

Тріщинська М.А., Кононов О.Є.

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Особливості лікування сенсоневральної приглухуватості судинного генезу та вікової втрати слуху

Резюме. Сенсоневральна приглухуватість (СНП) (нейросенсорна, перцептивна) — форма зниження слуху аж до повної глухоти, що характеризується ураженням звукосприймаючого відділу слухового аналізатора. СНП має значну поширеність і велику кількість етіологічних факторів. Значна поширеність серцево-судинних захворювань пояснює велику частку пацієнтів із СНП судинного генезу. Вікова втрата слуху (пресбіакузис) є одним із найпоширеніших нейродегенеративних захворювань у розвинених країнах. Оскільки пресбіакузис невиліковний, рекомендується використовувати допоміжні засоби, щоб поліпшити чутність і полегшити спілкування для запобігання зниженню когнітивних функцій у людей похилого віку. Холіну альфосцерат, напівсинтетичне похідне фосфатидилхоліну, є попередником ацетилхоліну в головному мозку. Фармакологічний ефект Медотиліну обумовлений стимуляцією синтезу ацетилхоліну та фосфатидилхоліну (фосфоліпиду мембран), що покращує передачу сигналів холінергічних нейронів, еластичність мембран та функцію рецепторів.

Ключові слова: сенсоневральна приглухуватість; цереброваскулярні захворювання; пресбіакузис; холіну альфосцерат

За даними ВООЗ, у 2018 р. у світі 466 млн осіб мали інвалідизуючу втрату слуху. До 2030 р. прогнозується збільшення кількості осіб із соціально значущою втраченою слуху до 630 млн, а до 2050 р. їх кількість може перевищити 900 млн осіб [67].

Сенсоневральна приглухуватість (СНП) (нейросенсорна, перцептивна) — форма зниження слуху аж до повної глухоти, що характеризується ураженням звукосприймаючого відділу слухового аналізатора. Ураження може виникнути на будь-якому рівні — від рецепторних клітин завитки (кортієва органа) до центральних структур мозку. СНП має значну поширеність і велику кількість етіологічних факторів [71, 74]. А саме:

1. Інфекційні захворювання. Найчастіше зниження слуху спостерігається після ураження вірусом грипу, кору, а також після скарлатини, дифтерії та сифілісу.

2. Токсичні впливи, у тому числі ятрогенної природи: ототоксичні препарати (аміноглікозиди, петльові діуретики, хіміотерапевтичні препарати).

3. Генетичні чинники або спадкова схильність — 75 % випадків спадкової приглухуватості належить до рецесивних несиндромальних порушень слуху, тобто відсутнє ураження інших органів і систем, пов'язаних з приглухуватістю, і передається у спадок [58].

4. Ураження шийного відділу хребта, наприклад спондиліоз, спондилолітез шийного відділу хребта.

5. Патологія органів кровообігу: гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, порушення мозкового кровообігу та ін.

6. Вікове зниження слуху, або пресбіакузис [66].

СНП класифікується за декількома показниками: вираженість втрати слуху, час виникнення, характер перебігу та сторона ураження. Виділяють 5 ступенів зниження слуху.

За часом виникнення СНП поділяють на раптову (зниження слуху настало трохи більше ніж 12 год тому); гостру (від 1–3 дб до 1 міс.); підгостру (зниження слуху, що триває від 1 до 3 міс.); хронічну (зниження слуху зберігається понад 3 місяці). Також за характером перебігу СНП поділяють на стабільну, оборотну та прогресуючу. Зниження слуху може бути одностороннім та двостороннім [71, 74].

Це захворювання може бути обумовлено значним зниженням динамічного діапазону слуху, наявністю феномену прискороеного наростання гучності, суб'єктивного вушного шуму, когнітивних порушень [1, 30, 31, 39, 42, 62, 65, 68, 70], а при таких станах у низці випадків потрібне призначення медикаментозної терапії, як правило, курсами 1–2 рази на рік, із застосуванням ноотропних препаратів [62, 65, 68, 70], що впливають на когнітивні функції, процеси нейрогенезу та мають нейропротективні властивості, а також важливі у процесах слухомовленнєвої реабілітації та після кохлеарної імплантації [67].

Діагностика СНП

У діагностиці сенсоневральної втрати слуху дуже важливе значення має грамотний збір скарг та анамнезу. При зборі скарг важливо виявити наявність або відсутність пов'язаного зі зниженням слуху вушного шуму або наявність вестибулярної симптоматики — запаморочення, головокружіння, хиткої ходи. При скаргах пацієнта на зниження слуху необхідно з'ясувати, у яких частотах (високих, низьких, середніх) більш виражена втрата слуху, знижений слух на одне вухо чи процес є двостороннім. Крім того, слід приділити особливу увагу наявності у пацієнта неврологічної симптоматики: головний біль, парестезії, м'язова слабкість, порушення зору. При зборі анамнезу необхідно з'ясувати, як давно пацієнт спостерігає зниження слуху і як змінювався характер зниження слуху з часом (чи були епізоди прогресування приглухуватості або, навпаки, поліпшення), а також ймовірну причину виникнення приглухуватості. Слід запитати, чи спостерігалось у пацієнта інфекційне захворювання незадовго до появи зниження слуху, які лікарські препарати він приймає на постійній основі і чи почав приймати будь-які нові лікарські засоби. Також важливе значення має спадкова схильність до зниження слуху: чи є в його сім'ї люди з вродженою чи набутою приглухуватістю, глухотою. Етіологію зниження слуху можуть виявити такі дані анамнезу, як вплив сильного шуму (акустична травма) або потрапляння води до вуха. При огляді пацієнта важливо звертати увагу на симетричність обличчя, щоб виключити можливе гостре порушення мозкового кровообігу. Обов'язковим є проведення отоскопії, у тому числі отомікроскопії. При СНП зазвичай виявляється нормальна отоскопічна картина.

