

<https://doi.org/10.17116/otorino20188306127>

## Влияние кортикостероидов на частоту вестибулярных кризов

Д.м.н., проф. Н.В. БОЙКО<sup>1</sup>, к.м.н., доц. В.В. КИСЕЛЕВ<sup>1</sup>, д.б.н., проф. Т.С. КОЛМАКОВА<sup>2</sup>,  
д.м.н., доц. И.В. СТАГНИЕВА<sup>1</sup>, к.м.н., асс. В.В. БЫКОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра болезней уха, горла, носа (зав. — д.м.н., проф. А.Г. Волков); <sup>2</sup>кафедра медицинской биологии и генетики (зав. — д.б.н., проф. Т.С. Колмакова) Ростовского государственного медицинского университета Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, 344022

Цель исследования — изучение динамики содержания гормонов надпочечников у больных болезнью Меньера (БМ) при различных вариантах ее клинического течения. Обследованы 26 больных с БМ в возрасте от 29 до 47 лет. По характеру течения заболевания больные были объединены в две группы. В 1-ю группу включены 20 человек с частотой приступов от 2 до 6 раз в год, во 2-ю группу — 6 человек с частотой приступов 2—4 раза в неделю на протяжении не менее 2 нед. Определение содержания кортизола и альдостерона в сыворотке крови проводили при приступе и в межприступном периоде методом иммуноферментного анализа. Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев. Установлено, что у больных 1-й группы уровень кортизола при приступе головокружения резко повышается по сравнению с контрольными значениями ( $798,7 \pm 71,2$  и  $453,68 \pm 49,39$  нмоль/л соответственно,  $p < 0,05$ ). У больных с рецидивирующими приступами (2-я группа) отмечено достоверное снижение содержания кортизола во время приступа по сравнению с контролем ( $293,5 \pm 38,1$  и  $453,68 \pm 49,39$  нмоль/л соответственно,  $p < 0,05$ ). В межприступном периоде уровень кортизола у больных 1-й группы соответствует контролю, а у больных 2-й группы на 18,7% ниже его средних значений ( $p > 0,05$ ). Уровень альдостерона не имел достоверных отличий от контрольной группы как во время приступа, так и в период ремиссии. Полученные данные дают патогенетическое обоснование применения кортикостероидов для лечения больных с частыми приступами БМ.

**Ключевые слова:** болезнь Меньера, кортизол, альдостерон.

## The influence of corticosteroids on the frequency of vestibular crises

N.V. BOIKO<sup>1</sup>, V.V. KISELEV<sup>1</sup>, T.S. KOLMAKOVA<sup>2</sup>, I.V. STAGNIEVA<sup>1</sup>, V.V. BYKOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Diseases of Ear, Throat, and Nose, Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia, 344022; <sup>2</sup>Department of Medical Biology and Genetics, Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia, 344022

The objective of the present study was to elucidate the dynamics of the hormonal status of the adrenal glands in the patients suffering from Menière's disease in its different clinical forms. We examined a total of 26 patients at the age from 29 to 47 years presenting with this condition. All the patients were divided into two groups depending on the character of the disease. Group 1 was comprised of 20 patients experiencing the crises from 2 to 6 times during a year. Group 2 was composed of six patients in whom the crises occurred with a frequency of 2—4 times per week within at least two weeks. The serum levels of cortisol and aldosterone were measured both during the crises and between them with the use of the proper immunoenzyme assays. The control group was formed of 20 practically healthy volunteers. It was shown that the blood cortisol level during a fit of dizziness in the patients of group 1 increased in comparison with that in the control subjects ( $798.7 \pm 71.2$  nmol/l and  $453.68 \pm 49.39$  nmol/l respectively;  $p < 0.05$ ). The patients having recurrent crises (group 2) experienced a significant decrease in the blood cortisol levels down to  $293.5 \pm 38.1$  nmol/l during a crisis in comparison with the control subjects ( $453.68 \pm 49.39$  nmol/l;  $p < 0.05$ ). During the inter-crisis periods, the blood cortisol level in the patients of the first group remained within normal bounds whereas in the patients of the second group its mean value was 18.7% lower ( $p > 0.05$ ). The serum aldosterone level in the patients of the first group was not significantly different from that in the second group both during crises and in the periods of remission. It is concluded that the results of the study provide the data for the pathogenetic substantiation of the possibility for the use of corticosteroids in the treatment of the patients suffering from frequent crisis of Menière's disease.

