

В. Г. ОВСЯННИКОВ¹, Т. В. ЗОЛотова¹, Е. В. ЛОБЗИНА², Н. В. ДУБИНСКАЯ¹

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВО ВНУТРЕННЕМ УХЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТИ У ЖИВОТНЫХ

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пер. Нахичеванский, д.29, Ростов-на-Дону, Россия, 344022.

²НУЗ Дорожная клиническая больница на станции Ростов – Главный ОАО «РЖД», ул. Варфоломеева 92а, Ростов-на-Дону, Россия, 344011.

АННОТАЦИЯ

Цель. Изучение патологических изменений во внутреннем ухе при моделировании сенсоневральной тугоухости у лабораторных животных.

Материалы и методы. Проведено экспериментальное исследование, в котором участвовало 27 лабораторных животных – белых беспородных крыс. Проводили моделирование сенсоневральной тугоухости ежедневным дозированным воздействием в течение 10 суток широкополосного шума 90 дБ, вибрации и одновременной иммобилизации лабораторных животных, разделённых на 3 группы в соответствии с условиями воздействия. Формирование тугоухости подтверждалось результатами регистрации задержанной вызванной отоакустической эмиссии и отоакустической эмиссии на частоте продуктов искажения. После выведения крыс из эксперимента изготавливали гистологические препараты улиток животных и исследовали их методом световой микроскопии.

Результаты. У животных, подвергшихся шумовому и вибрационному воздействию на фоне иммобилизации, достигнуто формирование стойкой сенсоневральной тугоухости, подтверждённой объективной регистрацией нарушений слуховой функции, а также результатами морфологического исследования улиток височных костей животных. Более выраженные гистологические изменения отмечены у животных при применении шумового и вибрационного воздействия на фоне иммобилизации по сравнению с группой крыс, которые подвергались только шумовому воздействию и иммобилизации без применения вибрации. Обнаружены дистрофические, деструктивные изменения в структурах спирального органа, признаки апоптического пути гибели клеток внутреннего уха, кроме того, выраженные изменения имели место в спиральном ганглии.

Заключение. Моделирование сенсоневральной тугоухости у лабораторных животных на основе шумового и вибрационного воздействия в условиях иммобилизации приводит к формированию стойкой сенсоневральной тугоухости, что подтверждается функциональными и морфологическими методами. Патологические изменения во внутреннем ухе проявляются дистрофическими, деструктивными изменениями в спиральном органе, в том числе апоптозом клеток и, особенно, в спиральном ганглии. Использование представленной шумовибрационной модели тугоухости может явиться перспективной основой для последующих исследований по изучению лекарственных препаратов для лечения сенсоневральной тугоухости.

Ключевые слова: сенсоневральная тугоухость, виброакустическое воздействие, иммобилизация, действие шума на слух, моделирование тугоухости, морфологические изменения улитки

Для цитирования: Овсянников В.Г., Золотова Т.В., Лобзина Е.В., Дубинская Н.В. Патологические изменения во внутреннем ухе при экспериментальном моделировании сенсоневральной тугоухости у животных. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(3): 82-87. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-3-82-87

For citation: Ovsyannikov V.G., Zolotova T.V., Lobzina E.V., Dubinskaya N.V. Pathological changes in the inner ear in experimental modeling of sensorineural hearing loss in animals. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik*. 2018; 25(3): 82-87. (Russian, English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-3-82-87

V. G. OVSYANNIKOV¹, T. V. ZOLOTOVA¹, E. V. LOBZINA², N. V. DUBINSKAYA¹

PATHOLOGICAL CHANGES IN THE INNER EAR IN EXPERIMENTAL MODELING OF SENSORINEURAL HEARING LOSS IN ANIMALS

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education 'Rostov State Medical University' of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Nakhichevansky str., 29, Rostov-on-Don, Russia, 344022.

²Road Clinical Hospital at the Rostov-Main Station, Varfolomeev str., 92A, Rostov-on-Don, Russia, 344011.

ABSTRACT

Aim. Study of pathological changes in the inner ear in the modeling of sensorineural hearing loss in laboratory animals.

