

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Государственный научный центр Российской Федерации  
ИНСТИТУТ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ  
Российской академии наук

*На правах рукописи*

Марченко Лилия Юрьевна

**ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДЫХАНИЯ  
ИСКУССТВЕННЫМИ ГАЗОВЫМИ СМЕСЯМИ, СОДЕРЖАЩИМИ  
КИСЛОРОД И ИНЕРТНЫЕ ГАЗЫ, В ЦЕЛЯХ ШУМОВОЙ ОТО- И  
НЕЙРОПРОТЕКЦИИ**

3.3.7 – Авиационная, космическая и морская медицина

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор РАН

Сигалева Елена Эдуардовна

Москва, 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>7</b>
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>15</b>
<b>1.1 Особенности воздействия шума на функциональное состояние организма у работников авиационного транспорта .....</b>	<b>16</b>
<b>1.2 Особенности воздействия шума на организм человека в условиях космического полета .....</b>	<b>19</b>
<b>1.3 Патогенез влияния шума на организм человека .....</b>	<b>21</b>
<b>1.4 Диагностика нейросенсорной тугоухости, вызванной шумом .....</b>	<b>27</b>
<b>1.5 Разработка перспективных методов шумовой нейро- и отопротекции, основанных на применении ингаляций смесей кислорода и инертных газов .....</b>	<b>31</b>
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>40</b>
<b>2.1 Материалы исследования.....</b>	<b>40</b>
<b>2.1.1 Экспериментальные исследования функционального состояния слуховой системы здоровых добровольцев с нормальным слухом при применении метода дыхания смесями кислорода и инертных газов аргона и гелия.....</b>	<b>40</b>
<b>2.1.2 Исследование функционального состояния слуховой системы у добровольцев – работников шумового производства при проведении курса профилактических ингаляций искусственной дыхательной смесью с содержанием инертных газов аргона и гелия.....</b>	<b>45</b>
<b>2.2 Методы исследования.....</b>	<b>50</b>
<b>2.3 Статистический анализ .....</b>	<b>57</b>

<b>ГЛАВА 3. Исследование функционального состояния слуховой системы здоровых добровольцев при использовании метода ингаляций газовыми смесями с содержанием инертных газов аргона и гелия, предъявляемого путем прекондиционирования.....</b>	<b>59</b>
<b>3.1 Динамика аудиологических показателей в серии исследований «Плацебо».....</b>	<b>59</b>
<b>3.1.1 Динамика показателей тональной пороговой аудиометрии.....</b>	<b>59</b>
<b>3.1.2 Динамика показателей ЗВОАЭ.....</b>	<b>61</b>
<b>3.1.3 Динамика показателей ПИОАЭ.....</b>	<b>63</b>
<b>3.1.4 Динамика показателей КСВП.....</b>	<b>64</b>
<b>3.2 Динамика аудиологических показателей в серии исследований «Аргон».....</b>	<b>66</b>
<b>3.2.1 Динамика показателей тональной пороговой аудиометрии.....</b>	<b>66</b>
<b>3.2.2 Динамика показателей ЗВОАЭ.....</b>	<b>67</b>
<b>3.2.3 Динамика показателей ПИОАЭ.....</b>	<b>69</b>
<b>3.2.4 Динамика показателей КСВП.....</b>	<b>70</b>
<b>3.3 Динамика аудиологических показателей в серии исследований «Аргон+Гелий» .....</b>	<b>71</b>
<b>3.3.1 Динамика показателей тональной пороговой аудиометрии....</b>	<b>71</b>
<b>3.3.2 Динамика показателей ЗВОАЭ.....</b>	<b>73</b>
<b>3.3.3 Динамика показателей ПИОАЭ.....</b>	<b>75</b>
<b>3.3.4 Динамика показателей КСВП.....</b>	<b>76</b>
<b>3.4 Динамика аудиологических показателей в I-IV экспериментальных сериях.....</b>	<b>77</b>
<b>3.4.1 Динамика показателей тональной пороговой аудиометрии.....</b>	<b>77</b>
<b>3.4.2 Динамика показателей ЗВОАЭ.....</b>	<b>79</b>
<b>3.4.3 Динамика показателей ПИОАЭ.....</b>	<b>81</b>
<b>3.4.4 Динамика показателей КСВП.....</b>	<b>82</b>

<b>ГЛАВА 4. Исследование акустических когнитивных вызванных потенциалов у добровольцев при использовании метода ингаляций газовыми смесями с содержанием инертных газов аргона и гелия, предъявляемого путем прекондиционирования.....</b>	<b>85</b>
<b>4.1 Динамика показателей АКВП в серии исследований «Плацебо»...</b>	<b>85</b>
<b>4.2 Динамика показателей АКВП в серии исследований «Аргон» .....</b>	<b>87</b>
<b>4.3 Динамика показателей АКВП в серии исследований «Аргон+Гелий».....</b>	<b>87</b>
<b>4.4 Динамика временных показателей АКВП в I-IV экспериментальных сериях.....</b>	<b>88</b>
<b>ГЛАВА 5. Исследование функционального состояния слуховой системы добровольцев – работников шумового производства, при использовании метода ингаляций газовой смесью с содержанием инертных газов аргона и гелия.....</b>	<b>90</b>
<b>5.1 Динамика аудиологических показателей в сериях исследований «Фон», «Шум», «После шума».....</b>	<b>90</b>
<b>5.1.1 Динамика показателей тональной пороговой аудиометрии....</b>	<b>90</b>
<b>5.1.2 Динамика показателей ЗВОАЭ.....</b>	<b>93</b>
<b>5.2 Динамика аудиологических показателей в серии исследований «Отопротекция».....</b>	<b>97</b>
<b>5.2.1 Динамика показателей тональной пороговой аудиометрии....</b>	<b>97</b>
<b>5.2.2 Динамика показателей ЗВОАЭ.....</b>	<b>99</b>
<b>5.3 Динамика аудиологических показателей в сериях исследований «Отопротекция» и «30+».....</b>	<b>102</b>
<b>5.3.1 Динамика показателей тональной пороговой аудиометрии....</b>	<b>102</b>
<b>5.3.2 Динамика показателей ЗВОАЭ.....</b>	<b>103</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>105</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>111</b>

<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>112</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>113</b>

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АПК – аппаратно-программный комплекс

АКВП – акустические когнитивные вызванные потенциалы

ЗВОАЭ – задержанная вызванная отоакустическая эмиссия

КАрГС – кислородно-аргоновая газовая смесь

КАрГГС – кислородно-аргоно-гелиевая газовая смесь

КСВП – коротколатентные слуховые вызванные потенциалы

ОАЭ – отоакустическая эмиссия

ПИОАЭ – отоакустическая эмиссия на частоте продукта искажения

СВП – слуховые вызванные потенциалы

ТА – тональная пороговая аудиометрия

УЗД – уровень звукового давления

ЦНС – центральная нервная система

## ВВЕДЕНИЕ

### АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Шум является одной из ведущих причин развития заболеваний, приводящих к снижению или полной утрате трудоспособности населения Российской Федерации и наносящих ущерб экономике страны. В настоящее время, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 30 миллионов человек во всем мире заняты деятельностью, связанной с повышенным уровнем шума. Программой ООН по окружающей среде (ЮНЕП) шум был назван угрозой для здоровья людей, требующей повышенного внимания [16]. Популяционными исследованиями установлен ряд социально значимых заболеваний, развивающихся при длительном воздействии шума, к которым относятся нейросенсорная тугоухость, заболевания сердечно-сосудистой системы, ЦНС и другие заболевания [23; 48; 72].

Проблема воздействия повышенного шума является актуальным вопросом для исследователей, работающих в области авиационной, космической и морской медицины. Высококвалифицированные специалисты, к которым относятся летчики, моряки-подводники, космонавты, военнослужащие, работники авиапредприятий, операторы атомных станций, нефте- и газодобывающих платформ и другие в процессе выполнения рабочих задач подвергаются воздействию постоянного или импульсного шума [5; 14; 38; 61; 65]. При этом, в условиях повышенного шума происходит снижение качества выполнения операторской деятельности, что может приводить к ошибкам, травмам и катастрофам, связанным с человеческим фактором [21; 22; 41].

Продолжительная шумовая экспозиция интенсивностью более 70 дБА приводит к запуску каскада патологических процессов в различных отделах слуховой системы человека, вследствие чего развиваются временные (обратимые) или постоянные (необратимые) нарушения слуха [25; 48; 162].

Помимо повышения порогов слуха обратимого или необратимого характера, шум может приводить к развитию целого ряда «неслуховых»

(экстраауральных) эффектов, на сегодняшний день недостаточно изученных [71; 96].

Достоверно продемонстрирована взаимосвязь астенических расстройств, диссомнии, нарушений в эмоционально-волевой и когнитивной сфере, повышения риска развития цереброваскулярных, сердечно-сосудистых и других соматических заболеваний с повторяющимся длительным шумовым воздействием при трудовой деятельности [6; 96].

Частые и продолжительные шумовые экспозиции могут снижать эффективность и качество операторской деятельности у лиц, работа которых связана с высокими требованиями к подвижности и уравновешенности нервных процессов, в виду развития ряда вышеперечисленных патологических изменений в организме человека [6].

Несмотря на применение средств индивидуальной защиты слуха и мероприятия, направленные на борьбу с шумом на рабочих местах, в настоящее время полностью исключить негативное влияние шума на организм человека не удаётся [21; 40]. С учетом недостаточной эффективности используемых на сегодняшний день методов профилактики и лечения последствий негативного воздействия шума, важной задачей современной медицины является поиск новых патогенетически оправданных технологий защиты нервной системы и органа слуха человека от повреждающего действия шума [1; 164]. Действие перспективных нейро- и отопротективных средств должно быть направлено на устранение эндотелиальной дисфункции, восстановление микроциркуляции и нормализацию метаболических процессов в поврежденных тканях [1; 48].

Одной из перспективных современных нефармакологических технологий предупреждения и борьбы с последствиями негативного влияния шума высокой интенсивности на организм человека является применение искусственных дыхательных смесей с содержанием инертных газов аргона и гелия.

Эффективность применения аргона в качестве средства протекции структур слухового анализатора от негативного воздействия токсических агентов была достоверно продемонстрирована при моделировании повреждения

Кортиева органа в условиях *in vivo* [181]. В работах Э.И. Мацнева и соавторов был подтвержден отопротективный эффект метода ингаляций газовой смесью с содержанием аргона, примененного *во время воздействия экспериментального шума* у добровольцев с исходно нормальным слухом [36]. На разработанный способ шумовой отопротекции были оформлены патенты Российской Федерации (2376041 РФ; 2390358 РФ).

Применение другого инертного газа, гелия, также представляется оправданным в целях шумовой отопротекции [176]. Анализ данных, полученных в течение последних лет [94; 176], позволяет предположить, что совместное применение в составе одной газовой смеси инертных газов аргона и гелия может способствовать потенцированию их нейро- и отопротективных свойств.

В течение последних десяти лет были опубликованы результаты исследований, посвященных изучению возможности применения смесей с содержанием кислорода и инертных газов аргона и гелия, предъявляемых путем *прекондиционирования* при моделировании повреждения тканей различного происхождения. Так, была продемонстрирована целесообразность предварительного использования смесей с содержанием аргона перед моделированием повреждения миокарда [97; 111; 126; 144; 147], почек и кишечника [147]. Описана достоверная нейропротекторная эффективность *прекондиционирования* кислородно-гелиевой смесью в экспериментальных исследованиях с участием животных [121; 122].

Таким образом, представляется актуальным исследование эффективности использования технологии ингаляций искусственными газовыми смесями, содержащими особо чистые медицинские газы аргон и гелий, в качестве *прекондиционирования* с целью ото- и нейропротекции у добровольцев в условиях воздействия повышенного шума.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ:

Экспериментальное обоснование использования метода дыхания искусственными газовыми смесями с содержанием инертных газов аргона и гелия в качестве средства ото- и нейропротекции у человека в условиях воздействия шума.

## ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

- 1) Оценка функционального состояния слуховой системы здоровых добровольцев при использовании метода дыхания искусственными газовыми смесями, содержащими кислород, аргон и гелий перед воздействием шума;
- 2) Оценка состояния когнитивных функций у здоровых добровольцев в условиях воздействия шума указанных параметров методом регистрации акустических когнитивных вызванных потенциалов (АКВП);
- 3) Регистрация акустических когнитивных вызванных потенциалов (АКВП) у здоровых добровольцев при использовании метода дыхания искусственными газовыми смесями, содержащими кислород, аргон и гелий перед воздействием шума указанных характеристик;
- 4) Сравнительный анализ отопротективной эффективности метода дыхания *кислородно-аргоновой (20% O<sub>2</sub>; 80% Ar) и кислородно-аргоно-гелиевой (20% O<sub>2</sub>; 25% Ar; 55% He)* газовыми смесями у здоровых добровольцев в условиях воздействия шума указанных характеристик;
- 5) Оценка отопротективной эффективности метода дыхания *кислородно-аргоно-гелиевой (20% O<sub>2</sub>; 25% Ar; 55% He)* газовой смесью у добровольцев – рабочих производства с повышенным уровнем шума;
- 6) Разработка способа применения метода дыхания искусственными газовыми смесями, содержащими кислород, аргон и гелий, в качестве средства отопротекции в условиях воздействия шума.

## НАУЧНАЯ НОВИЗНА

- Впервые подтверждена достоверная *отопротективная* эффективность метода дыхания искусственной газовой смесью, содержащей инертные газы аргон и гелий ( $20\% O_2$ ;  $25\% Ar$ ;  $55\% He$ ), в условиях воздействия шума у человека;
- Впервые продемонстрирована достоверная *нейропротективная* эффективность метода дыхания искусственной газовой смесью, содержащей инертные газы аргон и гелий ( $20\% O_2$ ;  $25\% Ar$ ;  $55\% He$ ), в условиях воздействия шума у человека;
- Разработан инновационный способ применения метода дыхания *кислородно-аргоно-гелиевой газовой смесью* для использования посредством *прекондиционирования* в целях ото- и нейропротекции в условиях воздействия шума.

## ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Экспериментально подтверждена ото- и нейропротективная эффективность метода дыхания *кислородно-аргоно-гелиевой газовой смесью* ( $20\% O_2$ ;  $25\% Ar$ ;  $55\% He$ ), используемого посредством *прекондиционирования*, в условиях воздействия шума у человека.