**Keywords:** Menière's disease, cortisol, aldosterone.

В последние годы достигнуты значительные успехи в лечении болезни Меньера (БМ). Целью лечения является контроль приступов головокружения и максимальное сохранение слуха [1]. Тем не менее у 10% больных не удается достичь прекращения приступов с помощью общепринятых методов консервативного лечения [2, 3]. Эти больные испытывают существенные ограничения в работе и быту,

что снижает качество их жизни. Для лечения данной группы пациентов разработаны хирургические методы, направленные на прекращение афферентации от пораженного лабиринта [4—6]. В качестве альтернативы хирургическим методам лечения было предложено «выключение» лабиринта путем применения аминогликозидов. Однако в ряде случаев такое вмешательство сопровождается развитием

## Содержание гормонов в крови пациентов с болезнью Меньера

Гормон	Во время приступа		В межприступном периоде		Контрольная группа (n=20)
	1-я группа (n=28)	2-я группа (n=6)	1-я группа (n=28)	2-я группа (n=6)	
Кортизол, нмоль/л	798,7±71,2* **	293,5±38,1* **	529,16±62,09	368,64±36,95	453,68±49,39
Альдостерон, нмоль/л	0,321±0,037	0,216±0,089	0,381±0,036	0,390±0,030	0,424±0,026

Примечание. \* — достоверность различий с показателями в межприступный период,  $p < 0,05$ ; \*\* — достоверность различий с показателями контрольной группы  $p < 0,05$ .

осложнений в виде атаксии, осциллопсии, снижения слуха. Дальнейшие исследования показали, что прекращение или заметное урежение приступов головокружения может быть достигнуто применением интратимпанального введения кортикостероидов [7].

Цель исследования — изучение динамики содержания гормонов надпочечников у больных БМ при различных вариантах ее клинического течения.

### Пациенты и методы

Обследованы 26 больных с БМ в возрасте от 29 до 47 лет, госпитализированных во время приступа головокружения. Все пациенты соответствовали клиническим критериям достоверной БМ с односторонним поражением [8].

Больным проводились общеклиническое и отоневрологическое исследование, тональная пороговая аудиометрия, определение содержания гормонов коры надпочечников (кортизола и альдостерона) в сыворотке крови при приступе и в межприступном периоде. Содержание гормонов в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов производства компании «АлкорБио» (Санкт-Петербург). Исследование гормонов проводили в момент приступа и через 3 нед после последнего приступа при наличии стойкой компенсации вестибулярных нарушений. Контрольную группу из 20 человек составили здоровые добровольцы. Результаты обработаны методами вариационной статистики на основе программы MS Excell-2007.

### Результаты и обсуждение

По характеру течения заболевания больные были объединены в две группы. В 1-ю группу были включены 20 человек с продолжительностью заболевания от 1 года до 7 лет. Приступы головокружения у больных этой группы повторялись с частотой от 2 до 6 раз в год.

Во 2-ю группу вошли 6 человек с продолжительностью заболевания от 3 мес до 3 лет. Все больные этой группы были госпитализированы в связи с увеличением частоты приступов головокружения до 2—4 раз в неделю на протяжении не менее 2 нед. У 5 больных диагноз БМ был установлен от 8 мес до 3 лет назад, они страдали редкими приступами головокружения на фоне поддерживающего курса лечения бетагистина гидрохлоридом в дозе 48 мг/сут. Больные связывали учащение приступов с эмоциональными (2 больных), физическими нагрузками (1 больной); 2 пациента затруднялись назвать возможную причину ухудшения; у 1 больного заболевание дебютировало тремя повторными приступами, причем интервал между 2-м и 3-м приступом составил 4 дня.

Результаты исследования содержания гормонов приведены в **таблице**.

Во время приступа у больных 1-й группы уровень кортизола резко повышался по сравнению с контрольными значениями. Это соответствует закономерностям формирования адаптационных реакций на стресс [9].