Materials and methods. A pilot study involving 27 laboratory animals – white outbred rats – was conducted. Modeling of sensorineural hearing loss was conducted by exposing them for 10 days to broadband noise of 90 dB, vibration and simultaneous immobilization of laboratory animals divided into 3 groups according to exposure conditions. The development of hearing loss was confirmed by the results of the registration of delayed caused emissions and emissions at the frequency of distortion products. After removing rats from the experiment histological medication from animals cochlear was produced and they were studied by the method of light microscopy.

Results. In animals exposed to noise and vibration effects on the background of immobilization, the formation of persistent sensorineural hearing loss was achieved, which was confirmed by objective registration of violations of auditory function, and also by the results of morphological study of cochlear of the temporal bones of animals. More pronounced histological changes were noted in animals exposed to noise and vibration on the background of immobilization compared with the group of rats which were exposed only to noise impact and immobilization without applying vibration. Dystrophic and destructive changes in the structures of the spiral organ, signs of apoptotic way of cell death in the inner ear were detected. In addition, pronounced changes occurred in the spiral ganglia.

Conclusion. Modeling of sensorineural hearing loss in laboratory animals on the basis of noise and vibration exposure in terms of immobilization leads to the formation of persistent sensorineural hearing loss, as evidenced by functional and morphological methods. Pathological changes in the inner ear show themselves through dystrophic and destructive changes in the spiral organ, including apoptosis of cells, and especially in the spiral ganglia. The use of this noise-vibration model of hearing loss can be a promising basis for future studies of drugs for the treatment of sensorineural hearing loss.

Keywords: sensorineural hearing loss, vibroacoustic effects, immobilization, the effect of noise on hearing, experimental model of hearing loss, morphological changes of the cochlea

Введение

Патология внутреннего уха относится к одному из наиболее сложных и не до конца изученных процессов. В современных условиях продолжается постоянное увеличение числа больных с сенсоневральной тугоухостью (СНТ). Такая тенденция сохраняется по всей России и, в частности, по Ростовской области [1], тогда как нарушения слуховой функции отражаются на качестве жизни человека, нарушают его социальную адаптацию. Немалую долю в структуре заболеваний органа слуха составляет профессиональная тугоухость, обусловленная воздействием шума на организм человека в таких отраслях как транспорт, связь, строительство. Результаты аттестации рабочих мест по условиям труда на железнодорожном транспорте показали повышенный уровень шума более чем в 50% случаев [2]. Наиболее часто тугоухость возникает при производственном шуме уровня 81-90 дБ, но регистрация случаев сенсоневральной тугоухости отмечается также у лиц, долго работающих в условиях шума нормативного характера [2, 3]. Несмотря на активное изучение проблемы СНТ, механизмы нарушений в слуховом анализаторе не до конца изучены, что определяет необходимость проведения новых исследований. В последние годы возобновился интерес к экспериментальным работам по изучению патологии внутреннего уха. Публикации по этому направлению в доступных нам источниках принадлежат, преимущественно, зарубежным авторам [4, 5, 6]. Безусловно, в отечественной науке предстоит восполнить этот пробел, и особое место при этом принадлежит экспериментальным исследованиям с изучением слуховых структур на клеточном уровне. Остается дискуссионным и вопрос о при-

оритетной гибели наружных волосковых клеток (НВК) или нейронов спирального ганглия при СНТ [7], о выраженности некротических и апоптических проявлений клеточной гибели при повреждениях внутреннего уха [8, 9, 10]. Не исключено, что преобладание определённых нарушений связано с различающимися параметрами и длительностью воздействия раздражителя, что требует дополнительно экспериментальной оценки значения этих факторов. Определить, какие именно изменения происходят при патологии внутреннего уха человека, представляет собой большую проблему, в частности, из-за труднодоступности спирального органа, поэтому особую актуальность приобретают фундаментальные исследования на лабораторных животных. Изучение патогенеза СНТ при её экспериментальном моделировании у животных является сложной и чрезвычайно важной задачей, особенно в условиях, приближающихся к производственным, таким как воздействие шума и вибрации на железнодорожном транспорте.

Цель исследования: изучение патологических изменений во внутреннем ухе при моделировании сенсоневральной тугоухости у лабораторных животных.