Экспериментально подтвержден достоверно более выраженный ото/нейропротективный эффект метода дыхания *кислородно-аргоно-гелиевой газовой смесью* ( $20\% O_2$ ;  $25\% Ar$ ;  $55\% He$ ), продолжительность ингаляции 30 минут) по сравнению с *кислородно-аргоновой газовой смесью* ( $20\% O_2$ ;  $80\% Ar$ ), продолжительность ингаляции 30 минут) у добровольцев в условиях воздействия шума указанных параметров.

## ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ:

1. Применение метода дыхания нормоксической газовой смесью с содержанием аргона и гелия ( $20\% O_2$ ;  $25\% Ar$ ;  $55\% He$ ) у здоровых добровольцев и рабочих шумового производства обеспечивает достоверный ото/нейропротективный эффект в условиях шума;
2. Достоверно подтверждена более выраженная ото/нейропротективная эффективность *кислородно-аргоно-гелиевой газовой смеси* ( $20\% O_2$ ;  $25\% Ar$ ;  $55\% He$ ) по сравнению с *кислородно-аргоновой газовой смесью* ( $20\% O_2$ ;  $80\% Ar$ ) у добровольцев в условиях воздействия шума;
3. Подтверждена ото/нейропротективная эффективность способа применения метода дыхания искусственной газовой смесью ( $20\% O_2$ ;  $25\% Ar$ ;  $55\% He$ ) посредством *прекондиционирования* при воздействии шума у человека.

## АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные положения настоящей диссертационной работы доложены и обсуждены автором на конференциях: XV Международном междисциплинарном конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии», Судак, 2019г.; XIII Международной научно-практической конференции «Пилотируемые полеты в космос», г. Звездный, 2019г.; 54 Научных чтениях памяти К.Э.Циолковского, г. Калуга, Россия, 2019г.; 55 Научных чтениях памяти К.Э.Циолковского, г. Калуга, Россия, 2020г.; XLVIII Общественно-научных чтениях памяти Ю.А. Гагарина, г. Гагарин, 2021г.; XXIII Международном симпозиуме «Human in Space», Москва, 2021г.; 41 заседании Международного общества гравитационной физиологии 2021г., Хьюстон, США; XLVI Академических чтениях по космонавтике, посвященных памяти С.П. Королёва и других выдающихся отечественных учёных-пионеров освоения космического пространства «Королёвские чтения»; 57 Научных чтениях памяти К.Э. Циолковского; Юбилейной научно-практической конференции «ИЭПиТ 2022:

вчера, сегодня, завтра»; XXIV Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» 2022г; XLVII Академических чтений по космонавтике, посвященных памяти С.П. Королёва и других выдающихся отечественных учёных-пионеров освоения космического пространства «Королёвские чтения»; XVIII Конференция по космической биологии и авиакосмической медицине с международным участием «Земля – орбита – дальний космос», 2023 г.; XXV Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» 2023г.

### ПУБЛИКАЦИИ

По теме диссертационной работы опубликовано 17 печатных работ, в том числе 5 печатных работ в научных изданиях, рекомендованных ВАК, получен 1 патент РФ.

- 1) Марченко Л.Ю., Сигалева Е.Э., Анисеев Д.А., Мацнев Э.И. Современные представления о механизмах действия и клиническом применении ингаляций ксенона в целях нейропротекции // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2020. Т. 54. № 2. С. 22 – 29. DOI 10.21687/0233-528X-2020-54-2-22-29
- 2) Марченко Л.Ю., Сигалёва Е.Э., Мацнев Э.И., Пятенко В.В. .Анализ современных представлений о нейропротекторных свойствах инертных газов // Биомедицинская радиоэлектроника. 2022. Т 25. №2. С. 5 – 23. DOI 10.18127/j15604136-202202-05
- 3) Е.Э. Сигалева, Л.Ю. Марченко, О.Б. Пасекова, Э.И. Мацнев, К.В. Гордиенко, В.И. Гришин Перспектива использования метода дыхания нормоксической кислородно-аргоновой газовой смесью в целях шумовой отопротекции // Авиационная, экологическая и космическая медицина, 2023, Т. 57. №2, С. 65-73. DOI 10.21687/0233-528X-2023-57-2-65-73.
- 4) Е. Э. Сигалева, О. Б. Пасекова, Н. В. Дегтеренкова, Л. Ю. Марченко, Э. И. Мацнев “Неслуховые” эффекты воздействия шума на организм

человека // Физиология человека. 2023. Т. 49. № 6. с. 76–83 DOI: 10.31857/S0131164622600677.

5) Е.Э. Сигалева, Л.Ю. Марченко, О.Б. Пасекова, Э.И. Мацнев, К.В. Гордиенко, В.И. Гришин Prospects for Using the Method of Breathing Normoxic Argon/Oxygen Gas Mixture for Otoprotection from Noise Human Physiology, 2023, Vol. 49, No. 7, pp. 873–880. DOI: 10.1134/S0362119723070241

### **ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА**

Автор непосредственно принимал участие на всех этапах выполнения диссертационного исследования.

Представленный в диссертационной работе экспериментальный материал получен, обработан и проанализирован автором лично (90%).

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В современном мире человек ежедневно сталкивается с воздействием неблагоприятных факторов среды обитания. Одним из значимых физических факторов, оказывающих существенное влияние на здоровье человека, является акустический шум [19; 156]. Урбанизация, интенсификация использования городских территорий приводят к неуклонному росту количества источников акустического шума (в частности, бытовые электроприборы, рельсовый, автомобильный и авиационный транспорт, шум при проведении строительных и ремонтных работ) [13]. В соответствии с данными измерений уровня шумового загрязнения в крупных городах России, около 40% жителей мегаполисов проживают на территориях, где уровень шума значительно превышает допустимые нормативные показатели [50].

Шум является одним из наиболее распространенных неблагоприятных факторов производственной среды; его влиянию, по данным статистических исследований, ежедневно подвергается от 23,6 до 32,7% работников, занятых на предприятиях Российской Федерации [42]. В результате длительных шумовых экспозиций возникают функциональные и органические расстройства нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной и пищеварительной систем, органов кроветворения [43]. На сегодняшний день достоверно установлена взаимосвязь хронического шума и таких заболеваний, как нейросенсорная тугоухость, гипертоническая болезнь, инфаркт миокарда, ожирение, сахарный диабет 2 типа и нарушения сна [93; 109; 131; 146]. Постоянная или временная потеря трудоспособности, связанная с развитием вызванных шумом заболеваний, наносит существенный экономический ущерб, приводит к увеличению затрат, необходимых на подготовку новых высококвалифицированных кадров [42; 151].

Хронической экспозиции шумового воздействия подвергаются специалисты, выполняющие напряженную, требующую серьезных физических и умственных усилий, операторскую деятельность. К таким специалистам относятся работники гражданской и военной авиации, персонал, работающий на гражданских и военных судах, лица, занятые в добыче полезных ископаемых,

работники высокотехнологичных производств, военные различных специальностей [5; 14; 35; 61; 65]. Космонавты, совершающие длительные космические полеты, в течение многих месяцев подвергаются непрерывному воздействию шума систем жизнеобеспечения МКС [35–39; 53–55]. Таким образом, разработка технологий шумовой ото- и нейропротекции является одной из актуальных задач авиационной, космической и морской медицины.

### **1.1 Особенности воздействия шума на функциональное состояние организма у работников авиационного транспорта**

Воздушные суда и оборудование авиационных объектов, к которым относятся аэродромы, авиаремонтные заводы, являются источниками шума. Интенсификация использования воздушного транспорта, увеличение мощности двигателей самолетов приводят к неуклонному росту акустической нагрузки на авиационный персонал. В соответствии с руководством Р 2.2.2006–05 условия труда авиационных специалистов соответствуют вредному (3,2–3,4) и опасному (4) классам по фактору «шум» [23]. По данным статистических медицинских исследований, среди всех работников, занятых в транспортной отрасли, именно специалисты гражданской авиации наиболее часто сталкиваются с развитием патологических состояний, вызванных воздействием шума [24]. Ведущей по распространенности патологией является нейросенсорная тугоухость, вызванная воздействием шума [58]. С высокой частотой встречаются соматические заболевания, вызванные неспецифическим воздействием шума, к которым относятся, в первую очередь, болезни сердечно-сосудистой и нервной систем, а также органов пищеварения [58; 70]. Результаты анонимного опроса авиационных специалистов о состоянии рабочих мест продемонстрировали, что шум оказывает наибольшее негативное влияние на самочувствие и работоспособность по сравнению с другими факторами производственной среды [59].

Среди специалистов авиационного транспорта, к которым относятся работники летного и инженерно-технического состава, в особенно

неблагоприятных условиях находятся последние [58]. Их труд сопровождается влиянием комплекса вредных факторов, к которым, помимо шума, относятся инфразвук, вибрация, неблагоприятные климатические факторы, что может ускорять развитие заболеваний, ассоциированных с воздействием шума [58; 130].

Характер и выраженность повреждения органа слуха вследствие воздействия шума зависит не только от продолжительности и интенсивности, но и частотно-временным характеристикам воздействующих шумов.

Согласно ГОСТ 12.1.003-2014 «Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Шум. Общие требования безопасности» от 2015г., в настоящее время шумы классифицируют:

**1. По частоте:**

- низкочастотные (200 Гц – 2 кГц);
- среднечастотные – (2 – 4 кГц);
- высокочастотные – (4–8 кГц).

**2. По временным характеристикам:**

- стабильные – с колебанием интенсивности не более 5 дБА;
- импульсные – с резкими изменениями интенсивности.

**3. По длительности воздействия:**

- кратковременные;
- продолжительно действующие шумы.

**4. По характеру спектра:**

- широкополосные – непрерывный спектр шириной более одной октавы;
- тональные – в спектре которых имеются явно выраженные дискретные тона.

Шум, действующий на работников инженерно-технического состава авиатранспортных предприятий, характеризуется многообразием его источников и значительной временной продолжительностью [24]. Акустическая обстановка на рабочих местах инженерно-транспортного состава авиатранспортных предприятий характеризуется следующими особенностями:

- высокая интенсивность авиационного шума;
- высокий уровень звукового давления (практически во всех октавных частотах – более 100 дБА, до 130 дБА и выше, что превышает предельный уровень 85 дБА, установленный для работников авиации);
- шум широкополосный, с наличием акустических колебаний низко-, средне- и высокочастотного звукового диапазона;
- шум имеет несколько максимумов в спектре;
- в частотном диапазоне шума присутствует инфразвуковая составляющая;
- циклический характер шумовой нагрузки: периоды воздействия шума высокой интенсивности чередуются с паузами длительностью от нескольких десятков минут до нескольких часов [24; 18].

Работа членов летного экипажа связана с воздействием постоянного внутрикабинного шума [49]. Данные исследования особенностей шума внутри кабин различных воздушных судов гражданской авиации свидетельствуют о наличии постоянного широкополосного шума, включающего весь слышимый спектр, ультра- и инфразвуки с максимум в диапазоне низких частот (31,5–500 Гц) [24; 48]. Интенсивность внутрикабинного шума в зависимости от конструкции воздушного судна варьирует от 75 дБА до 110 дБА [24; 117; 182].

Несмотря на проводимые мероприятия, направленные на борьбу с шумом на рабочих местах, в настоящее время полностью исключить негативное влияние шума не удаётся, что диктует необходимость применения средств индивидуальной защиты (наушники, вкладыши, втулки, противозумовые шлемы) [48; 40]. Проблема усугубляется частотными характеристиками авиационного шума, в спектре которого преобладают инфразвук и низкочастотные составляющие, обладающие чрезвычайно высокой проникающей способностью. Применение существующих на сегодняшний день средств индивидуальной защиты при таком шуме обладает недостаточной эффективностью [24; 62].

Таким образом, поиск и разработка новых технологий профилактики и защиты от негативного влияния шума, а также нарушений слуха у авиационного персонала представляют собой весьма актуальную задачу.

## **1.2 Особенности воздействия шума на организм человека в условиях космического полета**

Космонавты, совершающие многомесячные космические полеты, подвергаются непрерывному воздействию шума на борту МКС [35–39]. Одним из основных физических факторов, негативно влияющих на организм человека в условиях космического полета является шум, генерируемый системами жизнеобеспечения (СЖО) [55]. В отличие от работников шумовых профессий в «земных» условиях, нахождение космонавтов в более благоприятном акустическом окружении невозможно [35; 38; 55]. В этой связи, происходит нарушение основного гигиенического принципа «защиты слуха временем», обеспечивающего восстановление функционального состояния слухового анализатора у лиц, работающих в условиях интенсивного шума на Земле [35; 55].

Безопасной считается интенсивность шума, воздействующего на человека в длительном космическом полете, если она не превышает 60 дБА в течение рабочего времени и 50 дБА в период отдыха (ГОСТ Р 50804-95 «Среда обитания космонавта в пилотируемом космическом аппарате», пункт 7.2.3.2.).

Уровень шума, воздействующего на организм космонавта, находящегося на орбитальной станции, в дневное время в соответствии с ГОСТ Р 50804-95 не должен превышать 80 дБА [55].

Вместе с тем, данные динамической регистрации акустической обстановки в отсеках МКС свидетельствуют о тенденции к превышению нормативных значений.

Наиболее значительное превышение допустимой интенсивности шумового воздействия отмечается в каютах (19 дБА), на рабочих местах (18,4 дБА) и в переходных отсеках (13,7 дБА) [7; 8; 30].

По данным, полученным коллективом исследователей под руководством Nakashima A., колебания уровня шума в отсеках международной космической станции на протяжении рабочего времени (около 16 часов) составляют 71-78 дБА, во время восьмичасового отдыха – 60-62 дБА, что существенно превышает допустимые границы безопасной интенсивности шумового воздействия, регламентированные требованиями ГОСТ Р 50804-95. Условия работы космонавта на Международной космической станции характеризуются не только непрерывным воздействием негативной акустической обстановки, но и неблагоприятным влиянием интенсивных импульсных шумов, пиковый уровень которых может превышать 115 дБА [132].

Результаты динамической регистрации акустической обстановки на МКС, выполненные специалистами Института медико-биологических проблем РАН, свидетельствуют о том, что шум, непрерывно сопровождающий работу космонавтов, является широкополосным с максимальными превышениями предельно допустимых значений в речевом диапазоне 500 Гц– 2 кГц (до 21 дБА) и на частоте 4 кГц (до 18 дБА). Шум с такими характеристиками может вызывать снижение разборчивости речи, утомление членов экипажа, приводить к повышению порогов слуха [7; 47–49].

