Сапронов Н.С., Хныченко Л.К., Шелемеха С.Е. Стрессорные нарушения метаболизма и их фармакокоррекция. – СПб.: Формиздат, 2009. [Sapronov NS, Khnychenko LK, Shelemekha SE. Stressornye narusheniya metabolizma i ikh farmakokorreksiya. Saint Petersburg: Formizdat; 2009. (In Russ.)]
17. Хныченко Л.К., Бульон В.В., Сапронов Н.С. Изучение влияния нового производного таурина на некоторые показатели метаболизма при экспериментальном инфаркте миокарда // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2001. – Т. 64. – № 2. – С. 38–40. [Khnychenko LK, Bul'on VV, Sapronov NS. Izuchenie vliyaniya novogo proizvodnogo taurina na nekotorye pokazateli metabolizma pri eksperimental'nom infarkte miokarda. *Experimental and clinical pharmacology*. 2001;64(2):38-40. (In Russ.)]
18. Ямпольский Л.Н. Оперативные доступы к среднему и внутреннему уху в целях эксперимента // Сборник трудов Ленинградского научно-практического института по болезням уха, носа, горла и речи. – Ленинград, 1933. – С. 112–120. [Yampol'skiy LN. Operativnye dostupy k srednemu i vnutrennemu ukhu v tselyakh eksperimenta. In: *Sbornik trudov Leningradskogo nauchno-prakticheskogo instituta po boleznyam uha, nosa, gorla i rechi*. Leningrad; 1933. P. 112-120. (In Russ.)]
19. de Groot JC, Hendriksen EG, Smoorenburg GF. Reduced expression of sialoglycoconjugates in the outer hair cell glycocalyx after systemic aminoglycoside administration. *Hear Res*. 2005;205(1-2):68-82. doi: 10.1016/j.heares.2005.03.002.