Лабораторна діагностика включає загальний аналіз крові, визначення гормонального статусу, біохімічний аналіз крові, у тому числі обов'язково дослідження ліпідного профілю крові [74]. Встановлення діагнозу СНП неможливе без дослідження шепітного та розмов-

ного мовлення, камертональних проб. Обов'язковим є проведення проб Рінне та Вебера. Далі пацієнт спрямовується до аудіолога, сурдолога для проведення тональної порогової аудіометрії [70]. За необхідності дослідження проводять із розширенням діапазону досліджуваних частот. Також при проведенні аудіометрії вдаються до методу маскування. У вухо, що чує, подається «білий шум», який виключає переслуховування здоровим вухом звуків, що подаються у вухо, яке чує гірше. Для СНП характерні низхідний тип аудіограми та відсутність кістково-повітряного розриву.

При обстеженні пацієнта із СНП важливо виключити наявність ураження середнього вуха за допомогою променевих методів діагностики (комп'ютерна томографія скроневи кісток), а також імпедансометрії. Тимпанометрія та дослідження акустичних рефлексів дозволяють виключити залученість у процес структур середнього вуха — слухових кісточок, слухової труби. При односторонній приглухуватості з метою виключення органічного ураження (акустична невринома, пухлина) рекомендовано проведення магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку з візуалізацією мостомозочкових кутів та задньої черепної ямки [43, 75]. Оскільки в більшості випадків СНП перебігає з вестибулярною симптоматикою, дуже важливим є проведення отоневрологічного огляду, який включає стабілометричне дослідження та проведення обертальної проби, що дозволяє виявити ураження ретролабірних вестибулярних структур. Обов'язковими є консультації терапевта, невролога, особливо за наявності гострої СНП та супутньої патології [71, 74].

СНП судинного генезу

Значна поширеність серцево-судинних захворювань пояснює велику частку пацієнтів із СНП судинного генезу. У 2009 р. опубліковано когортне дослідження, до якого увійшли 1168 пацієнтів із низькочастотною СНП. При ретельному аналізі анамнезу осіб із даною патологією було виявлено кореляцію між фоновим серцево-судинним захворюванням (інсульт, транзиторна ішемічна атака) та розвитком СНП. Авторами було зроблено висновок, що пацієнти з перенесеними серцево-судинними та цереброваскулярними катастрофами входять до групи ризику за СНП, у зв'язку з чим їм необхідне проведення аудіологічного дослідження як скринінгового для своєчасного виявлення зазначених порушень слуху [19].

У 2011 р. були опубліковані результати дослідження, у якому протягом багатьох років пацієнти з різними формами СНП піддавалися всебічному обстеженню, у тому числі ретельному аналізу ліпідного профілю, реологічних властивостей крові та дослідженню брахіоцефальних судин. Результати дослідження показали, що при СНП має місце порушення мікроциркуляції в ділянці завитки та лабіринту, це веде до порушення метаболізму нейроепітелію та нервових волокон, що призводить до загибелі волоскових клітин. У більшості пацієнтів із СНП виявлено порушення обміну ліпідів: збільшення рівня тригліцеридів, ліпопротеїнів низь-

кої щільності, коефіцієнт атерогенності перевищував нормальні значення в 2,4 рази. Авторами зроблено висновки, що лікування СНП має включати покращення гемореології, метаболізму клітин головного мозку та посилення регенераторних процесів [66]. У 2003 р. проводилося дослідження спадкової схильності до судинних факторів ризику розвитку СНП. У дослідженні увійшли 159 пацієнтів із гострою нейросенсорною приглухуватістю, що розвинулася на фоні гіпертонічного кризу або гіпертонічної хвороби. Судинний генез втрати слуху підтверджувався результатами реоенцефалографії: було виявлено підвищення тону судин, зниження пульсового кровонаповнення і навіть венозний застій у вертебробазиллярному басейні. Обтяжений сімейний анамнез із серцево-судинної патології мали 86 % пацієнтів із гострою СНП. У 22 осіб досліджували особливості розподілу HLA-антигенів 1-го та 2-го класу; 13 пацієнтів із СНП і обтяженою спадковістю щодо серцево-судинних захворювань мали більш високу частоту виявлення антигену В38, а також специфічність алелі DRB1*11, ніж в основній групі. Таким чином, за наявності антигену В38 та алелі DRB1*11 та обтяженого сімейного анамнезу із серцево-судинної патології ризик виникнення гострої СНП зростає в 5 разів [63]. Крім того, дослідження, проведене в Німеччині в 2006 р., показало, що серед пацієнтів з гострою СНП виявлено поліморфізм гена GPIa C807T, більш високий рівень фібриногену в крові та прихильність до куріння, на відміну від пацієнтів контрольної групи [50]. Ще одна робота, присвячена ролі мікроциркуляції у розвитку приглухуватості, показала, що при припиненні кровопостачання в ділянці завитки (наприклад, після оклюзії судин при видаленні пухлини) може виникнути її повне окостеніння [5]. Важливе значення має розвиток СНП на фоні гострого порушення мозкового кровообігу. У 2016 р. проводилося дослідження, до якого увійшли 66 пацієнтів з ішемічним інсультом легкого ступеня, які перебували на стаціонарному лікуванні. Вік пацієнтів варіював від 37 до 67 років. Пацієнти були обстежені оториноларингологом, основні скарги були представлені запамороченням, шумом у вухах та порушенням розбірливості мовлення. Усім пацієнтам було проведено тональну порогову аудіометрію, за даними якої 47 % пацієнтів мали порушення слуху, переважно односторонню СНП 1-го ступеня [69]. За даними іншого дослідження, наявність СНП 3–4-го ступеня є ознакою несприятливого прогнозу гострого порушення мозкового кровообігу [72]. Таким чином, основними патогенетичними механізмами розвитку СНП судинного генезу є порушення мікроциркуляції й гіпоксія у тканині головного мозку та ділянці внутрішнього вуха, що потребує комплексного підходу до терапії та призначення антиоксидантів і препаратів, що покращують енергетичний обмін і мікроциркуляцію. Нейропротектори можуть використовуватися у складі комплексної терапії ангіогенної СНП, надаючи подвійний ефект: поліпшення метаболічних процесів у головному мозку та відновлення синаптичної передачі у слуховому аналізаторі [71].