Разработанные к настоящему времени и применяемые в целях защиты органа слуха от повреждающего действия шума, генерируемого СЖО, средства индивидуальной защиты, не обеспечивают надежной отопротекции лицам с высокой индивидуальной чувствительностью к акустической нагрузке [35].

У этих космонавтов, при прохождении послеполетного аудиологического контроля, определяются сдвиги порогов слуха, возникающие несмотря на правильное использование специализированных антифонов [35].

Перспективное динамическое исследование функции слуха у лиц с высокой индивидуальной чувствительностью к продолжительной экспозиции интенсивной акустической нагрузки после длительного пребывания на международной космической станции продемонстрировало возможность

формирования не только обратимого повышения тональных порогов слуха, но и формирования необратимой сенсоневральной тугоухости [35; 53].

Так, развитие необратимого повышения порогов слуха в катамнезе подтвердили исследования функционального состояния слухового анализатора у космонавтов после многомесячного пребывания на орбитальных станциях «Салют-6,7» и «Мир» [53; 54].

Аудиологическое обследование 25 космонавтов, находившихся на МКС в течение длительного времени, обнаружило временное повышение порогов слуха у 19 (76%) космонавтов, у 8 из которых сформировались стойкие нарушения слуха [54].

Нейросенсорная тугоухость, вызванная шумом, может быть как следствием кратковременного высокоинтенсивного шумового воздействия, так и результатом длительного непрерывного воздействия шума низкой и средней интенсивности, что наиболее характерно в случае патологии органа слуха у космонавтов. По мнению ряда исследователей, существует принцип «энергетической эквивалентности», согласно которому повреждающее воздействие интенсивного шума в течение короткого времени эквивалентно повреждающему воздействию шума низкой интенсивности при его длительной экспозиции [175]. У лиц с индивидуальной чувствительностью к воздействию шума, подвергнутых его длительной экспозиции в космическом полете, не исключена возможность временного или постоянного повышения порогов слуха, что может значительно влиять на качество их операторской деятельности и снижать профессиональное долголетие [35].

### **1.3 Патогенез влияния шума на организм человека**

Повреждающее воздействие шума может приводить к развитию совокупности эффектов, которые можно условно разделить на две группы: «слуховые» эффекты, являющиеся результатом прямого негативного влияния на слуховой анализатор, и «неслуховые» или экстраауральные эффекты, являющиеся результатом влияния шума на функциональное состояние организма человека в целом.

Шум оказывает неблагоприятное влияние на всю структуру функциональной системы слуха, от ее рецепторного отдела – сенсорно-эпителиальных клеток, расположенных на базилярной пластинке улиткового протока, и нейронов спирального ганглия, до нейрональных структур коркового отдела слуховой сенсорной системы – извилины Гешля височной доли головного мозга [26].

Патоморфологическую основу нейросенсорной тугоухости, вызванной шумом, представляет количественный дефицит сенсоневральных элементов [26].

Воздействие повреждающего шума может приводить к двум, зачастую взаимосвязанным, видам нарушения слуха: обратимому (временному) и необратимому повышению тональных порогов слуха [116; 165].

По современным представлениям, обратимое снижение функции слуха отражает кохлеарную синапсопатию – повреждение ленточных синапсов, расположенных между афферентными нервными волокнами спирального ганглия и волосковыми клетками улитки, вследствие разобщения стереоцилий наружных волосковых клеток и покровной мембраны [150; 165]. Несмотря на полное восстановление аудиологических показателей после регистрации временного повышения порогов слуха, в случае повторных повреждающих шумовых воздействий, может происходить ускорение развития постоянных сдвигов порогов слуха [91].

Патогистологическую основу постоянных сдвигов порогов слуха составляет гибель рецепторов слухового анализатора – сенсорно-эпителиальных клеток Кортиева органа [165].

Популяция высокодифференцированных волосковых клеток, имеющих нейроэпителиальное происхождение, не изменяется с момента эмбрионального развития человека. Таким образом, восстановления пула волосковых клеток после их повреждения и гибели не происходит [25].

Длительная экспозиция шума вызывает механическое повреждение улитки внутреннего уха и запуск каскада патологических процессов в различных

отделах слухового анализатора. Шумовая энергия оказывает выраженное воздействие на структуры внутреннего уха, приводит к смещению эндолимфы и перилимфы. Происходит сдвиг и сдавление базилярной и покровной мембран, разобщение стереоцилий сенсорно-эпителиальных клеток органа Корти и покровной мембраны, отрыв волосковых клеток от базилярной мембраны с дальнейшим формированием нарушений кохлеарной синаптической передачи – повреждения ленточных синапсов, связывающих слуховые рецепторы с нейронами спирального ганглия [150].

В случае повторных повреждающих шумовых воздействий количество неповрежденных синапсов уменьшается, что приводит к нарушению процесса кодирования звуковых сигналов, в связи с чем пациенты с диагностированной нейросенсорной тугоухостью, вызванной шумом, испытывают трудности в понимании речи, отмечают постоянный шум в ушах [100; 150; 160].

Помимо механического влияния на нервные структуры, шум оказывает воздействие на кровоснабжение улитки. Кровоснабжение улитки внутреннего уха осуществляется за счет внутренней слуховой артерии (*a. auditiva interna*, ветвь *a. basilaris*), не имеющей анастомозов.

В экспериментальных работах показано, что пролонгированная высокоуровневая широкополосная акустическая нагрузка, превышающая 70 дБА, приводит к гемодинамическим нарушениям в системе позвоночных артерий, спазму внутренней слуховой артерии, реологическим и микроциркуляторным нарушениям в области внутреннего уха. Эти изменения закономерно приводят к гипоксически-ишемическому повреждению сенсорно-эпителиальных клеток базилярной пластинки улиткового протока [25; 55]. Микроциркуляторные нарушения в области улитки закономерно приводят к развитию энергетического дисбаланса в волосковых клетках органа Корти, и активации свободнорадикальной окислительной деградации липидов.

Воздействие избытка образовавшихся свободных радикалов усугубляет повреждение ишемизированных тканей. Активные формы кислорода повреждают биологических мембран клеточных структур, вызывают нарушение

структуры ДНК, что, в конечном счете, стимулирует экспрессию апоптотических белков, запускающих механизм клеточной гибели, лежащий в основе постоянных сдвигов порогов слуха [116]. Образованные в результате шумового воздействия свободные радикалы сохраняют свою активность в течение 7–10 дней. Распространение свободно-радикального повреждения структур Кортиевого органа происходит от базального конца к апикальному, за счет чего зона альтерации волосковых клеток постепенно расширяется [101].

Помимо активации процессов перекисного окисления липидов, воздействие интенсивного шума приводит к накоплению избытка глутамата в синаптической щели, что, в свою очередь способствует открытию кальциевых каналов и последующему массивному проникновению ионов кальция внутрь волосковых клеток. Избыток внутриклеточного кальция приводит к активации протеиназ, разрушению клеточных белковых структур и стимуляции экспрессии апоптотических белков, что, в совокупности, приводит к запуску механизмов клеточной гибели [86].

Исследования последних лет продемонстрировали роль иммунных реакций в повреждении структур слухового анализатора [31; 178]. Во внутреннем ухе сосредоточено множество иммунных клеток различных типов, которые участвуют в иммунных и воспалительных реакциях. В настоящее время показано, что в течение 1 – 2 дней после воздействия интенсивного шума происходит активизация воспалительного процесса, который достигает своего пика к третьему–седьмому дню после шумового повреждения, а затем постепенно регрессирует. Хроническое воспаление во внутреннем ухе при воздействии производственного шума вносит существенный вклад в формирование профессиональной нейросенсорной тугоухости [178].

Кроме непосредственного воздействия на слуховую систему, шум оказывает неспецифическое неблагоприятное воздействие на организм в целом, реализующееся за счет нейрогуморальных механизмов. Продолжительный шум является раздражителем, вызывающим психологический и физиологический стресс, затрагивающий гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему.

Повышение концентрации биологически активных веществ, воздействующих на гладкомышечные клетки сосудистых стенок, приводит к нарушениям микроциркуляции, ишемии тканей, гипоксическому повреждению клеточных структур с развитием ряда обратимых дистрофических, а затем и необратимых деструктивных изменений [26]. Наибольшая выраженность процессов повреждения отмечается в тканях с высокой чувствительностью к гипоксии, что приводит к нарушению функционирования нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной и пищеварительной систем [26].

На характер развития патологических эффектов воздействия шума влияет совокупность факторов, усиливающих или, наоборот, ослабляющих повреждение тканей в результате шумовых экспозиций [161].

Среди факторов, определяющих индивидуальную чувствительность человека к шуму, выделяют модулируемые (неизменяемые) и немодулируемые (изменяемые). К немодулируемым факторам риска развития шумовызыванной нейросенсорной тугоухости относятся генетические особенности, возраст, наличие сопутствующих заболеваний [161].

В настоящее время обнаружено более 200 генов, связанных с потерей слуха, но только некоторые из них определяют выраженность индивидуальной чувствительности к шуму. В ряде исследований *in vivo* было продемонстрировано, что наличие определенных генов у мышей в значительной степени повышает восприимчивость к шуму [102; 114; 136; 165]. Также была показана связь генетических факторов, ответственных за развитие возрастного снижения слуха, с повышенными рисками развития нейросенсорной тугоухости, вызванной шумом [81; 83; 88; 112; 113; 135; 165; 183; 188].

На сегодняшний день проведен ряд исследований, касающихся взаимосвязи возраста и риска развития нейросенсорной тугоухости, вызванной шумом [69; 75]. Показано, что воздействие интенсивного шума различной продолжительности значительно ускоряет развитие пресбиакузии. Авторы отмечают значительное сходство патологических механизмов, лежащих в основе развития возрастной и шумовой потери слуха [69; 75].

В связи с наличием четкой взаимосвязи между рядом соматических заболеваний и риском развития профессиональной нейросенсорной тугоухости, в Российской Федерации был принят приказ №302Н МЗиСР РФ от 12.04.2011 г. «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда». В соответствии с Приказом, медицинскими противопоказаниями к работе, связанной с воздействием интенсивного шума, являются стойкое понижение слуха любой этиологии, отосклероз и другие хронические заболевания уха с заведомо неблагоприятным прогнозом, нарушение функции вестибулярного аппарата любой этиологии, включая болезнь Меньера, наркомании, токсикомании, в том числе хронический алкоголизм, гипертоническая болезнь [25]. При оценке риска развития профессиональной тугоухости крайне важен тщательный сбор анамнеза, поскольку наличие ряда сопутствующих заболеваний достоверно ассоциировано с ускорением развития нейросенсорной тугоухости, связанной с шумом [127; 128; 159; 174].

Важным модулируемым фактором риска развития профессиональной нейросенсорной тугоухости является питание. Исследования нутритивного статуса работников шумовых производств показали взаимосвязь между качеством питания и восприимчивостью слухового аппарата человека к высокочастотному шуму [158]. Выявлено позитивное влияние достаточного суточного потребления витаминов и микроэлементов, обладающих антиоксидантными свойствами, на сохранение порогов слуха в условиях воздействия шума [80; 110].

Другими модулируемыми факторами риска, влияющим на вероятность развития профессиональной нейросенсорной тугоухости, являются курение и прием лекарственных препаратов. Курение достоверно ассоциировано с более

высоким риском развития шумовой тугоухости, однако, механизмы, за счет которых реализуется неблагоприятный эффект курения на слуховой анализатор, остаются не до конца понятными. Существует предположения, что никотин и другие вещества в табаке могут оказывать непосредственный повреждающий эффект в отношении волосковых клеток улитки за счет воздействия на никотиноподобные рецепторы внутреннего уха. В настоящее время показано, что курение и шум оказывают синергическое неблагоприятное действие в отношении слухового анализатора [124; 129; 163; 180]. Прием некоторых лекарственных препаратов, к которым относятся петлевые диуретики, а также антибиотики из групп аминогликозидов и макролидов, способствует повышению чувствительности наружных волосковых и поддерживающих клеток к воздействию шума [153].

#### 1.4 Диагностика вызванной шумом нейросенсорной тугоухости

В соответствии с клиническими рекомендациями «Потеря слуха, вызванная шумом», утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации в 2018г., в настоящее время принята классификация профессиональной тугоухости (Таблица 1) [1].

Степень тугоухости	Среднее значение порогов слышимости по воздуху на частотах 500 Гц, 1, 2, 4 кГц
Признаки воздействия шума на орган слуха	11 – 25
I (I "А", I "Б")	26 – 40
II	41 – 55
III	56 – 70
IV	71 – 90
Глухота	$\geq 91$

Таблица 1. Классификация потери слуха, связанной с воздействием шума, по степени выраженности

Для установления диагноза нейросенсорной тугоухости, вызванной шумом, и определения степени выраженности заболевания, необходимо проведение комплекса исследований, включающих субъективные и объективные методы оценки слуховой системы.

Исследование слуховой функции при подозрении на развитие шумовызыванной тугоухости включает изучение анамнеза жизни и заболевания пациента, анализ предъявляемых жалоб, изучение стажа работы в условиях повышенного шума, осмотр ЛОР-органов с проведением отоскопии, исследование восприятия живой речи (шепотной и разговорной). В целях инструментальной диагностики нейросенсорной тугоухости, вызванной шумом, проводятся исследование тональной пороговой аудиометрии, речевой аудиометрии, регистрация отоакустических эмиссий, регистрация различных классов слуховых вызванных потенциалов, а также акустическая импедансометрия [47].

Ведущими жалобами пациентов с шумовызыванной тугоухостью являются: снижение слуха, ухудшение разборчивости речи, шум в ушах. К менее распространенным относятся жалобы на головокружение, шаткость походки [20]. Кроме того, зачастую больные отмечают общее ухудшение самочувствия, снижение качества сна, раздражительность, повышенную утомляемость [71].