Материалы и методы

Экспериментальное и морфологическое исследования проводились на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Ростовского государственного медицинского университета. В эксперименте по моделированию сенсоневральной тугоухости участвовало 27 белых беспородных крыс мужского пола, половозрелых, в возрасте 2-3 месяцев, массой 180-220 граммов. Были отобраны внешне здоровые животные, кото-

рые содержались в соответствии с требованиями для вивариев, предназначенных для разведения и содержания лабораторных животных, используемых в экспериментальных работах при научных исследованиях. Проведение исследований с участием животных соответствовало протоколу исследования, этическим принципам и нормам проведения биомедицинских опытов с участием животных. Протокол проведенного исследования с участием животных был одобрен Локальным независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (пер. Нахичеванский, д.29, Ростов-на-Дону, Россия, 344022; протокол № 15/3 от 24.10.2013). Животные были разделены на контрольную группу – группа «К» (5 интактных белых беспородных крыс) и 3 группы подопытных лабораторных животных (22 белых беспородных крысы) – группы №1, №2, №3, которых подвергали воздействию раздражителей в различных режимах (таблица). При этом в группе №3 использовали способ моделирования сенсоневральной тугоухости, предложенный Золотовой Т.В. и соавт. (Патент № 2627155 РФ) [11, 12], а в группах №1 и №2 – модифицированную нами методику, основанную на воздействии комплекса раздражителей, дополненного вибрацией, в различных временных рамках.

Оценку слуховой функции проводили у всех 27 лабораторных животных (54 уха): использовали исследование рефлекса Preyer, а также метод регистрации задержанной вызванной отоакустической эмиссии (ЗВОАЭ) и исследования отоакустической эмиссии на частоте продуктов искажения (ОАЭЧПИ) на портативной системе «OtoRead» («Interacoustics», Дания). В процессе формирования модели тугоухости ежедневно наблюдали

за изменением рефлекса Preyer: «сохранение», «угасание», «исчезновение» рефлекса при звуковой стимуляции и за изменением ЗВОАЭ и ОАЭЧПИ по результатам её регистрации («тест прошел» или «тест не прошел»).

Животных группы № 1 в течение 10 суток ежедневно 1 раз в день подвергали следующему воздействию: белых беспородных крыс иммобилизовали (иммобилизационное стрессирование), а затем в течение 15 минут проводили акустическое воздействие широкополосным шумом в частотном диапазоне 355-5000 Гц при уровне звука 90 дБ в свободном звуковом поле и одновременно подвергали вибрационному воздействию. Вибрационное воздействие проводили, помещая клетку с животным на вибрационный стенд – «Аппарат для встряхиваний АБУ-6С» (Россия). После окончания акустического и вибрационного воздействия иммобилизацию подопытного животного прекращали. Выводили из эксперимента по 2 животных на 3-й, 10-й и 20-й дни, предварительно оценивая слуховую функцию.

Животных группы №2 подвергали воздействию тех же раздражителей, что и в группе № 1, но в течение 30 мин. Выводили из эксперимента в этой группе по 4 животных на 3-й и 10-й день, предварительно исследовав слуховую функцию.

Животных группы №3 подвергали только звуковому воздействию с такими же параметрами, что и в группах №1 и №2, длительностью 15 минут, и иммобилизации в течение 15 минут. Выводили из эксперимента в этой группе по 4 животных на 3-й и 10-й день эксперимента, предварительно исследовав слуховую функцию. После окончания воздействия в группах животных, выведенных из эксперимента по представленной выше схеме, под наркозом производили забой в строгом соответствии с принципами Хельсинской декларации. Выделяли височные кости крыс и обрабатывали

Таблица / Table

Группы подопытных животных и условия эксперимента

Groups of experimental animals and experimental conditions

Группы животных (крыс)	Количество лабораторных животных	Экспериментальные условия для белых беспородных крыс	Количество височных костей для гистологического исследования
Всего	27	По группам	54
Контрольная (К)	5	Здоровые (интактные) особи	10
Группа №1	6	Воздействие звука, вибрации, иммобилизации в течение 15 минут. Выведение из опыта на 3 день (2 особи), 10 день (2 особи), 20 день (2 особи).	12
Группа №2	8	Воздействие звука, вибрации, иммобилизации в течение 30 минут. Выведение из опыта на 3 день (4 особи), 10 день (4 особи).	16
Группа №3	8	Воздействие звука и иммобилизации по 15 минут. Выведение из опыта на 3 день (4 особи), 10 день (4 особи).	16

по общепринятой методике В.Ф.Аничина [13], затем подготавливали срезы спирального органа, окрашивали гематоксилином-эозином и проводили гистологическое исследование улиток внутреннего уха, оценивая состояние его структур методом световой микроскопии.