У больных с рецидивирующими приступами БМ отмечено достоверное снижение содержания кортизола. Очевидно, многократно повторяющиеся приступы головокружения приводят к истощению пула гормонов и, возможно, к снижению их синтеза. Основанием для этого предположения служат данные, полученные в период ремиссии. Если у больных 1-й группы уровень кортизола в межприступный период соответствует норме, то у больных 2-й группы — на 18,7% ниже средних показателей нормы ( $p > 0,05$ ).

Наряду с выраженными изменениями содержания кортизола уровень альдостерона не имел достоверных отличий от контрольной группы как во время приступа, так и в период ремиссии. Наши результаты исследования альдостерона согласуются с данными D. Mateijssen и соавт. [10], которые также не выявили изменений содержания альдостерона у больных БМ и не отметили существенной разницы у больных с односторонней и двусторонней формами заболевания в межприступном периоде. Эти данные дают основание предполагать нарушение гормонального ансамбля, обеспечивающего стресс-адаптивные реакции организма, поскольку для стресс-реакции характерна однонаправленность изменения содержания глюкокортикоидов и минералокортикоидов.

Результаты наших исследований и других авторов [10—13] не позволяют назвать конкретное звено в патогенезе БМ, которое является точкой приложения гормональной регуляции. Однако, принимая во внимание стимулирующее действие глюкокортикоидов на активность нейронов, следует полагать, что их недостаточность способствует длительному снижению функциональной подвижности центральных звеньев вестибулярного анализатора и таким образом препятствует развитию полноценной компенсации вестибулярной функции. Полученные данные дают патогенетическое обоснование применения кортикостероидов для лечения этой группы больных.

Доказательства эффективности системного применения кортикостероидов были получены сотрудниками нашей кафедры и в условиях модельных опытов на крысах [14, 15]. На модели эндолимфатического гидропса с применением локальной гипотермии паравертебральной области шеи и предварительным истощением антиоксидантной защиты экспериментального животного воспроизведены наиболее близкие к БМ клинико-морфологические изменения: маневные движения животных по кругу с четкой векториальностью; при гистологическом исследовании препаратов внутреннего уха: отек перепончатого лабиринта, выпячивание вестибулярной мембраны в просвет лестницы преддверия, нарушения микроциркуляции в виде стаза и признаки сладж-синдрома в просвете капилля-

ров сосудистой полоски, внутриклеточный отек поддерживающих и рецепторных клеток. На фоне введения преднизолона в хвостовую вену в гистологических препаратах отмечалось уменьшение отека перепончатого лабиринта.

Результаты наших клинических и экспериментальных исследований, а также имеющиеся в литературе данные о применении кортикостероидов при болезни Меньера позволили нам применить этот вид фармакологического лечения у больных с частыми приступами БМ (2-я группа).

Больным проводили интратимпанальное введение дексаметазона по стандартной методике в дозе 4 мг/мл 1 раз в день на протяжении 3 дней. Введение проводили под контролем микроскопа в положении больного лежа на спине с головой, повернутой на 45° в сторону здорового уха. Предварительная анестезия осуществлялась эндомеатальным введением 0,5 мл 1% раствора лидокаина. Дексаметазон вводили на границе нижних квадрантов барабанной перепонки с помощью одноразовой иглы для люмбальной пункции, которой придавали изгиб под углом 120°, и инсулинового шприца. После медленного введения лекарственного препарата больного оставляли в том же положении на 30 мин, предупредив по возможности не делать глотательных движений, чтобы избежать быстрой эвакуации препарата через слуховую трубу. Полный контроль симптомов головокружения был достигнут у 3 из 6 больных при наблюдении на протяжении 12 мес, одновременно больные отметили уменьшение интенсивности субъективного шума в ушах, хотя объективно достоверного улучшения слуха не зарегистрировано. Еще 2 больных отметили уменьшение частоты приступов головокружения и чувства «полноты» в ухе. Малочисленность нашей группы больных не позволяет оценить полученный результат, однако на сегодняшний день опубликовано немало работ, характеризующих эффективность этого способа лечения.