Всем пациентам, предъявляющим жалобы, связанные с ухудшением слуха, согласно клиническим рекомендациям «Потеря слуха, вызванная шумом», утвержденным Министерством здравоохранения Российской Федерации в 2018г., показано проведение тональной пороговой аудиометрии [1]. На ранних стадиях развития профессиональной нейросенсорной тугоухости аудиограммы пациентов характеризуются возникновением типичного «зубца» на частоте 4 кГц (реже на частотах 3–6 кГц) с восстановлением слуха на частоте 8 кГц. Это явление можно объяснить особенностями анатомического строения органа слуха, способствующими возникновению резонанса в области частот 4–6 кГц в наружном слуховом проходе и, таким образом, последующему повреждению ответственных за высокочастотное звуковосприятие наружных волосковых

клеток, расположенных у основания улитки [165]. При прогрессировании ухудшения слуха, вызванного производственным шумом, отмечается поражение звуковосприятия на частоте 8000 Гц, а затем 3000, 2000 Гц, 1000 Гц и 500 Гц [107; 165].

В целях диагностики профессиональной нейросенсорной тугоухости широко применяются объективные методы исследования слуховой системы [1]. В соответствии с клиническими рекомендациями, всем пациентам с целью диагностики ранних нарушений слуха, установки диагноза, подтверждения степени потери слуха и исключения аггравации жалоб проводится исследование вызванной ОАЭ. Вызванная отоакустическая эмиссия (ОАЭ) представляет собой звук, возникающий в результате электромеханической активности наружных волосковых клеток улитки в ответ на предъявление акустических стимулов. В клинической практике применяются задержанная вызванная отоакустическая эмиссия (ЗВОАЭ) и отоакустическая эмиссия на частоте продукта искажения (ПИОАЭ). Существенными преимуществами методов регистрации вызванной ОАЭ являются объективность, неинвазивность, быстрота проведения исследования, высокая чувствительность и специфичность в отношении диагностики профессиональной нейросенсорной тугоухости [37]. ЗВОАЭ регистрируется после стимуляции внутреннего уха короткими единичными акустическими стимулами. Для записи ПИОАЭ производится стимуляция улитки парой тональных стимулов [78]. Изучение вызванных ОАЭ позволяет объективно оценить состояние наружных волосковых клеток улитки, а также проводить дифференциальную диагностику нейросенсорной тугоухости и тугоухости, связанной с нарушением проведения импульса по нервным структурам, входящим в состав проводящих путей слухового анализатора [47; 63; 64].

При изучении результатов исследований тональной аудиометрии и вызванной ОАЭ у промышленных рабочих и военнослужащих, длительно подвергавшихся воздействию шума, были зафиксированы параллельное

снижение амплитуд ОАЭ и возникновение характерных для шумовой тугоухости изменений в аудиограммах [149; 165].

С целью объективизации жалоб, связанных с развитием профессиональной нейросенсорной тугоухости (нарушение распознавания речи, шум в ушах) и установления правильного диагноза применяются электрофизиологические методы исследования [1]. В сложных диагностических случаях используется регистрация коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП), которая позволяет провести дифференциальную диагностику кохлеарных и ретрокохлеарных поражений слухового анализатора. Коротколатентные слуховые вызванные потенциалы (КСВП) являются результатом электрофизиологической активности структур проводящего пути слухового анализатора, возникающей в ответ на предъявление акустических стимулов в диапазоне от 500Гц до 4000Гц. Графически КСВП представляются в виде комплекса пиков, генерируемых дистальной частью слухового нерва (I пик), проксимальным участком слухового нерва и улитковых ядер (II пик), ядрами верхнеоливарного комплекса ствола головного мозга (III пик), восходящими волокнами ростральной части моста и боковой петли (IV пик) и нижними буграми четверохолмия (V пик) [47; 48]. У пациентов с профессиональной нейросенсорной тугоухостью при исследовании КСВП, как правило, отмечается характерное снижение амплитуды I пика наряду с увеличением латентных периодов волн КСВП по отношению к норме при отсчете интенсивности стимулирующего сигнала от нулевого уровня звукового давления (дБ SPL) [165].

### **1.5 Разработка перспективных методов шумовой ото- и нейропротекции, основанных на применении ингаляций смесей кислорода и инертных газов**

В соответствии с «Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике потери слуха, вызванной шумом», диапазон современных эффективных методов лечения и профилактики

шумовызыванной тугоухости в настоящее время крайне ограничен, что стимулирует разработку новых эффективных средств отолпротекции [1; 55]. Применяемые на сегодняшний день медикаментозные схемы лечения нейросенсорной тугоухости имеют невысокую эффективность и направлены, как правило, на стабилизацию развития заболевания [17; 20]. Современные представления о патогенетических особенностях шумовызыванной нейросенсорной тугоухости позволяют сделать вывод о необходимости лечебно-профилактических мероприятий, направленных на улучшение мозгового и лабиринтного кровотока, нормализацию процессов клеточного и тканевого метаболизма [50].

В целях профилактики, стабилизации и лечения нейросенсорной тугоухости возможно применение средств «первичной» и «вторичной» отолпротекции. «Первичная» отолпротекция предполагает использование терапевтических стратегий, направленных на предупреждение развития гипоксически-ишемических процессов при воздействии неблагоприятных факторов. «Вторичная» отолпротекция применима в целях стабилизации прогрессирования и лечения уже существующего заболевания [20].

Среди современных направлений отолпротекции можно выделить:

- 1) уменьшение интенсивности эксайтотоксического повреждения за счет блокирования NMDA- рецепторов;
- 2) разработку ингибиторов белков апоптоза;
- 3) разработку лекарственных средств с нейротрофической активностью;
- 4) разработку современных блокаторов кальциевых каналов;
- 5) разработку современных антиоксидантных средств [32].

С учетом приведенных данных, перспективной немедикаментозной технологией профилактики и лечения последствий неблагоприятного влияния шума на функциональное состояние слуховой системы человека представляется применение метода ингаляций искусственными дыхательными смесями с содержанием инертных газов [55].

Инертные газы гелий, неон, аргон, криптон и ксенон являются газами без запаха и цвета. Атомы этих газов характеризуются заполненной внешней электронной оболочкой, препятствующей формированию стойких ковалентных связей и взаимодействию с другими веществами. Несмотря на невозможность формирования устойчивых химических связей, эти газы проявляют широкий спектр биологических свойств благодаря ван-дер-ваальсовым силам [157], в связи с чем термин «инертные газы» теряет свою актуальность и всё чаще можно встретить обозначение «благородные газы» как в отечественной, так и в зарубежной литературе. С точки зрения клинической практики, как физические, так и биологические свойства этих газов представляют большой интерес. В настоящее время наиболее изучены эффекты и механизмы действия ксенона, гелия и аргона. Множественные исследования показали эффективность газов аргона, гелия и ксенона в качестве перспективных средств органопротекции [34; 74; 143; 155]. Криптон остается малоизученным для внедрения в клиническую практику газом, однако, в последние десятилетия его биологические свойства активно изучаются [3; 29].

Открытие наркотического эффекта азота при дыхании сжатым воздухом при давлении более 4 атмосфер – «азотного наркоза» в начале 30-х годов прошлого столетия поставило под сомнение возможность проведения водолазных работ на глубине свыше 30 м. Поиск способов уменьшения выраженности неблагоприятных эффектов воздействия азота на организм человека привел исследователей к углубленному изучению свойств инертных газов, входящих в состав главной подгруппы VIII группы таблицы Менделеева [34; 46; 125].

В 1939г. Behnke A.R. и Yarbrough O.D. положили начало изучению биологических свойств инертного газа аргона в связи с его способностью оказывать наркотическое действие при давлении более 10 атмосфер [103]. Позже была продемонстрирована возможность применения ингаляций кислородно-аргоновой газовой смесью (80% Ar, 20% O<sub>2</sub>) при гипербарических условиях в

целях повышения производительности труда и умственной работоспособности у добровольцев [92].

Последующее изучение биологических эффектов аргона в различных экспериментальных моделях привело научное сообщество к необходимости изучения механизмов действия этого газа на структуры организма человека и животных [73; 177].

Результатами исследований отечественных ученых, посвященных изучению влияния аргона на течение гипоксической гипоксии при нормальном атмосферном давлении у человека и млекопитающих животных, было продемонстрировано, что применение аргона повышает толерантность организма к кислородному голоданию по сравнению с азотом в аналогичных по содержанию кислорода газовых смесях за счет снижения потребления кислорода [3; 12; 57; 67; 142; 173].

Открытие антигипоксических свойств аргона стимулировало плеяду исследований, направленных на изучение его биологических защитных эффектов. Так, были обнаружены нейропротективные [76; 106; 115; 119], кардиопротективные [118; 126; 141], гепатопротективные [148; 170] и нефропротективные [84; 90; 105] эффекты этого газа.

В исследовании *in vitro* с использованием модели гипоксически-ишемического поражения нервной ткани в условиях кислородно-глюкозной депривации Jawad N. и соавторы продемонстрировали значимое повышение выживаемости культур клеток в гипоксической аргоновой среде по сравнению с аналогичной гипоксической азотной средой [106]. Подобные результаты были получены при изучении воздействия гипероксической и нормоксических аргоновых сред на культуры клеток нервной ткани поврежденные в результате кислородно-глюкозной депривации [89; 186; 187]. Сравнение нейропротективных свойств газовых нормоксических сред, содержащих 75%, 50% и 25% Ar продемонстрировало наибольшую эффективность среды с 75% содержанием этого газа в отношении выживаемости культуры клеток

нейробластомы человека, поврежденной при моделировании оксидативного стресса [168].

Многочисленные исследования *in vivo* с использованием различных моделей повреждения нервной ткани также демонстрируют его нейропротективную эффективность [94].

Ишемическое повреждение головного мозга при билатеральной окклюзии сонных артерий у свиней, проведенное в экспериментальном исследовании Broad et al., продемонстрировало существенное улучшение неврологических исходов у животных, получавших ингаляции газовой смеси с содержанием аргона [76]. Ulbrich et al. получили подобные результаты при моделировании ишемического повреждения сетчатки и головного мозга у крыс [166; 167]. Проведение сравнительной оценки эффективности ингаляций газовыми смесями, содержащими 25%, 50% и 75% Ar показало наилучшие результаты при гистологическом исследовании срезов головного мозга в группе животных, получавших ингаляции кислородно-аргоновой газовой смеси с содержанием 50% Ar, однако, достоверных различий между неврологическими исходами у животных экспериментальных групп обнаружено не было [82]. Достоверная эффективность аргона в качестве средства нейропротекции была показана в экспериментах *in vivo* при моделировании остановки сердечной деятельности [77; 145]. Zhao et al. в модели гипоксически-ишемического повреждения головного мозга *in vivo* обнаружили уменьшение области повреждения нервной ткани животных как при монотерапии ингаляциями смесью с содержанием аргона, так и в комбинации с лечебной гипотермией (33° и 35°C) [187].

Показано, что нейропротективное действие аргона обусловлено его антиапоптотическими и противовоспалительными свойствами [103]. Несмотря на то, что безопасность и эффективность аргона в качестве средства нейропротекции при различных видах повреждения нервной ткани продемонстрированы множеством исследований, остаются недостаточно изученными клеточные механизмы, посредством которых реализуются биологические свойства этого газа [103; 134]. В настоящее время ведущая роль

в обеспечении нейропротективных свойств аргона отводится рецепторам гамма-аминомасляной кислоты GABA-A, а также толл-подобным рецепторам TLR-2 и TLR-4, при этом участие NMDA-рецепторов в аргоновой нейропротекции опровергнуто [94; 99; 169]. С учетом имеющихся литературных данных, нейропротективный эффект аргона проявляется при применении газовых смесей с содержанием от 15 до 75% этого газа [82].

Потребность в разработке новых технологий защиты структур слухового анализатора от повреждающего воздействия шума привела исследователей к изучению отопротективных свойств аргона. Так, эффективность аргона в качестве средства отопротекции была впервые продемонстрирована при моделировании токсического повреждения кортиева органа в экспериментальном исследовании с использованием животных [181]. Специалистами Института медико-биологических проблем РАН, изучающими проблему развития вызванной шумом нейросенсорной тугоухости у космонавтов, был показан отопротективный эффект, развивающийся при дыхании газовой смесью с содержанием аргона при двухчасовой экспозиции экспериментального шума (85 дБА) у добровольцев с исходно нормальными тональными порогами слуха [36]. Полученные экспериментальные данные легли в основу методики использования кислородно-азотно-аргоновой газовой смеси в целях предотвращения повышения порогов слуха, получены патенты Российской Федерации №2376041, №2390358 [9; 10].

Применение другого инертного газа, гелия, также представляется перспективным в качестве средства шумовой отопротекции с учетом механизмов его биологического действия и патогенеза развития шумовызыванной тугоухости.

Первое применение гелия в составе искусственной дыхательной смеси, разработанной для проведения водолазных погружений, датировано 1924г. Позже Varach A. были опубликованы результаты работы, свидетельствующие о безопасности среды с высоким содержанием гелия для живых организмов [27]. Результатами последующих исследований было показано отсутствие токсических эффектов применения кислородно-гелиевой газовой смеси [98].

Применение гелия в составе дыхательной смеси позволяет добиться целого ряда эффектов, благодаря которым этот инертный газ нашел широкое применение в медицинской практике. К таким эффектам относятся изменение патологического турбулентного потока в дистальных отделах дыхательных путей на ламинарный, уменьшение работы дыхательных мышц, увеличение дыхательного объема, повышение равномерности вентиляции легких, а также снижение дыхательного ацидоза [66; 152]. Все эти эффекты связаны с наличием у гелия уникальных физических свойств: биологической инертности, низкой плотности, высокой теплопроводности, сверхтекучести, благодаря чему кислородно-гелиевая газовая смесь применяется в современной медицине при обструкции верхних и нижних отделов дыхательных путей [46].

Продемонстрирована высокая эффективность применения дыхания кислородно-гелиевой газовой смесью при обострениях бронхиальной астмы как в виде монотерапии, так и в качестве дополнения к бронхолитикам и ингаляционным глюкокортикостероидам [66; 87]. В виду высокой эффективности и безопасности, ингаляции кислородно-гелиевой смесью регламентированы при обострениях бронхиальной астмы итальянским Обществом Педиатров (Italian Society of Pediatrics) [104]. Анализ данных, приведенных в литературных источниках, позволяет сделать вывод о значительном повышении эффективности лечения обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), а также ускорению разрешения пневмонии при использовании кислородно-гелиевой смеси в составе комплексной терапии [11; 108; 133].