Пресбіакузис

Вікова втрата слуху (пресбіакузис) є одним із найпоширеніших нейродегенеративних захворювань у розвинених країнах. Воно викликає порушення спілкування, заважає літнім людям брати участь у соціальної діяльності через соціальну ізоляцію, знижену самооцінку та депресію [16]. Більше того, порушення слуху вважається чинником ризику розвитку деменції, що модифікується [37]. Оскільки пресбіакузис невиліковний, рекомендується використовувати допоміжні засоби, щоб поліпшити чутність і полегшити спілкування для запобігання зниженню когнітивних функцій у людей похилого віку [37]. У літній популяції порушення слуху пов'язане з периферичною втратою слуху внаслідок кохлеарної дегенерації; дефіцитом центральної слухової імпульсації (обробки інформації) від ядер завитки до первинної слухової кори; когнітивним зниженням в різних доменах, включаючи виконавчі функції, мовленнєву пам'ять, ситуативну та семантичну довготривалу пам'ять та психомоторну обробку [28, 44, 48]. Декілька досліджень повідомили про важливість когнітивно-сенсорної взаємодії; було виявлено зв'язок між робочою пам'яттю та сприйняттям мовлення через різні тести. Багатофакторні умови включали вік та/або патологію слухової системи, які можуть вплинути на пресбіакузис. Проте немає доказів щодо очевидного напряму причинно-наслідкового зв'язку [2, 22, 28, 40].

Патологічні та нейроанатомічні зміни при пресбіакузисі включають клітинну дегенерацію завитки та слухового нерва, а також зміни нейропластичності кори головного мозку, у тому числі зменшення обсягу сірої речовини в слуховій корі, передній поясній звинині, верхній та медіальній лобовій звинині [17, 20, 29]. Крім того, порівняно з учасниками з нормальним слухом, пацієнти з пресбіакузисом мали більше зниження спонтанної активності та локальних зв'язків у парагіпокампальній звинині та гіпокампі на функціональній МРТ [9, 10]. Отже, поліпшення чутності шляхом акустичного посилення або імплантація завитки з тривалою слуховою депривацією дозволяють частково поліпшити розбірливість мовлення у людей похилого віку з пресбіакузисом [22, 33].

Холіну альфосцерат (choline alfoscerate (CA), L-альфа-гліцерилфосфорилхолін [α -GPC]), напівсинтетичне похідне фосфатидилхоліну, є попередником ацетилхоліну в головному мозку [3]. CA покращує пам'ять та пізнавальні здібності у пацієнтів з хворобою Альцгеймера (ХА) та інсультом [34]. Більше того, про його нейропротекторні ефекти повідомлялося за даними експериментальних моделей бронхіальної астми, інсульту та пілокарпін-індукованих судом [8, 34]. Для цих нейродегенеративних захворювань використання нутрицевтиків для поліпшення холінергічної нейротрансмісії може бути варіантом лікування; крім того, у кількох дослідженнях повідомлялося про сприятливий вплив СА на когнітивні функції [14, 34]. Розглядаючи холінергічну передачу сигналів в таламокортикальних нейронах медіального колінчастого тіла (МКТ), які відіграють ключову роль

як основна синаптична станція в центральній слуховій обробці, а також зв'язок між пресбіакузисом і зниженням когнітивних функцій, дослідники зробили припущення, що СА буде сприяти поліпшенню розпізнавання мовлення у пацієнтів з пресбіакузисом [22].

Цікаво, що зниження рівня холіну та фосфоліпідів виявлялося при розтині в мозку пацієнтів із бронхіальною астмою [41]. Існують дані про захисні ефекти СА при інсульті як в експериментальних моделях, так і в пацієнтів з інсультом [14]. Крім того, СА показав позитивний вплив при бронхіальній астмі (системна гіпоксія) і деменції в подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні [21, 45, 56]. Більше того, потенційні терапевтичні ефекти СА були виявлені раніше та описувалися на когнітивних порушеннях, викликаних судомомами, досліджених на моделі судом *in vivo*, індукованих пілокарпіном [35, 36].

Холіну альфосцерат, як похідне фосфатидилхоліну, може збільшувати холінергічну передачу шляхом збільшення кількості ацетилхоліну в гіпокампі. Холін — важлива активна речовина, яка відіграє потенційну роль у різних шляхах розвитку ХА, включаючи холінергічну дисфункцію, зниження функції та утворення синаптичних мембран, порушений метаболізм фосфоліпідів та метильних груп. При ХА потреба в холіні підвищується, тому що для виправлення дефектів синапсів необхідний високий рівень холіну в головному мозку [55]. Останнім часом підтвердилося значення холінергічної системи кори головного мозку при ХА [12]. При ХА порушується трофічна підтримка нейронального фактора росту (НФР), що призводить до втрати холінергічних нейронів базального відділу переднього мозку [12]. Недавнє дослідження показало позитивний ефект від прийому холіну у дорослому віці, зокрема, він уповільнює прогресування патології та покращує виконання поведінкових тестів. Більше того, додавання холіну знижує відкладення бета-амілоїду та мікрогліоз [59].