Данные клинических исследований эффективности интратимпанального введения кортикостероидов при БМ не лишены противоречий. Первое рандомизированное двойное слепое исследование было проведено Н. Silverstein и соавт. [16], в котором инъекционное интратимпанальное введение стероидов сравнивали с плацебо в виде физиологического раствора. Авторы не отметили различий между группами по частоте приступов головокружения, потери слуха и шума в ушах. Следует, однако, отметить, что группы обследованных в данной работе были немногочисленными. В более поздних исследованиях получены доказательства эффективности интратимпанального введения стероидов [17, 18]. Так, по данным М. Voleas-Aguige и соавт. [18], при применении интратимпанального введения кортикостероидов у 129 больных, контроль над головокружением был достигнут в 91% случаев. С. Negraiz и соавт. [19] оценивали отдаленные результаты (через 12 и 24 мес) интратимпанального введения дексаметазона у 34 больных. Авторы отметили значительное урежение приступов головокружения у 90% больных, уменьшение выраженности шума в ушах у 70% пациентов при отсутствии значимого улучшения слуха.

Несколько сравнительных исследований [20, 21] указывают на более высокую эффективность и стабильность контроля головокружения при БМ при интратимпанальном вве-

дении гентамицина по сравнению с кортикостероидами. Тем не менее результаты Cochrane Database System Review [22] демонстрируют статистически и клинически значимое уменьшение частоты и тяжести приступов головокружения у больных БМ на протяжении 24 мес после проведенного лечения интратимпанальным введением кортикостероидов.

Механизм действия кортикостероидов на внутреннее ухо при топическом применении остается до конца не выясненным. В основе развития гидропса лежит нарушение регуляции состава, объема и/или давления эндолимфы [23] в результате увеличения продукции и/или уменьшения реабсорбции эндолимфы. Вместе с тем большинство лекарственных препаратов, действующих на водно-солевой обмен (диуретики, осмотические средства, такие как маннитол, глицерол), дают непостоянный, слабоспроизводимый результат [24]. В этой связи представляют несомненный интерес исследования роли аквапориновых водных каналов в формировании гидропса [25].

Аквапорины — интегральные мембранные белки, формирующие поры в мембранах клеток. Участие аквапоринов в поддержании гомеостаза жидкостей лабиринта подтверждается экспрессией белков mRNAs of AQP1, AQP2, AQP3, AQP4, AQP5, AQP6, AQP7 и AQP9 во внутреннем ухе. Отмечено, что AQP1 и AQP3 отсутствуют в сенсорных образованиях, но обнаруживаются в основных зонах секреции (сосудистая полоска, спиральная связка, темные клетки несенсорного эпителия *utricle*, ампулы полукружных каналов) и реабсорбции эндолимфы (эндолимфатический мешок) [26, 27]. В этих же зонах отмечается экспрессия рецепторов вазопрессина 2-го типа. Таким образом, водный гомеостаз внутреннего уха регулируется аргинин-вазопрессин AQP2 системой по аналогии с почкой.

J. Nevoix и соавт. [27] изучали распределение аквапоринов AQP3 во внутреннем ухе в эксперименте на животных и в культуре тканей, полученных из *utricle* больных во время операций по поводу шванномы, и действие дексаметазона на реабсорбцию эндолимфы. Авторами доказано, что дексаметазон усиливает экспрессию AQP3 как в тканях внутреннего уха человека, так и в эксперименте *in vivo*. Помимо этого, дексаметазон стимулирует векториальную реабсорбцию эндолимфы от апикальных до базолатеральных отделов компартмента EC5v-клетками, причем эти эффекты дозо- и времязависимы. Аналогичный результат был получен ранее М. Fukushima и соавт. [28]. Следует отметить, что клинические исследования с применением электрокохлеографии также подтверждают влияние интратимпанального введения дексаметазона на степень выраженности эндолимфатического гидропса [29].