Результаты клинических исследований применения кислородно-гелиевой смеси у пациентов с внебольничной пневмонией свидетельствуют о повышении эффективности комплексного лечения. А.Л. Красновский связывает благоприятные эффекты терапии кислородно-гелиевой газовой смесью с её воздействием на основные звенья патогенеза воспаления легочной ткани, к которым относятся нарушение мукоцилиарного клиренса, снижение газообмена через альвеолярно-капиллярный барьер [28]. В соответствии с данными исследований, наиболее эффективные с точки зрения клинической практики

соотношения газов в составе кислородно-гелиевой ингаляционной смеси находятся в диапазоне 60% O<sub>2</sub>:40% He – 80% O<sub>2</sub>:20% He [27].

Исследования последних лет продемонстрировали способность гелия воздействовать также на клеточные сигнальные пути, и, таким образом, оказывать кардио-, и нейро- и гепатопротективный эффекты [4; 184]. Кроме того, показана эффективность применения гелиевого пре кондиционирования в целях защиты сосудистого эндотелия при моделировании его повреждения у здоровых добровольцев [154].

С точки зрения шумовой ото- и нейропротекции, наиболее важным представляется понимание механизмов, за счет которых гелий оказывает нейропротективный и эндотелиопротективный эффекты.

Китайские исследователи показали, что нейропротективные свойства гелия реализуются за счет влияния этого газа на нервные и сосудистые структуры головного мозга, при этом ведущая роль в осуществлении указанного эффекта отводится монооксиду азота [79]. В модели *in vivo* с гипоксически-ишемическим повреждением головного мозга новорожденных крыс превентивное применение смеси с содержанием кислорода и гелия (пре кондиционирование) приводило к увеличению концентрации монооксида азота, активации ядерного фактора эритроид-2 (Nrf2), последующему повышению активности антиоксидаз, экспрессии противовоспалительных цитокинов и подавлению апоптотической гибели клеток [121]. На этой же модели была продемонстрирована целесообразность пре кондиционирования гелием для защиты сосудистого эндотелия и стимуляции ангиогенеза в тканях головного мозга животных, поврежденных токсическими веществами [122].

Применение гелиевого пре- и пост кондиционирования у мышей в модели повреждения головного мозга и сердечной мышцы при остановке сердечной деятельности, проведенное Aehling C. и соавторами, приводило к уменьшению объема поражения внутренних органов в экспериментальной группе животных [68]. Pan Y. и коллеги продемонстрировали значимо большую эффективность

ингаляций смесью с содержанием кислорода и гелия по сравнению с ингаляциями чистым кислородом при моделировании ишемии головного мозга *in vivo*., что проявлялось в достоверном улучшении неврологических исходов и уменьшении объема повреждения нервной ткани у животных экспериментальной группы [139]. Вместе с тем, при проведении посткондиционирования (отсроченное применение ингаляций кислородно-гелиевой смесью через 30–60 минут после моделируемого повреждения) статистически значимых различий у животных экспериментальной и контрольной групп не наблюдалось [140].

Liu Y. и соавторы исследовали краткосрочные и долгосрочные нейропротективные эффекты гелиевого прекодиционирования на модели неонатального гипоксически-ишемического поражения головного мозга у новорожденных крыс, подвергнутых перевязке левой общей сонной артерии, а затем 90 мин гипоксии (8% кислорода при 37°C). Позитивное влияние применения кислородно-гелиевой смеси путем прекодиционирования проявлялось в увеличении количества выживших нейронов за счет ингибирования процессов апоптотической гибели клеток, а также значимом улучшении неврологических исходов у животных [123]. Кислородно-гелиевое прекодиционирование улучшало неврологические исходы при моделировании декомпрессионной болезни *in vivo* [185].

Несмотря на позитивные результаты применения кислородно-гелиевых газовых смесей в экспериментальных условиях *in vitro* и *in vivo*, а также достоверное повышение эффективности лечения пациентов пульмонологического профиля при применении гелия за в составе комплексной терапии, данные об органопротективной эффективности этого газа у пациентов противоречивы [176]. Возможно, это связано с малочисленностью и неоднородностью групп пациентов при проведении клинических исследований. Возможно, наличие у пациентов сопутствующих патологий и необходимость применения различных лекарственных препаратов влияют на объективную оценку эффективности применения этого газа. Тем не менее, на сегодняшний

день показано наличие эндотелио- и кардиопротективного действия гелия при его использовании у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями и соматически здоровых добровольцев. Имеющиеся литературные данные свидетельствуют об ассоциации применения гелиево-кислородной терапии с тенденцией к уменьшению конечного систолического и диастолического размеров левого желудочка по данным эхокардиографии, увеличением фракции выброса у больных с ишемической болезнью сердца, снижением давления в легочной артерии, а также с улучшением показателей variability сердечного ритма [2, 4]. Прицельное изучение нейропротективных свойств гелия в клинических условиях еще предстоит провести.

Таким образом, с учетом приведенных в настоящем обзоре литературы данных, применение инертных газов гелия и аргона является патогенетически обоснованным в отношении шумовой ото- и нейропротекции. Кроме того, представляется перспективным применение дыхательных смесей, содержащих комбинацию этих газов, поскольку протекторное действие аргона и гелия реализуется через различные биологические механизмы и их совместное применение может приводить к потенцированию полезных эффектов.

## **ГЛАВА 2**

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

#### **2.1 Материалы исследования**

Экспериментальная часть работы посвящена оценке функционального состояния слуховой системы и когнитивных функций у добровольцев в условиях воздействия шума установленных характеристик при применении ингаляций искусственными газовыми смесями с содержанием кислорода и инертных газов аргона и гелия, предъявляемых путем прекондиционирования, в целях ото- и нейропротекции.

В исследованиях приняли участие 26 соматически здоровых добровольцев мужского пола в возрасте от 20 до 43 лет.

### **2.1.1 Экспериментальные исследования функционального состояния слуховой системы и когнитивных функций здоровых добровольцев с нормальным слухом при применении метода дыхания смесями кислорода и инертных газов аргона и гелия**

Исследования проводились в 2020г. в отделении «Физиологии и патологии слуховой и вестибулярной систем» ГНЦ РФ – ИМБП РАН.

Все данные добровольцев были анонимизированы.

#### *Характеристика добровольцев*

В исследованиях приняли участие 10 здоровых добровольцев мужского пола в возрасте от 26 до 43 лет (n=10).

На проведение исследований было получено разрешение комиссии по биомедицинской этике при Институте медико-биологических проблем РАН от 16.06.2020г. в соответствии с требованиями Российского Национального Комитета по биоэтике.

Всеми участниками было дано добровольное согласие на участие в экспериментальных исследованиях.

#### *Медицинский отбор добровольцев для включения в исследования*

Допуск к исследованиям проводился на основании экспертного медицинского обследования добровольцев, включавшего:

- отоскопическое исследование;
- проведение тимпанометрии;
- проведение тональной пороговой аудиометрии;
- проведение электрокардиографии;
- проведение ультразвуковых исследований органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства;
- проведение лабораторных исследований: общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи;

- осмотры специалистов (оториноларинголога, невролога, хирурга, офтальмолога, терапевта).

#### *Критерии включения добровольцев в исследования*

- исходные нормальные возрастные тональные пороги слуха для всех тестируемых частот в диапазоне 125 Гц – 8 кГц (в соответствии со стандартом ISO 7029:2017);

- возраст от 18 до 45 лет;
- отсутствие указаний на наличие хронических заболеваний органа слуха;
- отсутствие патологии органа слуха на момент начала проведения испытаний по данным отомикроскопического обследования, данным тимпанометрического обследования и тональной аудиометрии;
- отсутствие хронических заболеваний других органов и систем организма.

#### *Критерии невключения добровольцев в исследования*

- Возраст младше 18 и старше 45 лет;
- повышение порогов слуха в соответствии с данными тональной пороговой аудиометрии;
- наличие острых и хронических заболеваний органа слуха;
- наличие острых и хронических инфекционных заболеваний;
- наличие хронических соматических заболеваний;
- наличие онкологических заболеваний в анамнезе;
- наличие психических расстройств;
- наличие алкогольной или наркотической зависимости в анамнезе.

#### *Критерии исключения добровольцев из исследований*

- отказ от подписания информированного добровольного согласия;
- отказ от строгого выполнения экспериментальной программы.

#### *Выбор основного воздействующего фактора*

Белый шум интенсивностью 85 дБА воспроизводился в течение 2 часов в свободном поле.

Широкополосный белый шум был выбран в настоящей работе в качестве основного воздействующего фактора, поскольку он включает весь диапазон воспринимаемых человеческим ухом частот с одинаковой амплитудой и спектральной плотностью.

В качестве источника шума был использован генератор широкополосного белого шума в составе аппаратно-программного комплекса (АПК) «Нейро-Аудио» (ООО «Нейрософт», Россия).

Шум воспроизводился в свободном звуковом поле через акустические колонки. Для воспроизведения шума использовались два динамика и один сабвуфер, расположенные по обеим сторонам от добровольца на расстоянии 0,5 м.

Стабильность уровня эффективного звукового давления контролировалась через каждые 10 минут на протяжении всего периода подачи шума при помощи шумомера «DT-85A», установленного в области подголовника кресла добровольца.

#### *Характеристика экспериментальных воздействий*

Для ингаляций применялись нормоксические кислородно-аргоновая (КАрГС, 20% O<sub>2</sub>, 80% Ar) и кислородно-аргоно-гелиевая смеси (КАрГГС, 20% O<sub>2</sub>, 25% Ar, 55% He) производства ООО «Акела-Н».

В качестве плацебо был использован атмосферный воздух.

Подача газовых смесей (КАрГС, КАрГГС и плацебо) осуществлялась от газовых баллонов через редукторы с использованием прибора «Ингалит-В2-01» АО «СКБ ЭО при ИМБП РАН» (регистрационное удостоверение №ФСР 2010/08730 от 30.08.2010 г., сертификат соответствия №РОСС RU.03 ЭЧ17.Н 0043 от 08.02.2010г).

Сеанс дыхания газовыми смесями проводился в течение 30 минут при нормобарических условиях методом прекондиционирования непосредственно перед воздействием шума.

Для исключения попадания в дыхательные пути атмосферного воздуха, при проведении ингаляций использовались индивидуальные анестезиологические маски. Выдох производился добровольцем в окружающую среду через вирусно-бактериальные фильтры (рисунок 1).



*Рисунок 1. Проведение ингаляции газовой смесью*

#### *Дизайн исследований*

Подача газовых смесей (КАрГС, КАрГГС и плацебо – атмосферного воздуха) проводилась слепым, плацебо-контролируемым методом в случайном порядке. Временной интервал между сериями составлял не менее 72 часов.

#### *Экспериментальная программа*

Экспериментальная программа включала проведение 4-х серий исследований:

*I («Фон»)* – фоновые исследования состояния слуховой системы и когнитивных функций у добровольцев до воздействия экспериментального шума;

*II («Плацебо»)* – исследования функционального состояния слуховой системы и когнитивных функций у добровольцев до и после воздействия: 30-минутный сеанс дыхания плацебо, предъявляемого методом прекондиционирования перед воздействием шума;

*III («Аргон»)* – исследования функционального состояния слуховой системы и когнитивных функций у добровольцев до и после воздействия: 30-минутный сеанс дыхания КАрГС (20% O<sub>2</sub>; 80%Ar), предъявляемой методом прекондиционирования перед воздействием шума;

*IV («Аргон+Гелий»)* – исследования функционального состояния слуховой системы и когнитивных функций у добровольцев до и после воздействия: 30-минутный сеанс дыхания КАрГС (20% O<sub>2</sub>; 25% Ar; 55% He), предъявляемой методом прекондиционирования перед воздействием шума.

Комплекс аудиологических и нейрофизиологических исследований проводился до и непосредственно после прекращения воздействия шума.

Тональная пороговая аудиометрия проводилась также через 24 часа после прекращения каждого экспериментального воздействия шума для подтверждения восстановления тональных порогов слуха до исходных нормальных значений.

Исследование функционального состояния слуховой системы включало проведение тональной пороговой аудиометрии, регистрацию задержанной вызванной отоакустической эмиссии (ЗВОАЭ) и отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения (ПИОАЭ), коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП).

Исследование когнитивных функций включало регистрацию акустических когнитивных вызванных потенциалов (АКВП).

Контроль общего физического состояния добровольцев осуществлялся путем опроса, динамической электрокардиографии в 12 стандартных

отведениях, периодической регистрации артериального давления по Короткову (1 раз в 5 минут) и постоянного измерения сатурации кислорода.

### **2.1.2 Исследование функционального состояния слуховой системы у добровольцев, работающих в условиях воздействия шума, при проведении курса профилактических ингаляций искусственной дыхательной смесью с содержанием инертных газов аргона и гелия**

Исследование проведено с участием добровольцев – работников шумового производства на базе медицинского кабинета научно-производственного центра на основании договора о научном сотрудничестве между организациями.

Все данные добровольцев были анонимизированы.

#### *Характеристика добровольцев*

В исследовании приняли участие 16 добровольцев мужского пола в возрасте от 20 до 40 лет, медиана возраста – 30,5 лет, работающих в условиях производства не более 2 лет. Все добровольцы работали в условиях одного предприятия.

По показателям аттестации рабочих мест добровольцев установлен общий уровень шума равный 90-95 дБА, что превышает предельно допустимый уровень шума (80 дБА, СН 2.2.24/2.1.8.562-96) на 10-15 дБА. Производственный шум характеризовался как постоянный широкополосный с максимумом звуковой энергии в средне-высокочастотном диапазоне (2000-8000 Гц). При проведении резьбы по металлу и клепальных работ отмечалось возникновение импульсных шумов интенсивностью 95–100 дБА.

Продолжительность рабочей смены у добровольцев составляла 6 часов в день при пятидневном рабочем графике.



*Рисунок 2. Рабочее место добровольца*

#### *Медицинский отбор добровольцев для включения в исследование*

Для допуска к исследованиям добровольцы прошли медицинское обследование, включавшее:

- отоскопическое обследование;
- проведение тимпанометрии;
- проведение тональной пороговой аудиометрии;
- осмотры специалистов (оториноларинголога, терапевта).