Холінергічні нейрони базальної ділянки переднього мозку залежать від НФР для підтримки холінергічного фенотипу у зрілому віці та виживання нейронів у процесі розвитку. Є припущення про зміну шляху, що контролює про-НФР-дозрівання до зрілого стану нейронів при ХА. Виявлено порушення НФР-шляху дозрівання при ХА та амілоїдній патології і зроблено припущення, що фармакологічна модуляція НФР-дозрівання може впливати на холінергічні нейрони базальної ділянки переднього мозку. Також припускають, що зниження рівня нейронального фактора росту можна розглядати як біомаркер когнітивних порушень при ХА. Нещодавні дослідження показують, що холінергічна система і, отже, НФР можуть відігравати ключову роль у розвитку ХА. Виходячи з цього, холінергічна терапія може бути корисною для збереження функціональної цілісності нейронів базальної ділянки переднього мозку. Більше того, біосинтез та нейротрансмісія нейротрофічного фактора головного мозку (НФГМ) залучені до патогенезу бронхіальної астми [7]. Дослідження S. Peng та ін.

(2005) показало, що рівні зрілого НФГМ (зНФГМ) були знижені в тім'яній корі головного мозку при ХА; автори припустили, що порушення гомеостазу НФГМ є раннім маркером хвороби [46]. Хоча невідомо, чи є втрата НФГМ при ХА первинною патологічною ланкою і чи сприяє втрата нейротрофічної підтримки, включаючи НФГМ, прогресуванню ХА [61]. Є дві активні форми НФГМ, форма-попередник (про-НФГМ) та зріла форма (зНФГМ). Також є два основних рецептори, з якими НФГМ або про-НФГМ зв'язується *in vivo*: споріднений рецептор для НФГМ — TrkB [23] та рецептор паннейротрофіну p75NTR [57]. Про-НФГМ має більш високу спорідненість до рецептора p75NTR і може впливати на загибель нейронів, тоді як зНФГМ має більш високу спорідненість до рецептора TrkB і може впливати на виживання нейронів [57]. Виходячи з цього, нейротрофіни, такі як НФГМ та НФР, мають вирішальне значення для широкого розмаїття клітинних процесів, включаючи пригнічення апоптозу, диференціювання, залежну від активності пластичність та підтримання синаптичних зв'язків [6, 38].

У численних дослідженнях повідомляється про роль холінергічних засобів у багатьох процесах у головному мозку; зокрема у когнітивних функціях, які значно погіршуються при старінні, деменції та при бронхіальній астмі [13, 25, 27]. При цих захворюваннях СА безпосередньо збільшує холінергічну передачу як попередник ацетилхоліну в гіпокампі, щоб покращити когнітивні функції або нейропротекторні ефекти шляхом активації нейротрофінів [11, 14, 51]. Відповідно, у кількох дослідженнях вивчалися взаємозв'язок між пресбіакузисом та холінергічною системою. Ацетилхолін — еферентний нейромедіатор у медіальному оливкохлеарному ядрі, який секретується зовнішніми волосковими клітинами для еферентного гальмування. Результируюча гіперполяризація зовнішніх волоскових клітин дозволяє розрізняти звуки у фоновому шумі та збільшувати роздільну здатність за частотою [24, 60]. Tang та ін. (2014) повідомили про зниження мРНК та білкову експресію нікотинного ацетилхолінового рецептора (nAChR) субодиниці b2 у нейронах спірального ганглію старих мишей (24–32 місяці) порівняно з молодими дорослими мишами (2–3 місяці) [54]. Враховуючи більш високий рівень центральної слухової обробки, медіальні колінчасті тіла у слухових ядрах таламуса, як ворота, передають слухову інформацію в слухову кору та лімбічні структури [26, 47]. У щурів спостерігається помітне зниження рівня мРНК nAChR субодиниці з віком порівняно з іншими ділянками мозку, а найвищі рівні експресії зареєстровані у молодих щурів (7–14 місяців) [18]. МКТ приймають низхідні сигнали від слухової кори (збудливий вхід) та ретикулярного ядра таламуса (гальмуючий вхід). Більше того, висхідні сигнали від нижчого colliculus, інші збуджуючі та гальмуючі сенсорні входи можуть модулювати нейротрансмісію в медіальних колінчастих тілах. У таламокортикальних нейронах МКТ ацетилхолін виконує пресинаптичну та постсинаптичну функції. Холінергічний вхід від ядер ніжок мозку, покривки регулює активність нейронів МКТ безпосередньо (че-

рез соматодендритні AChR) або опосередковано (через пресинаптичну AChR за допомогою модуляції ГАМК або вивільнення глутамату) [47]. Sottile та ін. повідомили, що тектоталамічні гальмівні проєкції від colliculus досягають МКТ через пресинаптичний холінергічний вхід і характеризуються спричиненим старінням зниженням nAChR активації у щурів [53]. Отже, старіння може призводити до погіршення відношення сигнал/шум та ідентифікації звуку [52]. Старіння може знизити рівень nAChR, щільність нейронів у МКТ, що викликає постсинаптичне збудження та сприяє втраті розуміння мовлення у людей похилого віку [53].