Таким образом, наши исследования выявили снижение содержания в крови больных БМ кортикостероидных гормонов при учащении приступов головокружения. Учитывая роль кортикостероидов в регуляции функциональной активности нейронов, а также экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие о положительном влиянии кортикостероидов на клиническое течение БМ, следует признать их участие в патогенезе данного заболевания.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бойко Н.В., Кунельская Н.Л. Современные проблемы болезни Меньера. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(5):89-93. [Boiko NV, Kunel'skaya NL. The current problems related to Meniere's disease. *Vestnik otorinolaringologii*. 2016;81(5):89-93. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/otorino201681589-93>
2. Sanchez-Ferrandiz N, Fernandez-Gonzalez S, Guillen-Grima F, Perez-Fernandez N. Intractable Meniere's disease. Modelling of the treatment by means of statistical analysis. *Auris Nasus Larynx*. 2010;37:409-414. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2009.10.006>
3. Бойко Н.В. Головокружение в практике врача. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005;105(1):74-77. [Boiko NV. Vertigo in medical practice. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005;105(1):74-77. (In Russ.)].
4. Пальчун В.Т., Левина Ю.В. Рассечение эндолимфатического протока при болезни Меньера. *Вестник оториноларингологии*. 2003;3:4-6. [Pal'chun VT, Levina YuV. Rassechenie jendolimfaticeskogo protoka pri bolezni Men'era. *Vestnik otorinolaringologii*. 2003;3:4-6. (In Russ.)].
5. Лиленко А.С., Диаб Х.М.А. Хирургическое лечение пациентов с болезнью Меньера. *Российская ассоциация оториноларингологии*. 2012;57(2):93-100. [Lilenko AS, Diab HMA. Surgical management of patients with Meniere's disease. *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2012;57(2):93-100. (In Russ.)].
6. Кунельская Н.Л., Гаров Е.В., Шеремет А.С., Байбакова Е.В., Федорова О.В., Гарова Е.Е., Сударев П.А., Азаров П.В., Акмуддиева Н.Р. Варианты хирургического лечения и его результаты у больных периферическим головокружением различного генеза. *Медицинский совет*. 2013;7:48-51. [Kunelskaya NL, Garov EV, Sheremet AS, Baybakova EV, Fedorova OV, Garova EE, Sudarev PA, Azarov PV, Akmuddieva NR. Surgical options and outcomes in patients with peripheral vertigo of various origin. *Medicinskii sovet*. 2013;7:48-51. (In Russ.)].
7. Sanz ME, Christiane ZL, Manuel GJ, Teresa MP, Laura RR, De Guzmán RB, Ricardo SF. Control of vertigo after intratympanic corticoid therapy for unilateral Ménière's disease: a comparison of weekly versus daily fixed protocols. *Otol Neurotol*. 2013;34(8):1429-1433. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e31828d655f>
8. Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, Goebel JA, Magnusson M, Mandalà M, Newman-Toker DE, Strupp M, Suzuki M, Trabalzini F, Bisdorff A; Classification Committee of the Barany Society; Japan Society for Equilibrium Research; European Academy of Otolology and Neurotology (EAONO); Equilibrium Committee of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS); Korean Balance Society. Diagnostic criteria for Ménière's disease. *J Vestib Res*. 2015;25(1):1-7. <https://doi.org/10.3233/VES-150549>
9. Белякова Е.И., Колмакова Т.С. Влияние однократного и пролонгированного ноцицептивного воздействия на функциональное состояние серотонинергической системы мозга крыс. *Нейрохимия*. 2010;27(2):150-154. [Belyakova EI, Kolmakova TS. The effects of single and repeated nociceptive stresses on the functional state of the serotonergic system of the rat brain. *Neurochimiya*. 2010;27(2):150-154. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/s1819712410020078>
10. Mateijsen DJM, Kingma CM, de Jong PE, Wit HP, Albers FWJ. Aldosterone assessment in patients with Ménière's disease. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2001;63(5):280-286. <https://doi.org/10.1159/000055758>
11. Бойко Н.В., Колмакова Т.С., Нестеренко Э.Н., Гройсберг Ф.Я. Особенности секреции пролактина при различных уровнях поражения вестибулярного анализатора. *Космическая биология и авиакосмическая медицина*. 1991;6:46. [Boiko NV, Kolmakova TS, Nesterenko EN, Groisberg FYa. Prolactin secretion in response to vestibular lesions of different degree. *Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya meditsina*. 1991;6:46. (In Russ.)].
12. Van Crujjsen N, Dullaart RPF, Wit HP, Albers FWJ. Analysis of cortisol and other stress-related hormones in patients with Ménière's disease. *Otol Neurotol*. 2005;26(6):1214-1219. <https://doi.org/10.1097/01.mao.0000179528.24909.ba>