#### *Критерии включения в исследование*

- исходные возрастные нормальные тональные пороги слуха для всех тестируемых частот в диапазоне от 125 Гц до 8 кГц (в соответствии со стандартом ISO 7029:2017);

- регистрация временных (обратимых) сдвигов порогов слуха после дневной рабочей смены (6 часов), выявленное при проведении тональной пороговой аудиометрии. Повышение порогов слуха считалось обратимым, если пороги слуха возвращались к исходным значениям через 12 часов;

- отсутствие патологии органа слуха на момент начала проведения испытаний по данным отоскопического обследования, данным тимпанометрического обследования и тональной аудиометрии;

- возраст от 18 до 45 лет.

#### *Критерии не включения добровольцев в исследование*

- Возраст младше 18 и старше 45 лет;

- наличие острых и хронических заболеваний органа слуха;

- постоянное повышение порогов слуха по данным тональной пороговой аудиометрии;

- наличие острых и хронических инфекционных заболеваний;

- наличие хронических соматических заболеваний;

- наличие онкологических заболеваний в анамнезе;

- наличие психических расстройств;

- наличие алкогольной или наркотической зависимости.

#### *Критерии исключения добровольцев из исследования*

- отказ от подписания информированного добровольного согласия;

- отказ от строгого выполнения экспериментальной программы.

#### *Дизайн исследования*

Проведено слепое плацебо-контролируемое проспективное исследование.

#### *Характеристика экспериментальных воздействий*

В качестве средства отопротекции использовалась нормоксическая кислородно-аргоно-гелиевая смесь (КАрГГС, 20% O<sub>2</sub>, 25% Ar, 55% He) производства ООО «Акела-Н», применяемая методом пре кондиционирования.

В качестве плацебо был использован атмосферный воздух.

Подача газовых смесей (КАрГГС и плацебо) осуществлялась единым способом от газовых баллонов через редукторы с использованием прибора «Ингалит-В2-01» АО «СКБ ЭО при ИМБП РАН».

Сеанс дыхания газовыми смесями (КАрГГС и плацебо) проводился при нормобарических условиях методом прекондиционирования в течение 30 минут перед началом рабочей смены. Курс ингаляций состоял из 10 сеансов.

Ежедневно, на протяжении 10 рабочих дней, добровольцам проводился 1 сеанс дыхания газовой смесью перед началом рабочей смены. В выходные дни ингаляции не проводились.

Для исключения попадания в дыхательные пути атмосферного воздуха, при проведении сеансов дыхания газовыми смесями были использованы индивидуальные анестезиологические маски. Выдох производился добровольцем в окружающую среду через вирусно-бактериальные фильтры.

#### *Характеристика экспериментальных групп*

16 добровольцев, вошедших в исследование на основании полного соответствия критериям включения, были распределены случайным образом на две равные группы:

- экспериментальную, получавшую ингаляции нормоксической КАрГГС (n=8);
- контрольную, получавшую плацебо (n=8).

#### *Программа исследования*

Программа исследования в контрольной и экспериментальной группах включала 5 экспериментальных серий:

*I («Фон»)* – фоновые исследования функционального состояния слуховой системы у добровольцев перед началом рабочей смены;

*II («Шум»)* – исследования функционального состояния слуховой системы у добровольцев непосредственно после окончания шестичасовой рабочей смены («Шум»);

*III («После шума»)* - исследования функционального состояния слуховой системы у добровольцев на следующий день после проведения экспериментальной серии «Шум», через 12 часов после окончания рабочей смены;

*IV («Ототекция»)* - исследования функционального состояния слуховой системы у добровольцев после рабочей смены в день окончания курса ингаляций газовыми смесями (КАрГГС, 20% O<sub>2</sub>, 25% Ar, 55% He) или плацебо – атмосферным воздухом);

*V («30+»)* – исследования функционального состояния слуховой системы у добровольцев спустя 30 дней после окончания курса ингаляций газовыми смесями.

Во время дыхания газовыми смесями осуществлялся контроль самочувствия добровольцев путем опроса, визуального наблюдения, периодической регистрации артериального давления по Короткову (1 раз в 5 минут) и постоянного измерения сатурации кислорода.

Комплекс аудиологических исследований для оценки функционального состояния слуховой системы добровольцев включал в себя регистрацию тональной пороговой аудиометрии и задержанной вызванной отоакустической эмиссии (ЗВОАЭ).

## **2.2 Методы исследования**

### **Методы оценки функционального состояния органа слуха и когнитивных функций добровольцев**

В целях оценки состояния слуховой функции добровольцев, принявших участие в исследованиях, выполнялся комплекс аудиологических методов исследования, включающий:

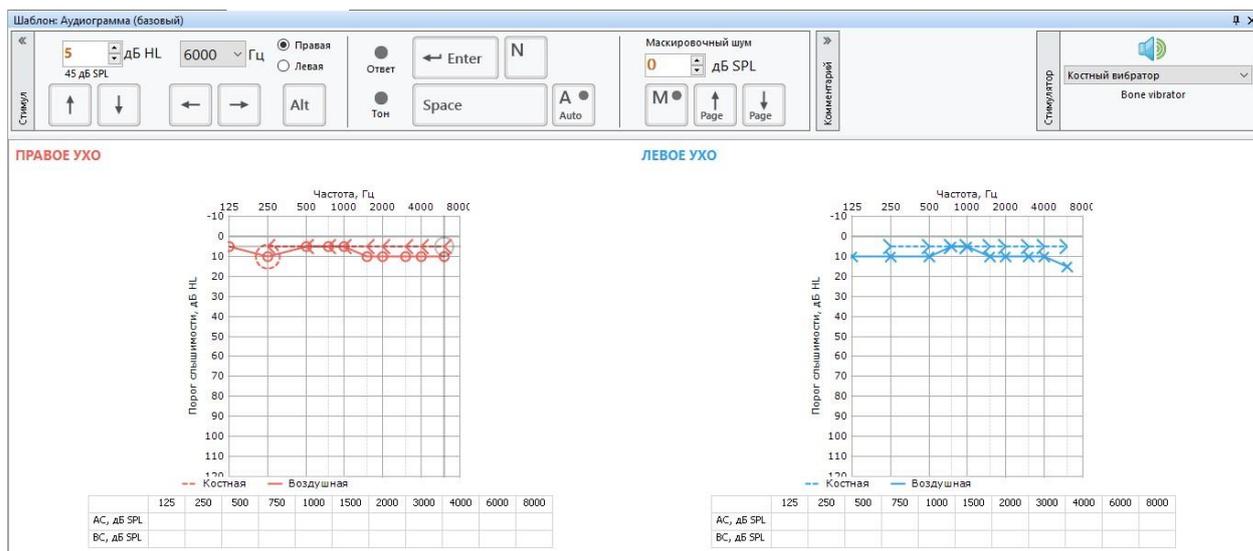
- проведение тональной пороговой аудиометрии;
- исследование двух классов вызванных отоакустических эмиссий: задержанной вызванной отоакустической эмиссии (ЗВОАЭ) и отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения (ПНОАЭ);
- регистрацию коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП).

Все аудиологические исследования проводились последовательно для правого и левого уха добровольцев.

В целях объективного исследования когнитивных функций у добровольцев проводилась регистрация акустических когнитивных вызванных потенциалов (АКВП).

#### **Тональная пороговая аудиометрия**

Исследования проводились в соответствии с ГОСТ Р ИСО 8253-1–2012 в звукоизолированной кабине фирмы «Graco Inc.» (модель AR95, Austin Texas, США), где уровень шума не превышал 30 дБА, при помощи аппаратно-программного комплекса (АПК) «Нейро-Аудио» (ООО «Нейрософт», Россия.). Воздушное проведение слуха исследовали в диапазоне частот 125 – 8000 Гц, костно-тканевое проведение слуха исследовалось для частот от 250 до 6000 Гц (рисунок 3).



*Рисунок 3. Пример регистрации тональных порогов слуха у добровольца с нормальным слухом с использованием АПК «Нейро-Аудио» (ООО «Нейрософт», Россия)*

На основании проведения поочередной регистрации абсолютных тональных порогов слуха для правого (AD) и левого уха (AS) добровольцев рассчитывались межауральные медианные значения порогов слуха для каждой из тестируемых частот.

### **Регистрация вызванных отоакустических эмиссий**

Объективная оценка функционального состояния слуховой системы добровольцев проводилась при помощи методов регистрации задержанной вызванной отоакустической эмиссии (ЗВОАЭ) и отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения (ПИОАЭ).

ЗВОАЭ и ПИОАЭ представляют собой различные классы вызванных отоакустических эмиссий и являются звуковыми сигналами, излучаемыми наружными волосковыми клетками Кортиева органа улитки в ответ на проведение акустической стимуляции.

Вызванные отоакустические эмиссии передаются в наружный слуховой проход через структуры внутреннего и среднего уха, где регистрируются при помощи высокочувствительного акустического зонда (микрофона).

Для исследования ЗВОАЭ в условиях настоящей работы применяли нелинейную акустическую стимуляцию с интенсивностью звуковых стимулов

75 дБ уровня звукового давления (УЗД), максимальное количество которых составляло 1000. Регистрация ЗВОАЭ производилась в частотном диапазоне 1000-5000 Гц (рисунок 4).

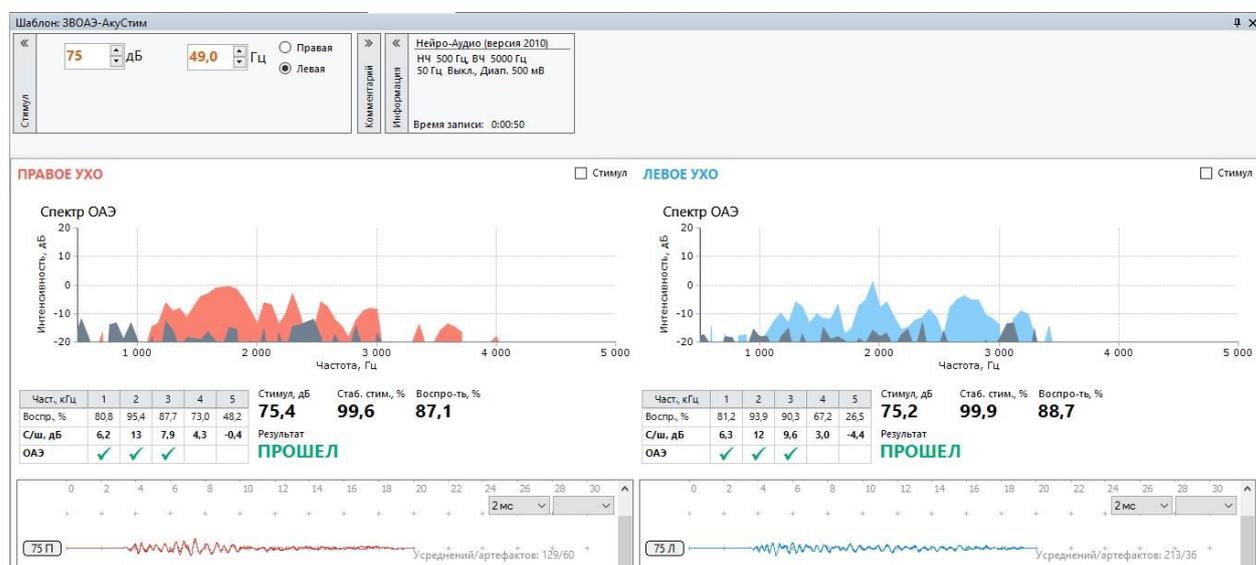


Рисунок 4. Пример регистрации ЗВОАЭ у добровольца с нормальным слухом с использованием АПК «Нейро-Аудио» (ООО «Нейрософт», Россия)

Статистическому анализу были подвергнуты показатели соотношений «сигнал/шум» и репродуктивности ЗВОАЭ в частотном диапазоне (1000-5000 кГц). Соотношение «сигнал/шум» является показателем, демонстрирующим различие между уровнем полезного сигнала (излучением отоакустической эмиссии) и уровнем фонового шума, и определяются в децибелах. Положительные значения указанного соотношения свидетельствуют об измеримом ответе наружных волосковых клеток улитки на предъявляемый шум.

Другим исследуемым параметром ЗВОАЭ являлся показатель репродуктивности, т.е. повторяемости ответа волосковых клеток на предъявляемые акустические стимулы.

Показатели соотношения «сигнал/шум» (дБ) считались значимыми при репродуктивности не менее 60 %.

Для регистрации ПИОАЭ использовали стимуляцию парой чистых тонов с частотами  $f_1$  и  $f_2$  интенсивностью 65 дБ УЗД и 55 дБ УЗД соответственно.

Отношение между частотами составляло:  $f_1 = 1,2 f_2$ , исследовались частотные полосы  $f_2$  ПИОАЭ: 556, 684, 988, 1481, 2222, 2963, 4444 Гц (рисунок 5).



Рисунок 5. Пример регистрации ПИОАЭ у добровольца с нормальным слухом с использованием АПК «Нейро-Аудио» (ООО «Нейрософт», Россия)

Статистическому анализу были подвергнуты соотношения «сигнал/шум» ПИОАЭ (дБ) в частотном диапазоне 556 – 4444 Гц.

Регистрация ЗВОАЭ и ПИОАЭ проводилась с использованием АПК «Нейро-Аудио» (ООО «Нейрософт», Россия).

### Регистрация коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП)

В целях оценки электрофизиологической активности слухового анализатора при акустической стимуляции в настоящем исследовании был использован метод регистрации коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП). Генераторами КСВП считаются дистальная часть слухового нерва (I пик), проксимального участка слухового нерва в месте его вхождения в ствол мозга (II пик), верхне-оливарный комплекс (III пик), латеральная петля (IV пик) и нижние бугры четверохолмия (V пик) [33].

Регистрация КСВП проводилась по стандартной методике в «вертекс-мастоидальном» отведении. Для регистрации ответов мозга на кожу

добровольцев накладывали чашечковые хлорсеребряные электроды, предварительно заполненные токопроводящей адгезивной пастой. Перед наложением электродов кожу добровольцев предварительно обрабатывали обезжиривающей абразивной пастой, таким образом, чтобы межэлектродное сопротивление не превышало 3 кОм. Электроды позиционировали на границе волосистой части головы (референтный электрод), на коже лба (заземляющий электрод и в области сосцевидных отростков справа и слева (активные электроды).

Протоколы настоящих исследований включали 2000 звуковых стимулов интенсивностью 70 дБ над порогом слуха, предъявляемых в частотном диапазоне 150-3000 Гц. Регистрация вызванных ответов осуществлялась ипсилатерально с эпохой анализа 10 мс. На контралатеральное ухо подавался маскировочный шум интенсивностью 40 дБ (рисунок 6).