Результаты и обсуждение

Оценка слуховой функции животных. В контрольной группе у всех животных при звуковом воздействии был зафиксирован живой, устойчивый рефлекс Preyer, при исследовании отоакустической эмиссии (ОАЭЧПИ, ЗВОАЭ) нормальный слух имел место у всех 5 крыс (10 ушей). Такие же данные были получены у всех 22 подопытных крыс (100%), обследованных до воздействия раздражителей: положительный рефлекс Preyer и результаты регистрации ЗВОАЭ и ОАЭЧПИ свидетельствовали о нормальной слуховой функции 44 ушей.

В группе №1 в результате исследования слуха на 3-и сутки от начала воздействия раздражителей, отличающихся длительностью экспозиции шума по 15 минут ежедневно, у 6 животных слуховая функция не изменялась, соответствуя контролю; 2 из них были выведены из эксперимента для гистологического исследования височных костей. На 10-е сутки у всех 4 оставшихся крыс имел место отрицательный рефлекс Preyer и отрицательный результат регистрации ЗВОАЭ и ОАЭЧПИ, что подтверждало факт тугоухости; 2 особи были выведены из эксперимента. На 2-е сутки у оставшихся 2 лабораторных животных рефлекс Preyer не вызывался и результат регистрации ЗВОАЭ и ОАЭЧПИ был отрицательным, что подтверждало формирование стойкой тугоухости у этих крыс, а в целом по группе – в 100% случаев.

В группе №2 у 8 лабораторных крыс, которых подвергали воздействию шума, вибрации и иммобилизации, на 3-и сутки слуховая функция оставалась сохранной, а через 10 дней, наблюдалось исчезновение рефлекса Preyer, и отрицательный результат при регистрации ЗВОАЭ и ОАЭЧПИ, то есть у животных этой группы, отличающейся экспозицией шума до 30 минут, по данным функциональных исследований в 100% случаев сформировалась СНТ.

В группе №3 8 лабораторных крыс подвергали воздействию только шума на фоне иммобилизационного стрессирования. У 7 из них отмечено угасание рефлекса Preyer после окончания ежедневного, 15-минутного, в течение 10 суток воздействия, а также результат «тест не прошел» при исследовании ЗВОАЭ и ОАЭЧПИ, то есть формирование тугоухости в этой группе имело место в 87,5% случаев.

Результаты морфологических исследований. У всех лабораторных животных, подвергшихся действию раздражителей, при морфологическом исследовании препаратов улиток височных костей

отмечены патологические изменения в структурах спирального органа и в спиральном ганглии различной степени выраженности в зависимости от условий моделирования. Во всех гистологических препаратах тканей улиток имели место дистрофические изменения нейроэпителиальных клеток спирального органа и поддерживающих клеток, их отсутствие в отдельных участках спирального органа – гибель клеток, деформация и нарушение целостности базиллярной мембраны, деформация вестибулярной мембраны, нарушение архитектоники и отёк спиральной связки; отёк сосудистой полоски; деформация покровной мембраны, что свидетельствовало о повреждениях клеточных и мембранных структур спирального органа у всех подопытных животных основной группы и также подтверждало формирование у них СНТ. Эти изменения были более выражены у белых беспородных крыс, которым моделировали СНТ, используя шумовое и вибрационное воздействие на фоне иммобилизации, по сравнению с животными, у которых имело место только шумовое воздействие и иммобилизация. Так, в группе №1 при изучении гистологических препаратов (окраска гематоксилином – эозином) отмечены следующие, характерные для СНТ, показатели: слабо выраженные, мозаично встречающиеся на протяжении всего улиткового канала ранние апоптотические изменения НВК при удовлетворительной их сохранности: имели место маргинация хроматина, нарушения микроциркуляции с формированием сладж-синдрома, развитие гипоксии и отеков, отслойка и цитолиз эпителиоцитов, покрывающих спиральный выступ и спиральную связку, а также очаговая отечность, выраженный перичеселлюлярный отек и набухание нейроцитов в спиральном ганглии (рис. 1). Проведенные гистологические исследования показали, что моделирование СНТ в группе №1 путем шумового воздействия и вибрации по 15 минут в сутки на фоне иммобилизации на 20-й день сопровождается более выраженными патологическими изменениями в органе слуха, чем на 10-й день. При этом утяжеляются микроциркуляторные расстройства и признаки гипоксии, что проявляется более выраженными сладжем, отеком, дистрофическими изменениями клеточных элементов на всем протяжении улиткового канала.