Холінергічна дисфункція впливає на гіпокамп та модулює функцію пам'яті [27]. Гіпокамп, ядро лімбічної системи, бере участь у формуванні пам'яті та сенсорній обробці, включаючи слухову інформацію [15], є частиною системи слухової робочої пам'яті, що утримує звуки у пам'яті [32]. Крім того, МРТ-дослідження виявило чітку атрофію гіпокампа у літніх дорослих з пресбіакузісом порівняно з тими, у кого спостерігається легке зниження або нормальний слух [4]. Ruan та ін. (2018) повідомили, що зниження холінергічної нейротрансмісії в нейроглію з клітин гіпокампа може бути залучене до дисбалансу збудження/гальмування в центральній слуховій системі, впливаючи на вивільнення ГАМК [22, 49].

Пацієнтам із СНП судинного генезу та пресбіакузісом при проведенні комплексної терапії рекомендовано включення препарату Медотилін (холіну альфосцерат). За даними досліджень, під час застосування Медотиліну спостерігаються зниження інтенсивності та зміна тональності суб'єктивного вушного шуму на нижчий комфортний звук. Аналіз отриманих даних при мовленнєвій аудіометрії в динаміці дозволяє зробити висновок про поступове поліпшення розбірливості мовлення в результаті поліпшення порога чутності, розбірливості (поріг 50% розбірливості мовлення) і максимальної розбірливості мовлення (поріг 100% розбірливості мовлення) за весь період спостереження шляхом зменшення вираженості феномену прискореного наростання гучності. Пороги слуху в мовленнєвому діапазоні частот у динаміці залишалися стабільними. Тривожність та вираженість депресії за шкалами Гамільтона та опитувальника SCL-90 відповідали нормі на 40-й день дослідження, що може свідчити про позитивний вплив препарату Медотилін на психоемоційний статус пацієнтів із хронічною СНП [67].

Нагадаємо, що фармакологічний ефект Медотиліну обумовлений стимуляцією синтезу ацетилхоліну та фосфатидилхоліну (фосфоліпиду мембран), що покращує передачу сигналів холінергічних нейронів, еластичність мембран та функцію рецепторів. Крім того, Медотилін посилює процеси метаболізму в головному мозку та активує структури ретикулярної формації [64]. Ці властивості препарату роблять його корисним у комплексному лікуванні СНП, особливо судинного генезу [73, 71].

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Adjajian P., Sereda M., Hall D.A. *The mechanisms of tinnitus: perspectives from human functional neuroimaging.* *Hear. Res.* 2009. 253. 15-31.
2. Akeroyd M.A. *Are individual differences in speech reception related to individual differences in cognitive ability? A survey of twenty experimental studies with normal and hearing-impaired adults.* *Int. J. Audiol.* 2008. 47(suppl. 2). S53-S71. doi: 10.1080/14992020802301142.
3. Amenta F., Parnetti L., Gallai V., Wallin A. *Treatment of cognitive dysfunction associated with Alzheimer's disease with cholinergic precursors. ineffective treatments or inappropriate approaches?* *Mech. Ageing Dev.* 2001. 122. 2025-2040. doi: 10.1016/s0047-6374(01)00310-4.
4. Aoki M., Okuda H., Ishihara H., Hayashi H., Ohashi T., Nishihori T. et al. *Hearing loss is associated with hippocampal atrophy and highcortisol/dehydroepiandrosterone sulphate ratio in older adults.* *Int. J. Audiol.* 2020. 60. 293-299. doi: 10.1080/14992027.2020.1831703.
5. Belal A. *Pathology of vascular sensorineural hearing impairment.* *Laryngoscope.* 1980. 90. 1831-9. DOI: 10.1288/00005537-198011000-00011.
6. Bothwell M. *NGF, BDNF, NT3, and NT4.* *Handbook of Experimental Pharmacology.* 2014. 220. 3-15. https://doi.org/10.1007/978-3-642-45106-5_1.
7. Budni J., Belletini-Santos T., Mina F., Garcez M.L., Zugno A.I. *The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease.* *Aging and Disease.* 2015. 6(5). 331-341. <https://doi.org/10.14336/AD.2015.0825>.
8. Catanesi M., d'Angelo M., Antonosante A., Castelli V., Alfonso M., Benedetti E. et al. *Neuroprotective potential of choline alfoscerate against beta-amyloid injury: involvement of neurotrophic signals.* *Cell. Biol. Int.* 2020. 44. 1734-1744. doi: 10.1002/cbin.11369.
9. Chen Y.C., Chen H., Jiang L., Bo F., Xu J.J., Mao C.N. et al. *Presbycusis disrupts spontaneous activity revealed by resting-state functional MRI.* *Front. Behav. Neurosci.* 2018. 12. 44. doi: 10.3389/fnbeh.2018.00044.
10. Chen Y.C., Yong W., Xing C., Feng Y., Haidari N.A., Xu J.J. et al. *Directed functional connectivity of the hippocampus in patients with presbycusis.* *Brain Imaging Behav.* 2020. 14. 917-926. doi: 10.1007/s11682-019-00162-z.
11. Ciriaco E., Bronzetti E., Caporali M.G., Germana G.P., Niglio T., Piccolo G. et al. *Effect of choline alfoscerate treatment on changes in rat hippocampus mossy fibres induced by monolateral lesioning of the nucleus basalis magnocellularis.* *Arch. Gerontol. Geriat.* 1992. 14. 203-213. doi: 10.1016/0167-4943(92)90021-u.
12. Cuello A.C., Pentz R., Hall H. *The brain NGF metabolic pathway in health and in Alzheimer's pathology.* *Frontiers in Neuroscience.* 2019. 13. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00062>.
13. Davies P., Maloney A.J. *Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease.* *Lancet.* 1976. 2. 1403. doi: 10.1016/s0140-6736(76)91936-x.
14. De Jesus Moreno M. *Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial.* *Clinical Therapeutics.* 2003. 25(1). 178-193. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(03\)90023-3](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(03)90023-3).
15. Diederer K.M., Neggers S.F., Daalman K., Blom J.D., Goekoop R., Kahn R.S. et al. *Deactivation of the parahippocampal*