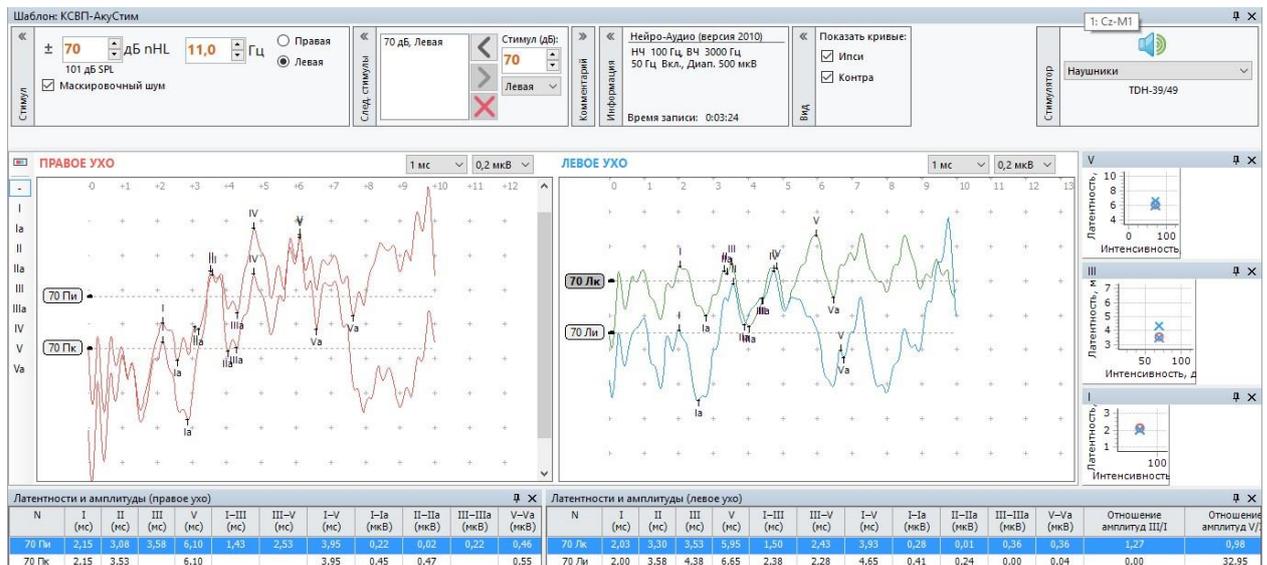


Рисунок 6. Пример регистрации КСВП у добровольца с нормальным слухом с использованием АПК «Нейро-Аудио» (ООО «Нейрософт», Россия)

Статистически оценивались показатели латентности I, II, III, IV и V пиков КСВП (мс).

Регистрация КСВП проводилась с использованием АПК «НейроАудио» (Нейрософт, Россия).

## Регистрация акустических когнитивных вызванных потенциалов (АКВП)

Для объективной оценки процессов направленного внимания и восприятия информации до и после воздействия экспериментального шума был использован метод регистрации акустических когнитивных вызванных потенциалов (АКВП). Возникновение АКВП отражает эндогенную биоэлектрическую активность головного мозга при выполнении когнитивных задач [168]. При проведении методики была использована стандартная «odd-ball» парадигма, при которой применялась псевдослучайная акустическая бинауральная стимуляция частыми «незначимыми» и редкими «значимыми» тональными посылками (были использованы стандартные условия стимуляции, установленные в программном обеспечении аппаратно-программного комплекса «Нейро-Аудио» (ООО «Нейрософт», Россия) [56].

При предъявлении «значимых» акустических сигналов добровольцы реагировали нажатием кнопки. В настоящем исследовании использовались стандартные условия стимуляции: частота стимуляции 1,1 Гц, эпоха анализа 625 мс, длительность стимула – 50 мс, интенсивность стимула – 70 дБ, период между стимулами – 1 с, максимальное количество стимулов 500. Частота тона «значимого» стимула – 2000 Гц, вероятность возникновения – 20%, форма огибающей – окно Блэкмана с участком возрастания амплитуды длительностью 0,5 периода волны, плато длительностью в 1 период волны, участком угасания сигнала длительностью 0,5 периода волны. Частота тона «незначимого» стимула – 1000 Гц, вероятность возникновения – 80%, форма огибающей – окно Блэкмана с участком возрастания амплитуды длительностью 0,5 периода волны, плато длительностью в 1 период волны, участком угасания сигнала длительностью 0,5 периода волны. После предъявления 140 – 150 стимулов и отбора безартефактных эпох (длительность эпохи усреднения составляла 1,5 с и включала 0,5 с до предъявления стимула и 1 с после стимула) усреднялось от 25 до 30 ответов на «значимые» стимулы. Регистрацию и анализ временных

характеристик АКВП (латентные периоды пика P3 и межпикового интервала N2-P3, мс) проводили с использованием программно-аппаратного комплекса «НейроАудио» [56].

### 2.3 Статистический анализ

Все аудиологические исследования проводились поочередно для правого и левого уха добровольцев.

На основании полученных результатов рассчитывались межауральные значения показателей (медиана (Me) и интерквартильный размах (IQR)), которые были подвергнуты статистической обработке. Сравнение значений параметров включало дисперсионный анализ повторных наблюдений Фридмена. В случае обнаружения статистически значимых различий ( $p < 0,05$ ), медианы выборок сравнивали попарно с помощью критерия Вилкоксона.

Все статистические тесты проводились с использованием программного обеспечения Statistica 10.0.

## Общий объем исследований

Общий объем и структура исследований представлены в таблице 2.

Таблица 2. Объем и структура проведенных исследований

Название исследования	Кол-во участников	Кол-во экспериментальных воздействий (ингаляций)	Кол-во проведенных исследований				
			ТА	ЗВОАЭ	ПИОАЭ	КСВП	АКВП
<b>Экспериментальные исследования функционального состояния слуховой системы и когнитивных функций у здоровых добровольцев с нормальным слухом</b>	10	30	200	140	140	140	70
<b>Исследование функционального состояния слуховой системы у добровольцев, работающих в условиях воздействия шума</b>	16	160	160	160	-	-	-

## ГЛАВА 3

### Исследование функционального состояния слуховой системы здоровых добровольцев при использовании метода ингаляций газовыми смесями с содержанием инертных газов аргона и гелия, предъявляемого посредством прекондиционирования

#### 3.1 Динамика аудиологических показателей в серии исследований «Плацебо»

##### 3.1.1 Динамика показателей тональной пороговой аудиометрии

Фоновые показатели абсолютных тональных порогов слуха (дБ) у добровольцев в диапазоне частот 125 Гц – 8 кГц соответствовали нормативным значениям согласно стандарту ISO 7029:2017.

Таблица 3. Межауральные значения тональных порогов слуха (дБ) в сериях исследования «Фон», «Плацебо»,  $Me (IQR)$ ,  $n=10$

Тестируемая частота, Гц/ Пороги слуха	125	250	500	750	1000	2000	3000	4000	6000	8000
Фон	7,5 (5–10)	7,5 (5–10)	7,5 (5–10)	7,5 (5–10)	7,5 (5–10)	5 (5–10)	7,5 (5–10)	7,5 (5–10)	10 (5–10)	10 (5–10)
Плацебо	10 (10–20)	10 (10–20)	10 (5–12,5)	5 (5–10)	5 (5–10)	7,5 (5–10)	7,5 (5–10)	12,5 (7,5–15)*	17,5 (12,5–25)*	22,5 (15–25)*

Примечание: \* -  $p < 0,05$

Анализ динамики межауральных значений тональных порогов слуха (дБ) добровольцев в сериях «Фон» и «Плацебо» выявил повышение порогов слуха в пределах от 2,5 до 12,5 дБ во всем тестируемом частотном диапазоне после

воздействия 2-х часового белого шума, при этом достоверные изменения были обнаружены на частотах 4000 Гц, 6000 Гц, 8000 Гц ( $p=0,006$ ;  $p=0,001$ ;  $p=0,001$  соответственно; рисунок 7).

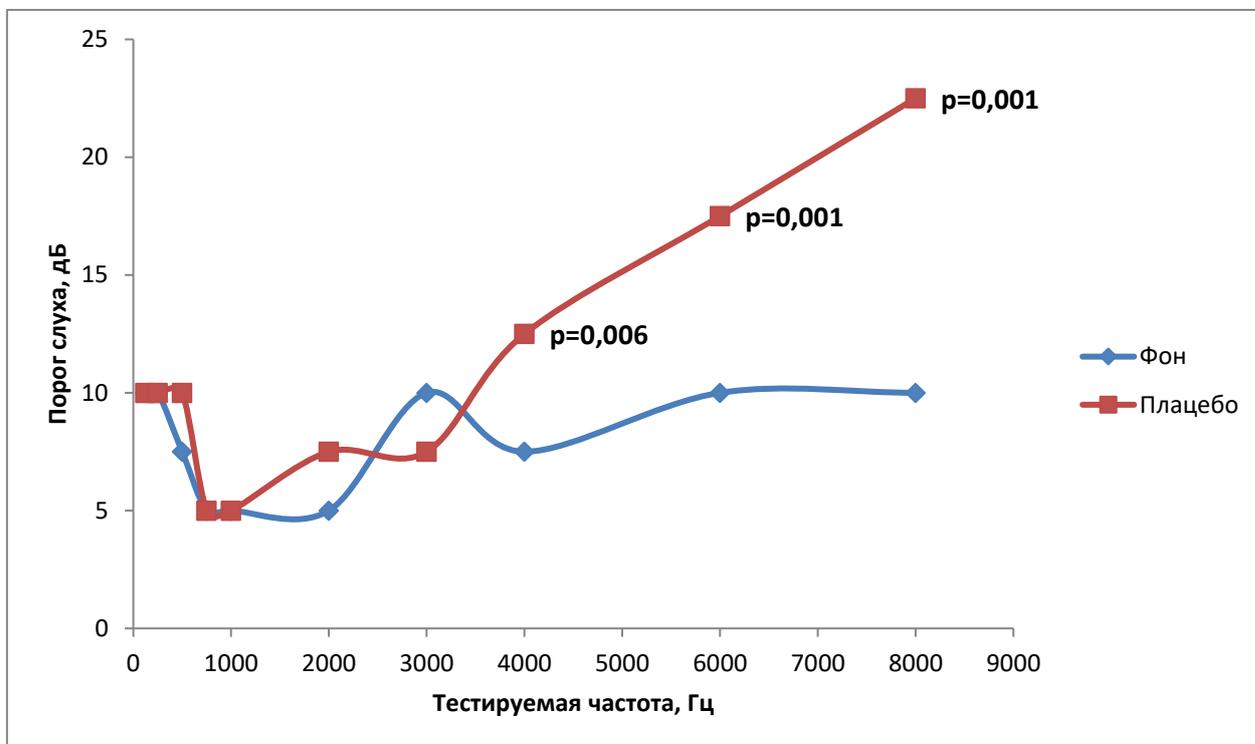


Рисунок 7. Достоверное повышение тональных порогов слуха на частотах 4000 Гц, 6000 Гц, 8000 Гц в серии исследований «Плацебо» по сравнению с серией «Фон»

Через 24 часа после прекращения шумового воздействия добровольцам была вновь проведена тональная пороговая аудиометрия. Во всех случаях тональные пороги слуха возвращались к исходным значениям.

Динамика показателей тональной пороговой аудиометрии в серии «Плацебо» свидетельствует о достоверном негативном влиянии кратковременного экспериментального шума на функциональное состояние органа слуха добровольцев.

Учитывая полное восстановление тональных порогов слуха через 24 часа после воздействия шума у всех добровольцев, можно сделать вывод о временном характере повышения порогов слуха.

### 3.1.2 Динамика показателей ЗВОАЭ

Статистической обработке были подвергнуты показатели межауральных значений соотношения «сигнал/шум» (дБ) и репродуктивности (%) ЗВОАЭ в частотном диапазоне 1000–5000 Гц (таблица 4). Для частоты 5000 Гц статистический анализ не проводился, в связи с недостаточной репрезентативностью ответа.

Таблица 4. Межауральные значения соотношения «сигнал/шум» ЗВОАЭ (дБ) в сериях исследования «Фон», «Плацебо», *Me (IQR)*,  $n=10$

Соотношение «сигнал/шум» ЗВОАЭ (дБ) / Серия исследования	1000 Гц	2000 Гц	3000 Гц	4000 Гц
«Фон»	7,6 (6,2–13,0)	12,5 (10,0–16,5)	6,4 (6,0–9,4)	3,1 (-0,9–5,3)
«Плацебо»	6,6 (6,2–12,0)	11,5 (8,9–15,5)	5,2 (1,8–6,6)	-2,8 (-5,4– -0,2) *

Примечание: \* -  $p < 0,05$

В серии «Плацебо» анализ значений соотношения «сигнал/шум» и показателя репродуктивности не выявил однонаправленных изменений у добровольцев в частотном диапазоне 1000–3000 Гц. Достоверное уменьшение ( $p < 0,05$ ) данных показателей было зафиксировано на частоте 4000 Гц у всех участников исследования.

Сравнение межауральных значений соотношения «сигнал/шум» (дБ) в сериях «Фон» и «Плацебо» продемонстрировало достоверное снижение (до отрицательных значений) указанного показателя на частоте 4000 Гц ( $p = 0,00009$ ,  $n = 10$ ), что свидетельствует о достоверном негативном влиянии шума интенсивностью 85 дБА и продолжительностью 2 часа на слуховую систему добровольцев (рисунок 8).