Нарастают дистрофические изменения спиральной связки, цитолиз выстилающих её эпителиоцитов. В спиральном ганглии увеличивается выраженность дистрофических и апоптотических изменений нейроцитов, встречается цитолиз. В НВК определяются ранние апоптотические изменения на всем протяжении улиткового канала вплоть до формирования очагов выпадения НВК. Однако в общей массе патологические изменения нейронов гораздо более выражены, чем изменения волосковых клеток.

Проведенные гистологические исследования препаратов улиток височных костей животных

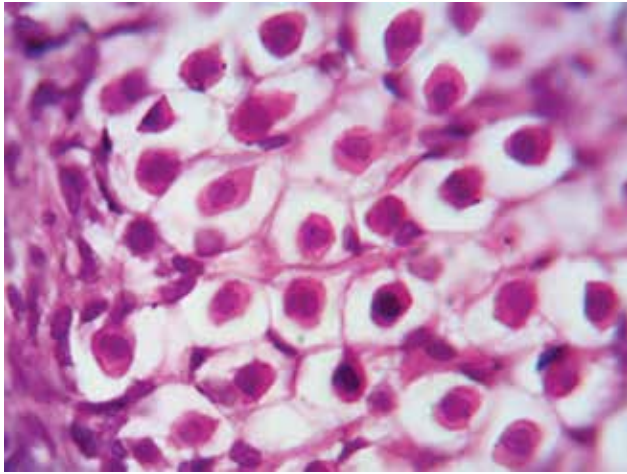


Рис. 1. Нейроциты спирального ганглия. ×1000.
Fig. 1. Neurocytes of the spiral ganglion. ×1000.

в группе №2 после моделирования СНТ путем более длительного ежедневного шумового и вибрационного воздействия – по 30 минут в течение 10 дней свидетельствуют об утяжелении и усугублении морфологических показателей повреждения органа слуха. При этом нарастает частота и выраженность дистрофических изменений нейронов спирального ганглия и гибель их по типу апоптоза; на фоне сохранившихся (редко – с ранними признаками апоптоза) внутренних волосковых клеток (ВВК) определяются бреши с отсутствием единичных НВК. Выражены слущивание и лизис эпителиоцитов спирального выступа и спиральной связки. В группе №3 экспериментальных животных гистологические исследования, проведенные после моделирования СНТ путем шумового воздействия на фоне иммобилизации по 15 минут 10 дней, показали, что отдельные ВВК и несколько большее количество НВК отличается наличием ранних признаков апоптоза: очаги маргинации хроматина, гиперхроматоз ядер. Однако среди НВК вдоль всей улитки встречаются очаги запустения, где единичные НВК отсутствуют (рис. 2).

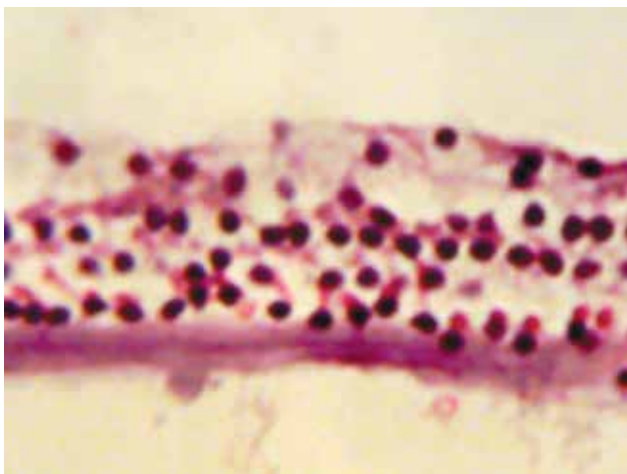


Рис. 2. Мозаичное отсутствие наружных волосковых клеток спирального органа. ×400.