13. Aoki M, Wakaoka Y, Hayashi H, Nishihori T, Kuze B, Mizuta K, Ito Y. The relevance of hypothalamus-pituitary-adrenocortical axis-related hormones to the cochlear symptoms in Ménière's disease. *Int J Audiol*. 2011;50(12):897-904.
14. Киселев В.В., Помухина А.Н. Морфологическая характеристика преходящего эндолимфатического гидрoпса. *Вестник оториноларингологии*. 1989;5:30. [Kiselev VV, Pomukhina AN. Morphological characteristics of the transient endolymphatic hydrops. *Vestnik otorinolaringologii*. 1989;5:30. (In Russ.)].
15. Бойко Н.В., Киселев В.В., Помухин Д.В. Экспериментальное обоснование применения лекарственных препаратов при лечении болезни Меньера. *Таврический медико-биологический вестник*. 2017;20(3):29-32. [Boiko NV, Kiselev VV, Pomukhin DV. Experimental validation of the drugs usage in Meniere disease treatment. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2017;20(3):29-32. (In Russ.)]. [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_30014966\\_74659707.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_30014966_74659707.pdf)
16. Silverstein H, Isaacson JE, Olds MJ, et al. Dexamethasone inner ear perfusion for the treatment of Menieres disease: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. *Am J Otol*. 1998;19:196-201.
17. Gardunoanaya MA, De Toledo HC, Hinojosa-Gonzalez R, Panepianese C., Rioscastaneda L. Dexamethasone inner ear perfusion by intratympanic injection in unilateral Menieres disease: a two year prospective placebo controlled, double blind, randomized trial. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;133:285-294. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2005.05.010>
18. Boleas-Aguirre MS, Lin FR, Della Santina CC, Minor LB, Carey JP. Longitudinal results with intratympanic dexamethasone in the treatment of Meniere's disease. *Otol Neurotol*. 2008;29(1):33-38. <https://doi.org/10.1097/mao.0b013e31815dbafc>
19. Herraiz C, Plaza G, Aparicio JM, Gallego I, Marcos S, Ruiz C. Transtympanic steroids for Ménière's disease. *Otol Neurotol*. 2010;31(1):162-167. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e3181c34e53>
20. Gabra N, Saliba I. The effect of intratympanic methylprednisolone and gentamicin injection on Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;148(4):642-647. <https://doi.org/10.1177/0194599812472882>
21. Casani AP, Piaggi P, Cerchiai N, Seccia V, Franceschini SS, Dallan I. Intratympanic treatment of intractable unilateral Meniere disease: gentamicin or dexamethasone? A randomized controlled trial. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;146(3):430-437. <https://doi.org/10.1177/0194599811429432>
22. Phillips JS, Westerberg B. Intratympanic steroids for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;7:CD008514. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008514.pub2>
23. Sajjadi H, Paparella MM. Meniere's disease. *Lancet*. 2008;372:406-414. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61161-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61161-7)
24. Padoan S. Oral versus i.v. administration of the glycerol test: side-effects and usefulness. *Acta Otolaryngol*. 2003;123:482-487. <https://doi.org/10.1080/0036554021000028088>
25. Takeda T, Taguchi D. Aquaporins as potential drug targets for Meniere's disease and its related diseases. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;190:171-184. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-79885-98>
26. Eckhard A, Gleiser C, Arnold H, Rask-Andersen H, Kumagami H, Muller M, Hirt B, Lowenheim H. Water channel proteins in the inner ear and their link to hearing impairment and deafness. *Mol Aspects Med*. 2012;33:612-637. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.06.004>
27. Nevoux J, Viengchareun S, Lema I, Lecoq A-L, Ferrary E, Lombes M. Glucocorticoids stimulate endolymphatic water reabsorption in inner ear through aquaporin 3 regulation. *Pflugers Arch — Eur J Physiol*. 2015;467:1931-1943. <https://doi.org/10.1007/s00424-014-1629-5>
28. Fukushima M, Kitahara T, Uno Y, Fuse Y, Doi K, Kubo T. Effects of intratympanic injection of steroids on changes in rat inner ear aquaporin expression. *Acta Otolaryngol*. 2002;122:600-606. <https://doi.org/10.1080/00016480230396268>
29. Martin Sanz E, Luzardo CZ, Riesco LR, Patino TM, Sanz R. The use of electrocochleography to monitor the response of Ménière's disease patients to intratympanic steroids. *Acta Oto-Laryngologica*. 2013;133:1158-1164. <https://doi.org/10.3109/00016489.2013.820344>

Поступила 03.03.18