- gyrus preceding auditory hallucinations in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 2010. 167. 427-435. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09040456.
16. Disease G.B.D., Injury I., Prevalence C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: asystematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Lancet*. 2016. 388. 1545-1602. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
17. Eckert M.A., Cuta S.L., Vaden K.I. Jr., Kuchinsky S.E., Dubno J.R. Auditory cortex signs of age-related hearing loss. *J. Assoc. Res. Otolaryngol*. 2012. 13. 703-713. doi: 10.1007/s10162-012-0332-5.
18. Ferrari R., Pedrazzi P., Algeri S., Agnati L.F., Zoli M. Subunit and region-specific decreases in nicotinic acetylcholine receptor mRNA in the aged rat brain. *Neurobiol. Aging*. 1999. 20. 37-46. doi: 10.1016/S0197-4580(99)00015-9.
19. Friedland D.R., Cederberg C., Tarima S. Audiometric pattern as a predictor of cardiovascular status: Development of a model for assessment of risk. *Laryngoscope*. 2009. 119(3). 473-86. DOI: 10.1002/lary.20130.
20. Gates G.A., Mills J.H. Presbycusis. *Lancet*. 2005. 366. 1111-1120. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67423-5.
21. Gavrilova S.I., Kolykhalov I.V., Ponomareva E.V., Fedorova Y.B., Selezneva N.D. Clinical efficacy and safety of choline alfoscerate in the treatment of late-onset cognitive impairment. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii Imeni S.S. Korsakova*. 2018. 118(5). 45-53. <https://doi.org/10.17116/jnevro20181185145>.
22. Gina Na, Sang Hyun Kwak, Seung Hyun Jang, Hye Eun Noh, Jungghi Kim, Seung Joon Yang, Jinsei Jung. Alfoscerate on Speech Recognition in Patients With Age-Related Hearing Loss: A Prospective Study in 34 Patients (57 Ears). *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2021. 13. 1-8. doi: 10.3389/fnagi.2021.684519.
23. Ginsberg S.D., Alldred M.J., Counts S.E., Cataldo A.M., Neve R.L., Jiang Y., Che S. Microarray analysis of hippocampal CA1 neurons implicates early endosomal dysfunction during Alzheimer's disease progression. *Biological Psychiatry*. 2010. 68(10). 885-893. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.05.030>.
24. Glowatzki E., Fuchs P.A. Cholinergic synaptic inhibition of inner hair cells in the neonatal mammalian cochlea. *Science*. 2000. 288. 2366-2368. doi: 10.1126/science.288.5475.2366.
25. Grothe M.J., Schuster C., Bauer F., Heinsen H., Prudlo J., Teipel S.J. Atrophy of the cholinergic basal forebrain in dementia with lewy bodies and Alzheimer's disease dementia. *J. Neurol*. 2014. 261. 1939-1948. doi: 10.1007/s00415-014-7439-z.
26. Guillery R.W., Feig S.L., Lozsadi D.A. Paying attention to the thalamic reticular nucleus. *Trends Neurosci*. 1998. 21. 28-32. doi: 10.1016/S0166-2236(97)01157-0.
27. Haam J., Yakel J.L. Cholinergic modulation of the hippocampal region and memory function. *J. Neurochem*. 2017. 142(suppl. 2). 111-121. doi: 10.1111/jnc.14052.
28. Humes L.E., Dubno J.R., Gordon-Salant S., Lister J.J., Cacace A.T., Cruickshanks K.J. et al. Central presbycusis: a review and evaluation of the evidence. *J. Am. Acad. Audiol*. 2012. 23. 635-666. doi: 10.3766/jaaa.23.8.5.
29. Husain F.T., Medina R.E., Davis C.W., Szymko-Bennett Y., Simonyan K., Pajor N.M. et al. Neuroanatomical changes due to hearing loss and chronic tinnitus: a combined VBM and DTI study. *Brain Res*. 2011. 1369. 74-88. doi: 10.1016/j.brainres.2010.10.095.
30. Jastreboff P.J. Fantom auditor perception (tinnitus), mechanisms of generation and perception. *Neurosci. Res*. 1990. 8. 221-254.
31. Krog N.H., Engdahl B., Tambs K. The association between tinnitus and mental health in a general population sample: results from the HUNT Study. *J. Psychom. Res*. 2003. 6. 289-298.
32. Kumar S., Joseph S., Gander P.E., Barascud N., Halpern A.R., Griffiths T.D. A brain system for auditory working memory. *J. Neurosci*. 2016. 36. 4492-4505. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4341-14.2016.
33. Lazard D.S., Giraud A.L., Gnansia D., Meyer B., Sterkers O. Understanding the deafened brain: implications for cochlear implant rehabilitation. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck. Dis*. 2012. 129. 98-103. doi: 10.1016/j.anorl.2011.06.001.
34. Lee H.J., Lee J.M., Choi J.Y., Jung J. Evaluation of maximal speech intelligibility with vibrant soundbridge in patients with sensorineural hearing loss. *Otol. Neurotol*. 2017. 38. 1246-1250. doi: 10.1097/MAO.0000000000001537.
35. Lee M., Choi B.Y., Suh S.W. Unexpected effects of acetylcholine precursors on pilocarpine seizure-induced neuronal death. *Current Neuropharmacology*. 2018. 16(1). 51-58. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170518150053>.
36. Lee S.H., Choi B.Y., Kim J.H., Kho A.R., Sohn M., Song H.K., Suh S.W. et al. Late treatment with choline alfoscerate (1-alpha glycerylphosphorylcholine, α -GPC) increases hippocampal neurogenesis and provides protection against seizure-induced neuronal death and cognitive impairment. *Brain Research*. 2017. 1654(Pt A). 66-76. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.10.011>.
37. Livingston G., Huntley J., Sommerlad A., Ames D., Ballard C., Banerjee S. et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the lancet commission. *Lancet*. 2020. 396. 413-446. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6.
38. Catanesi M., d'Angelo M., Antonosante A. et al. Neuroprotective potential of choline alfoscerate against β -Amyloid injury: involvement of neurotrophic signals. *Cell. Biol. Int*. 2020. 1-11. DOI: 10.1002/cbin.11369.
39. Møller A.R., Langguth B., Ridder D.D., Kleinjung T. *Textbook of tinnitus*. New York: Springer, 2011.
40. Murphy C.F.B., Rabelo C.M., Silagi M.L., Mansur L.L., Bamiou D.E., Schochat E. Auditory processing performance of the middle-aged and elderly: auditory or cognitive decline? *J. Am. Acad. Audiol*. 2018. 29. 5-14. doi: 10.3766/jaaa.15098.
41. Nitsch R., Pittas A., Blusztajn J.K., Slack B.E., Growdon J.H., Wurtman R.J. Alterations of phospholipid metabolites in postmortem brain from patients with Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1991. 640. 110-113. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1991.tb00200.x>.
42. Norena A.J. Revisiting the cochlear and central mechanisms of tinnitus and therapeutic approaches. *Audiol. Neurotol*. 2015. 20. 53-59.
43. Novak M.A. Hearing loss in neurotologic diagnosis. In: *Neurotology by Jackler R.K., Brackmann D.E.* Copyright by Mosby, 1994. 131-44.
44. Panza F., Solfrizzi V., Logroscino G. Age-related hearing impairment—a risk factor and frailty marker for dementia and AD. *Nat. Rev. Neurol*. 2015. 11. 166-175. doi: 10.1038/nrneuro.2015.12.
45. Parnetti L., Abate G., Bartorelli L., Cucinotta D., Cuzupoli M., Maggioni M., Senin U. et al. Multicentre study of 1-alpha-glyceryl-phosphorylcholine vs ST200 among patients with probable senile dementia of Alzheimer's type. *Drugs & Aging*. 1993. 3(2). 159-164. <https://doi.org/10.2165/00002512-199303020-00006>.