Fig. 2. Mosaic absence of outer hair cells of spiral organ. ×400.

Результаты достоверных методов исследования: функционального – исследование различных классов отоакустической эмиссии и морфологического – изучение нарушений гистологических структур слухового аппарата улитки подопытных животных свидетельствовали о развитии СНТ у всех лабораторных крыс группы №1 и №2 (шумовое и вибрационное воздействие на фоне иммобилизации), то есть – о полной реализации модели. Наблюдаемые после моделирования СНТ морфологические 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. При примененных условиях воздействия морфологические данные отличались признаками нарушения 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, что соответствует вторичной транссинаптической нейродегенерации. Полученные нами результаты согласуются с данными других авторов о приоритетном поражении нейронов спирального ганглия [7] и о роли апоптического пути поражения нейроэпителиальных и вспомогательных клеток [8, 10]. Воздействие на звенья апоптического пути гибели клеток, его регуляции могут представлять перспективное направление поиска средств для предотвращения прогрессирования СНТ при акустическом и шумовибрационном повреждении внутреннего уха человека. Апробация новых препаратов на доклиническом этапе может быть проведена с использованием предложенного способа моделирования СНТ у белых беспородных крыс. Возможность применения полученных результатов в последующих исследованиях является важнейшим прикладным итогом работы, а уточнение ряда перечисленных механизмов повреждающего действия шумовибрационного фактора – теоретическим научным заключением.

Заключение

Таким образом, шумовибрационное воздействие на фоне иммобилизационного стрессирования вызывает у белых беспородных крыс в хроническом эксперименте развитие сенсоневральной тугоухости, что подтверждается функциональными и морфологическими методиками. Морфологические изменения во внутреннем ухе у лабораторных животных после моделирования шумовибрационного воздействия характеризуются признаками нарушения микроциркуляции в спиральном органе, кровоизлияний, отека, дистрофическими нарушениями и признаками апоптоза, особенно клеток спирального ганглия. Шумовибрационная модель сенсоневральной тугоухости у белых беспородных крыс имеет перспективу использования