20. Fei J, Lei L, Su-ping Z, et al. An investigation into hearing loss among patients of 50 years or older. *J Otol.* 2011;6(1):44-49. doi: 10.1016/s1672-2930(11)50008-x.
21. Furness DN, Hackney CM. Morphological changes to the stereociliary bundles in the guinea pig cochlea after kanamycin treatment. *Br J Audiol.* 1986;20(4):253-259.
22. Golub JS, Tong L, Ngyuen TB, et al. Hair cell replacement in adult mouse utricles after targeted ablation of hair cells with diphtheria toxin. *J Neurosci.* 2012;32(43):15093-105. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1709-12.2012.
23. Hakizimana P, Fridberger A. Effects of salicylate on sound-evoked outer hair cell stereocilia deflections. *Pflugers Arch.* 2015;467(9):2021-2029. doi: 10.1007/s00424-014-1646-4.
24. Hamernik RP, Ahroon WA, Davis RI, Axelsson A. Noise and vibration interactions: Effects on hearing. *J Acoust Soc Am.* 1989;86(6):2129-2137. doi: 10.1121/1.398473.
25. Jiang Y, Ding Q, Xie X, et al. Transcription factors SOX4 and SOX11 function redundantly to regulate the development of mouse retinal ganglion cells. *J Biol Chem.* 2013;288(25):18429-18438. doi: 10.1074/jbc.M113.478503.
26. Koo M, Hwang JH. Risk of sudden sensorineural hearing loss in patients with common preexisting sensorineural hearing impairment: a population-based study in Taiwan. *PLoS one.* 2015;10(3):e0121190. doi: 10.1371/journal.pone.0121190.
27. Kuhn M, Heman-Ackah SE, Shaikh JA, Roehm PC. Sudden sensorineural hearing loss: a review of diagnosis, treatment, and prognosis. *Trends Amplif.* 2011;15(3):91-105. doi: 10.1177/1084713811408349.
28. LeBoeuf AC, D OM, Hudspeth AJ. Divalent counterions tether membrane-bound carbohydrates to promote the cohesion of auditory hair bundles. *Biophys J.* 2011;101(6):1316-1325. doi: 10.1016/j.bpj.2011.07.053.
29. Park E, Cohen I, Gonzalez M, et al. Is Taurine a Biomarker in Autistic Spectrum Disorder? *Adv Exp Med Biol.* 2017;975:3-16. doi: 10.1007/978-94-024-1079-2_1.
30. Pyykkö I, Starck J, Pekkarinen J. Further evidence of a relation between noise-induced permanent threshold shift and vibration-induced digital vasospasms. *Am J Otolaryngol.* 1986;7(6):391-8. doi: 10.1016/s0196-0709(86)80013-8.
31. Saponov NS, Gavrovskaya LK. Taurinamide derivatives – drugs with the metabolic type of action. Minireview. *Adv Exp Med Biol.* 2006;583:509-513. doi: 10.1007/978-0-387-33504-9_57.
32. Saransaari P, Oja SS. Taurine and neural cell damage. *Amino Acids.* 2000;19(3-4):509-526. doi: 10.1007/s007260070003.
33. Slepecky N. Overview of mechanical damage to the inner ear: noise as a tool to probe cochlear function. *Hearing Research.* 1986;22(1-3):307-321. doi: 10.1016/0378-5955(86)90107-3.
34. Slepecky N, Chamberlain S. Distribution and polarity of actin in the sensory hair cells of the chinchilla cochlea. *Cell Tissue Res.* 1982;224(1):15-24. doi: 10.1007/bf00217262.
35. Sliwinska-Kowalska M, Davis A. Noise-induced hearing loss. *Noise Health.* 2012;14(61):274-280. doi: 10.4103/1463-1741.104893.
36. Takumida M, Harada Y, Wersall J, Bagger-Sjback D. The glycocalyx of inner ear sensory and supporting cells. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1988;458:84-89. doi: 10.3109/00016488809125108.
37. Takumida M, Wersäll J, Bagger-Sjöbäck D. Sensory Hair Fusion and Glycocalyx Changes after Gentamicin Exposure in the Guinea Pig. *Acta Oto-Laryngologica.* 2009;105(sup457):78-82. doi: 10.3109/00016488909127477.
38. Trune D, Nguyen-Huynh A. Vascular Pathophysiology in Hearing Disorders. *Semin Hear.* 2012;33(03):242-250. doi: 10.1055/s-0032-1315723.
39. Ulfendahl M, Khanna SM, Löfstrand P. Changes in the Mechanical Tuning Characteristics of the Hearing Organ Following Acoustic Overstimulation. *Eur J Neurosci.* 1993;5(6):713-23. doi: 10.1111/j.1460-9568.1993.tb00535.x.

♦ Информация об авторах

Людмила Константиновна Хныченко — д-р биол. наук, вед. научный сотр. отдела нейрофармакологии им. акад. С.В. Аничкова. ФГБУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: ludmila.konst83@mail.ru.

Наталья Николаевна Петрова — д-р мед. наук, профессор кафедры оториноларингологии. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: natalya.petrova@szgmu.ru.

Евгения Васильевна Ильинская — канд. биол. наук, ст. научный сотрудник, лаборатория внутриклеточного сигналинга и транспорта. ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: e.ilyinskaja2016@yandex.ru.

Александра Егоровна Танчук — студентка, лечебный факультет. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: alex.tanchuk98@mail.ru.

♦ Information about the authors

Ljudmila K. Khnychenko — Doctor of Biology Sciences, S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia. E-mail: ludmila.konst83@mail.ru.

Natal'ya N. Petrova — Doctor of Medical Sciences, Professor of the ENT-department. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia. E-mail: natalya.petrova@szgmu.ru.

Evgeniya V. Il'inskaya — PhD (Biology), Laboratory of Intracellular Signaling and Transport. Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia. E-mail: e.ilyinskaja2016@yandex.ru.

Alexandra E. Tanchuk — Student, Faculty of Medicine. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia. E-mail: alex.tanchuk98@mail.ru.