46. Peng S., Wu J., Mufson E.J., Fahnestock M. Precursor form of brain-derived neurotrophic factor and mature brain-derived neurotrophic factor are decreased in the pre-clinical stages of Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*. 2005. 93(6). 1412-1421. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03135.x>.
47. Richardson B.D., Sottile S.Y., Caspary D.M. Mechanisms of GABAergic and cholinergic neurotransmission in auditory thalamus: Impact of aging. *Hear. Res.* 2020. 402. 108003. doi: 10.1016/j.heares.2020.108003.
48. Ronnberg J., Lunner T., Zekveld A., Sorqvist P., Danielsson H., Lyxell B. et al. The Ease of Language Understanding (ELU) model: theoretical, empirical, and clinical advances. *Front. Syst. Neurosci.* 2013. 7. 31. doi: 10.3389/fnsys.2013.00031.
49. Ruan Q., Yu Z., Zhang W., Ruan J., Liu C., Zhang R. Cholinergic hypofunction in presbycusis-related tinnitus with cognitive function impairment: emerging hypotheses. *Front. Aging Neurosci.* 2018. 10. 98. doi: 10.3389/fnagi.2018.00098.
50. Rudack C. et al. Vascular risk factors in sudden hearing loss. *Thromb. Haemost.* 2006. 95(3). 454-61. DOI: 10.1160/TH05-08-0554.
51. Sigala S., Imperato A., Rizzonelli P., Casolini P., Misale C., Spano P. L-alpha-glycerolphosphorylcholine antagonizes scopolamine-induced amnesia and enhances hippocampal cholinergic transmission in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* 1992. 211. 351-358. doi: 10.1016/0014-2999(92)90392-h.
52. Sottile S.Y., Hackett T.A., Cai R., Ling L., Llano D.A., Caspary D.M. Presynaptic neuronal nicotinic receptors differentially shape select inputs to auditory thalamus and are negatively impacted by aging. *J. Neurosci.* 2017a. 37. 11377-11389. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1795-17.2017.
53. Sottile S.Y., Ling L., Cox B.C., Caspary D.M. Impact of ageing on postsynaptic neuronal nicotinic neurotransmission in auditory thalamus. *J. Physiol.* 2017b. 595. 5375-5385. doi: 10.1113/JP274467.
54. Tang X., Zhu X., Ding B., Walton J.P., Frisina R.D., Su J. Age-related hearing loss: GABA, nicotinic acetylcholine and NMDA receptor expression changes in spiral ganglion neurons of the mouse. *Neuroscience*. 2014. 259. 184-193. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.11.058.
55. Tayebati S.K., Amenta F. Choline-containing phospholipids: Relevance to brain functional pathways. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2013. 51(3). 513-521. <https://doi.org/10.1515/ccclm-2012-0559>.
56. Tayebati S.K., Di Tullio M.A., Tomassoni D., Amenta F. Neuroprotective effect of treatment with galantamine and choline alphoscerate on brain microanatomy in spontaneously hypertensive rats. *Journal of the Neurological Sciences*. 2009. 283(1-2). 187-194. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.02.349>.
57. Teng H.K., Teng K.K., Lee R., Wright S., Tevar S., Almeida R.D., Hempstead B.L. et al. ProBDNF induces neuronal apoptosis via activation of a receptor complex of p75NTR and sortilin. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*. 2005. 25(22). 5455-5463. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5123-04.2005>.
58. Van Camp G. et al. Nonsyndromic hearing impairment: unparalleled heterogeneity. *Am. J. Hum. Gen.* 1997. 60. 758-64.
59. Wang Y., Guan X., Chen X., Cai Y., Ma Y., Ma J., Bai Y. et al. Choline supplementation ameliorates behavioral deficits and Alzheimer's disease-like pathology in transgenic APP/PS1 mice. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2019. 63(18). e1801407. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201801407>.
60. Winslow R.L., Sachs M.B. Single-tone intensity discrimination based on auditory-nerve rate responses in backgrounds of quiet, noise, and with stimulation of the crossed olivocochlear bundle. *Hear. Res.* 1988. 35. 165-189. doi: 10.1016/0378-5955(88)90116-5.
61. Zhang H., Yoon S.-Y., Zhang H., Dougherty P.M. Evidence that spinal astrocytes but not microglia contribute to the pathogenesis of Paclitaxel-induced painful neuropathy. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society*. 2012. 13(3). 293-303. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2011.12.002>.
62. Абдулкеримов Х.Т., Таварткиладзе Г.А., Цыганкова Е.Р., Бобошко М.Ю., Климанцев С.А. Нейросенсорная тугоухость. Клинические рекомендации. М. — СПб., 2014.
63. Беличева Э.Г., Линьков В.И. Генетическая обусловленность сосудистого фактора риска развития острой сенсоневральной тугоухости. *Рос. оториноларингология*. 2003. 2(5). 73-6.
64. Инструкция к применению препарата Глиатилин. № П N011966/01. 2007-12-17. Italfarmaco (Италия).
65. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Янюшкина Е.С., Байбакова Е.В., Чугунова М.А., Негребова М.М. Диагностика и медикаментозная терапия субъективного ушного шума. Методические рекомендации. М., 2017.
66. Кунельская Н.Л. Реабилитация пациентов с различными формами нейросенсорной тугоухости. *РМЖ*. 2011. 24. 1478.
67. Кунельская Н.Л., Байбакова Е.В., Янюшкина Е.С., Чугунова М.А., Тардов М.В., Заева З.О., Изотова Г.Н., Ларионова Э.В. Использование препарата Глиатилин у больных с нейросенсорной тугоухостью. *Вестник оториноларингологии*. 2019. 84. 6. 132-136. <https://doi.org/10.17116/otorino201984061132>
68. Кунельская Н.Л., Полякова Т.С. Нейросенсорная тугоухость. Принципы лечения. *Вестник оториноларингологии. Приложение*. 2006. 5. 161-163.
69. Левина М.А., Борзов Е.В., Ястребцева И.П. Кохлеарный синдром у пациентов в раннем восстановительном периоде первичного ишемического инсульта легкой степени тяжести. *Вестн. Ивановской мед. академии*. 2016. 21(3). 28-31.
70. Лопотко А.И., Бердникова И.П., Бобошко М.Ю. и др. Практическое руководство по сурдологии. СПб.: Диалог, 2008.
71. Морозова С.В., Кеда Л.А., Попова О.И. Преимущества комплексного лечения пациентов с сенсоневральной тугоухостью сосудистого генеза. *Consilium Medicum*. 2019. 21(11). 67-70.
72. Никулина Г.М., Рымша М.А. Прогностическое значение функции слуха на фоне ишемического инсульта. *Вестник оториноларингологии*. 2005. 4. 9-11.
73. Одинак М.М. Высокий уровень эффективности и безопасности делает Глиатилин препаратом выбора в лечении ХНМК. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2015. 2. 101-2.
74. Сенсоневральная тугоухость у взрослых. Клинические рекомендации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. 2016. 3-26.
75. Таварткиладзе Г.А. Функциональные методы исследования слухового анализатора. В кн.: *Оториноларингология. Национальное руководство*. Под ред. В.Т. Пальчуна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. Гл. 5. 113-49.