на доклиническом этапе испытаний лекарственных средств, планируемых к применению для профилактики и лечения сенсоневральной тугоухости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Золотова Т.В. *Сенсоневральная тугоухость*. Ростов-на-Дону: ЗАО «Книга», 2013. 544 с. [Zolotova T.V. *Sensonevral'naya tugouhost'*. Rostov-na-Donu: ЗАО «Книга», 2013. 544 p. (In Russ.)].
2. Панкова В.Б. Профессиональная тугоухость у работников железнодорожного транспорта. *Вестник оториноларингологии*. 2009; 6: 14-18. [Pankova V.B. Professional'naya tugouhost' u rabotnikov zheleznodorozhnogo transporta. *Vestnik otorinolaringologii*. 2009; 6: 14-18. (In Russ.)].
3. Панкова В.Б. Новые проблемы сенсоневральной тугоухости – новые решения. В кн.: *Материалы 19 съезда оториноларингологов России*. СПб.: ООО «Полифорум», 2016. С. 329-330. [Pankova V.B. Novye problemy sensonevral'noj tugouhosti – novye resheniya. V kn.: *Materialy 19 s"ezda otorinolaringologov Rossii*. SPb.: ООО «Poliforum», 2016. 329-330. (In Russ.)].
4. Beurg M., Hafidi A., Skinner L. The mechanism of pneumolysin-induced cochlear hair cell death in the rat. *Physiol*. 2005; 568(1): 211-227.
5. Wong A.C.Y., Froud K.E., Hsieh Y.S.Y. Noise-induced hearing loss in the 21st century: A research and translational update. *World Journal of Otorhinolaryngology*. 2013; 3(3): 58-70.
6. Manohar S, Spoth J, Radziwon K, Auerbach BD, Salvi R. Noise-induces loudness intolerance in a rat Active Sound Avoidance Paradigm (ASAP). *Hearing Research*. 2017. Jul 8. Pii: S0378-5955 (17) 30222-8. DOI: 10.1016/j.heares.2017.07.001.
7. Fernandez K.A., Jeffers P.W., Lall K., Liberman M.C., Kujawa S.G. Aging after Noise Exposure: Acceleration of Cochlear Synaptopathin «Recovered» Ears. *Journal of Neuroscience*. 13 May 2015; 35(19): 7509-7520. DOI:10.1523/JNEUROSCI.5138-14.2015.
8. Wong, A.C.Y., Allen F.R. Mechanisms of sensorineural cell damage, death and survival in the cochlea. *Front Aging Neurosci*. 2015; 7: 58.
9. Журавский С.Г., Томсон В.В., Бородулин В.Г., Лопотко А.И. Патоморфологические особенности повреждения волосковых клеток спирального органа при экспериментальной сенсоневральной тугоухости. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006; 141(3): 356-360. [Zhuravskij S.G., Tomson V.V., Borodulin V.G., Lopotko A.I. Patomorfologicheskie osobennosti povrezhdeniya voloskovykh kletok spiral'nogo organa pri ehksperimental'noj sensonevral'noj tugouhosti. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny*. 2006; 141(3): 356-360. (In Russ.)].
10. Золотова Т.В., Панченко С.Н. Экспериментальная сенсоневральная тугоухость ототоксического генеза у животных: апоптотический путь гибели клеток спирального органа. *Вестник оториноларингологии*. 2010; 4: 29-32. [Zolotova T.V., Panchenko S.N. Ehksperimental'naya sensonevral'naya tugouhost' ototoksicheskogo geneza u zhivotnyh: apopticheskij put' gibeli kletok spiral'nogo organa. *Vestnik otorinolaringologii*. 2010; 4: 29-32. (In Russ.)].
11. Способ моделирования сенсоневральной тугоухости: пат., 2627155 РФ: МКП 2006.01 G09B 23/28 / Золотова Т.В., Дубинская Н.В., Лобзина Е.В.; заявл. 17.08.2016; опубл. 03.08.2017. – Бюл. № 22. [Sposob modelirovaniya sensonevral'noj tugoukhosti: pat., 2627155 RF: MKP 2006.01 G09B 23/28 / Zolotova T.V., Dubinskaya N.V., Lobzina E.V.; zayavl. 17.08.2016; opubl. 03.08.2017. – Byul. № 22 (In Russ.)].
12. Золотова Т.В., Овсянников В.Г., Дубинская Н.В., Лобзина Е.В. Моделирование сенсоневральной тугоухости в эксперименте. *Российская оториноларингология*. 2018; 2(93): 35-38. DOI: 10.18692/1810-4800-2018-2-35-38. [Zolotova T.V., Ovsyannikov V.G., Dubinskaya N.V. Lobzina E.V. Modelirovanie sensonevral'noj tugouhosti v ehksperimente. *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2018; 2: 35-38. DOI: 10.18692/1810-4800-2018-2-35-38 (In Russ.)].
13. Аничин В.Ф. Методы гистологической обработки ушного лабиринта. *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*. 1978; 75(8): 77-83. [Anichin V.F. Metody gistologicheskoy obrabotki ushnogo labirinta. *Arhiv anatomii, gistologii i ehmbriologii*. 1978; 75(8): 77-83. (In Russ.)].

Поступила / Received 28.03.2018

Принята в печать / Accepted 21.05.2018

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Золотова Татьяна Викторовна; тел.: (863) 250-06-59, +7 (928) 104-91-01; e-mail: zolotovatatvik@gmail.com; Россия, 344010, г. Ростов-на-Дону, пр. Ворошиловский, д. 105.

Corresponding author: Tatiana V. Zolotova; tel.: (863) 250-06-59, +7 (928) 104-91-01; e-mail: zolotovatatvik@gmail.com; 105, Voroshilovsky str., Rostov-on-Don, Russia, 344010.