Отримано/Received 24.01.2022

Рецензовано/Revised 08.02.2022

Прийнято до друку/Accepted 11.02.2022

Information about authors

M.A. Trishchynska, MD, PhD, Professor at the Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: docmarina99@gmail.com; contact phone: +380677495257; <https://orcid.org/0000-0002-1022-0635>

O.Ye. Kononov, PhD, Associate Professor at the Department of Department of Family Medicine and Outpatient Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; phone: +38 (097) 4720123; <https://orcid.org/0000-0003-0505-0296>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

M.A. Trishchynska, O.Ye. Kononov

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Treatment of sensorineural hearing loss of vascular genesis and age-related hearing loss

Abstract. Sensorineural hearing loss (SNHL) (neurosensory, perceptive) is a form of impaired hearing to its complete loss that is characterized by the impaired sound-perceiving apparatus of the auditory analyzer. SNHL is widespread and is triggered by many etiologic factors. The high prevalence of cardiovascular diseases explains a great number of patients with SNHL of vascular genesis. Age-related hearing loss (presbycusis) is one of the most common neurodegenerative diseases in developed countries. Since presbycusis is beyond cure, it is recommended to use auxiliaries to improve audibility and commu-

nication to prevent reduced cognitive functions in elderly individuals. Choline alfoscerate, a semisynthetic derivative of phosphatidylcholine is a precursor of acetylcholine in the brain. The pharmacological effect of Medotilin resulted from stimulation of acetylcholine and phosphatidylcholine synthesis (membrane phospholipid), which improves the transmission of signals of cholinergic receptors, membrane elasticity, and receptors functioning.

Keywords: sensorineural hearing loss, cardiovascular diseases, presbycusis, choline alfoscerate