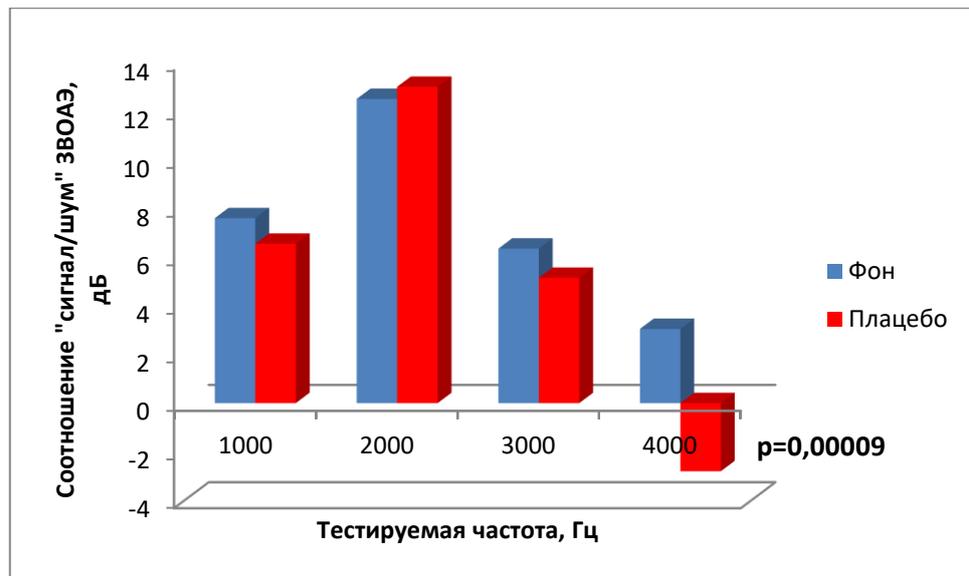


Рисунок 8. Динамика межауральных значений соотношения «сигнал/шум» ЗВОАЭ (дБ) в частотном диапазоне 1000–4000 Гц в сериях исследования «Фон», «Плацебо»

Другим показателем ЗВОАЭ, подвергнутым статистическому анализу, был показатель репродуктивности в частотном диапазоне 1000–4000 Гц.

Межауральные значения показателя репродуктивности ЗВОАЭ в сериях «Фон» и «Плацебо» в частотном диапазоне 1000 – 4000 Гц представлены в таблице 5.

Таблица 5. Межауральные значения показателя репродуктивности ЗВОАЭ (%) в сериях исследования «Фон», «Плацебо», Me (IQR), n=10

Репродуктивность ЗВОАЭ (%) / Серия исследования	1000 Гц	2000 Гц	3000 Гц	4000 Гц
«Фон»	83,6 (80,5–93,5)	93,4 (81,9–98,9)	81,3 (80,1–89,9)	89,1 (87,5–91,9)
«Плацебо»	82,3 (80,4–94,1)	93,5 (81,6–98,8)	80,3 (78,6–86,1)	81,6 (79,5–84,9)*

Примечание: \* -  $p < 0,05$

Шумовое воздействие в серии «Плацебо» сопровождалось достоверным снижением межауральных значений показателя репродуктивности ЗВОАЭ (%) на частоте 4000 Гц ( $p=0,00009$ , рисунок 9).

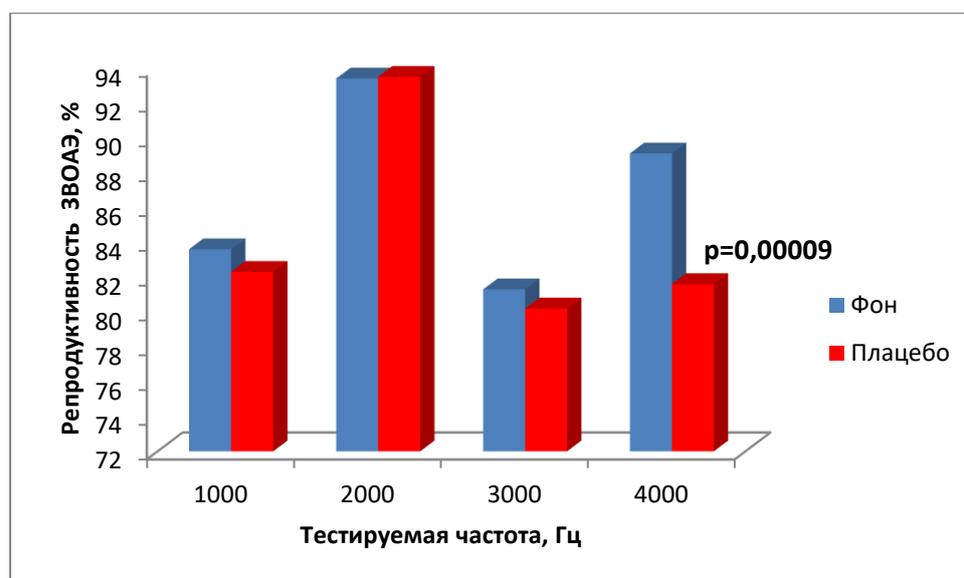


Рисунок 9. Динамика межарульных значений показателя репродуктивности ЗВОАЭ (дБ) в частотном диапазоне 1000–4000 Гц в сериях исследования «Фон», «Плацебо»

Таким образом, динамика показателей «сигнал/шум» и репродуктивности ЗВОАЭ свидетельствует о достоверном негативном влиянии экспериментального шума на функциональное состояние органа слуха добровольцев в серии с применением плацебо – атмосферного воздуха.

### 3.1.3 Динамика показателей ПИОАЭ

Статистической обработке были подвергнуты показатели межарульных значений соотношения «сигнал/шум» ПИОАЭ (дБ) в частотном диапазоне 556–4444 Гц. Значения соотношения «сигнал/шум» в анализируемом частотном диапазоне приведены в таблице 6.

Таблица 6. Значения соотношения «сигнал/шум» ПИОАЭ (дБ) в сериях исследования «Фон», «Плацебо», Me (IQR), n=10

Соотношение «сигнал/шум» ПИОАЭ (дБ)/ Серия исследования	556 Гц	684 Гц	988 Гц	1481 Гц	2222 Гц	2963 Гц	4444 Гц
«Фон»	4,6 (4,2–11,5)	4,5 (-0,5–10,4)	6,9 (4,5–14,5)	12,75 (7,4–16,2)	13,3 (6,8–11,1)	13 (6,2–16,7)	16,9 (11,5–20,0)
«Плацебо»	4,4 (-2,9–5,5)	4,4 (0,3–6,9)	4,5 (4,2–8,2)	8 (2,9–13,3)	8,9 (4,9–10,2)	5,3 (4,5–12,9) *	5,2 (3,7–6,15)*

Примечание: \* -  $p < 0,05$

В серии «Плацебо» выявлена достоверная отрицательная динамика показателя соотношения «сигнал/шум» ПИОАЭ (дБ) на частотах 2963 Гц, 4444 Гц ( $p=0,006$ ;  $p=0,008$  соответственно; рисунок 10).

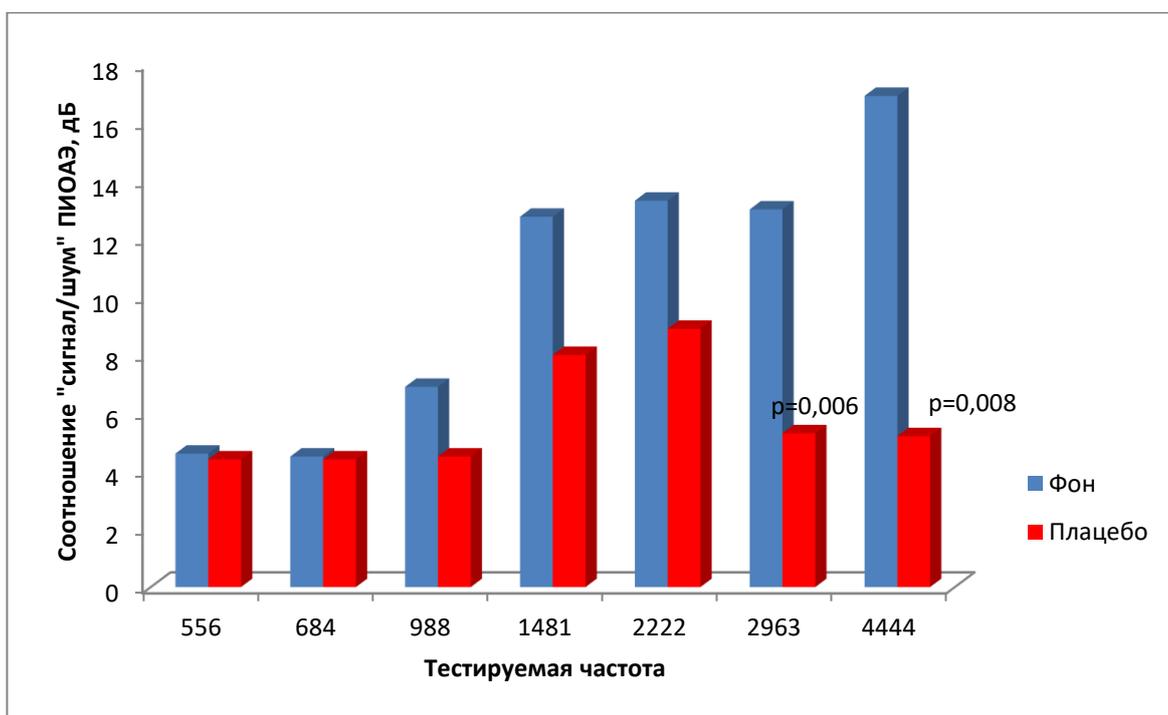


Рисунок 10. Динамика межауральных значений соотношения «сигнал/шум» ПИОАЭ (дБ) в частотном диапазоне 1000–4000 Гц в сериях исследования «Фон», «Плацебо»

Динамика показателя соотношения «сигнал/шум» ПИОАЭ в серии «Плацебо» свидетельствует о достоверном негативном влиянии экспериментального шума на функциональное состояние слуховой системы добровольцев.

### 3.1.4 Динамика показателей КСВП

Статистической обработке были подвергнуты показатели межауральных значений латентных периодов (ЛП) I-V пиков КСВП (мс) у 10 добровольцев.

Межауральные значения латентных периодов пиков КСВП (мс) представлены в таблице 7.

Таблица 7. Межауральные значения латентных периодов пиков КСВП (мс) в сериях исследования «Фон», «Плацебо», Me (IQR), n=10

Серия исследования	«Фон»	«Плацебо»
ЛП I	1,75 (1,5–2,1)	2,22 (1,9–2,3) *
ЛП II	3,04 (2,9–3,5)	3,18 (2,9–3,2)
ЛП III	4,04 (3,7–4,2)	3,99 (3,8–4,5)
ЛП IV	5,01 (4,6–5,5)	5,24 (5,1–5,5)
ЛП V	5,92 (5,7–6,1)	6,4 (6,2–6,6) *

Примечание: \* -  $p < 0,05$

Достоверные ( $p < 0,05$ ) изменения были обнаружены для временных показателей I и V пиков КСВП.

При проведении статистического анализа динамики межауральных значений показателей КСВП было выявлено достоверное увеличение латентностей I и V пиков (мс) в серии исследований «Плацебо» по сравнению с фоновыми показателями ( $p = 0,004$  и  $p = 0,009$  соответственно, рисунок 11).

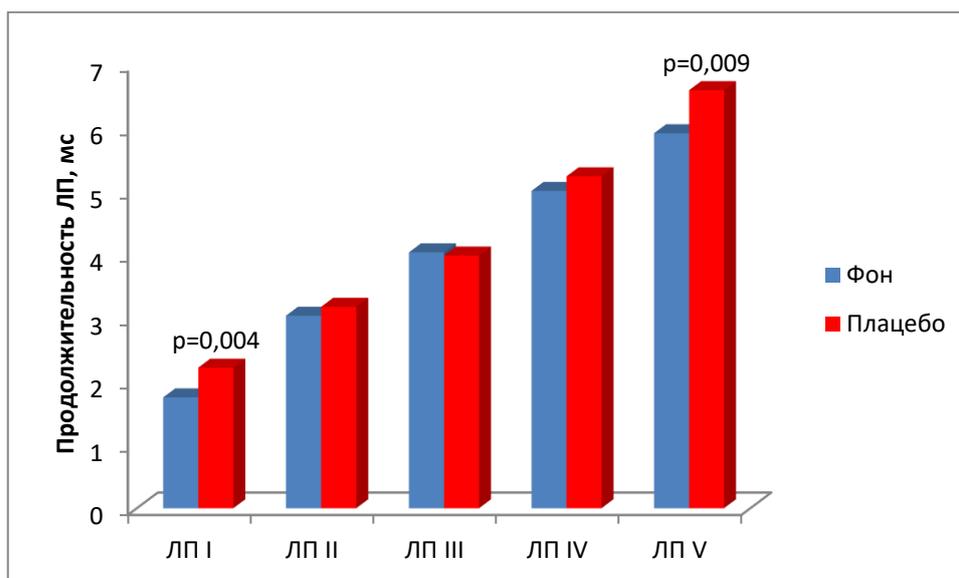


Рисунок 11. Динамика межауральных значений латентных периодов I-V пиков КСВП (мс) в сериях исследования «Фон», «Плацебо»

Таким образом, динамика продолжительности латентных периодов КСВП в сериях «Фон» и «Плацебо» свидетельствует о достоверном влиянии экспозиции экспериментального шума на функциональное состояние слуховой системы добровольцев.

### 3.2 Динамика аудиологических показателей в серии исследований

#### «Аргон»

#### 3.2.1 Динамика показателей тональной пороговой аудиометрии

Величины межауральных значений тональных порогов слуха (дБ) добровольцев в серии исследований «Аргон» приведены в таблице 8.

Таблица 8. Межауральные значения тональных порогов слуха (дБ) в сериях исследования «Фон», «Плацебо», *Me (IQR)*,  $n=10$

Тестируемая частота, Гц/ Порог слуха	125	250	500	750	1000	2000	3000	4000	6000	8000
«Фон»	7,5 (5– 10)	7,5 (5– 10)	7,5 (5– 10)	7,5 (5– 10)	7,5 (5– 10)	5 (5– 10)	7,5 (5– 10)	7,5 (5– 10)	10 (5– 10)	10 (5– 10)
«Аргон»	10 (5– 12,5)	10 (5– 12,5)	5 (5– 10)	5 (5– 7,5)	7,5 (5– 10)	5 (5– 7,5)	5 (5– 7,5)	7,5 (5– 15)	10 (5– 15)	12,5* (10– 15)

Примечание: \* -  $p < 0,05$

При сравнении межауральных показателей тональных порогов слуха в сериях «Фон» и «Аргон» была обнаружена тенденция к повышению анализируемых показателей в серии «Аргон» для частот 125 Гц, 250 Гц ( $p=0,214$ ,  $p=0,124$ ).

Достоверное повышение межауральных порогов слуха в серии «Аргон» по сравнению с серией «Фон» было зафиксировано для частоты 8000 Гц ( $p=0,0003$ , рисунок 12).

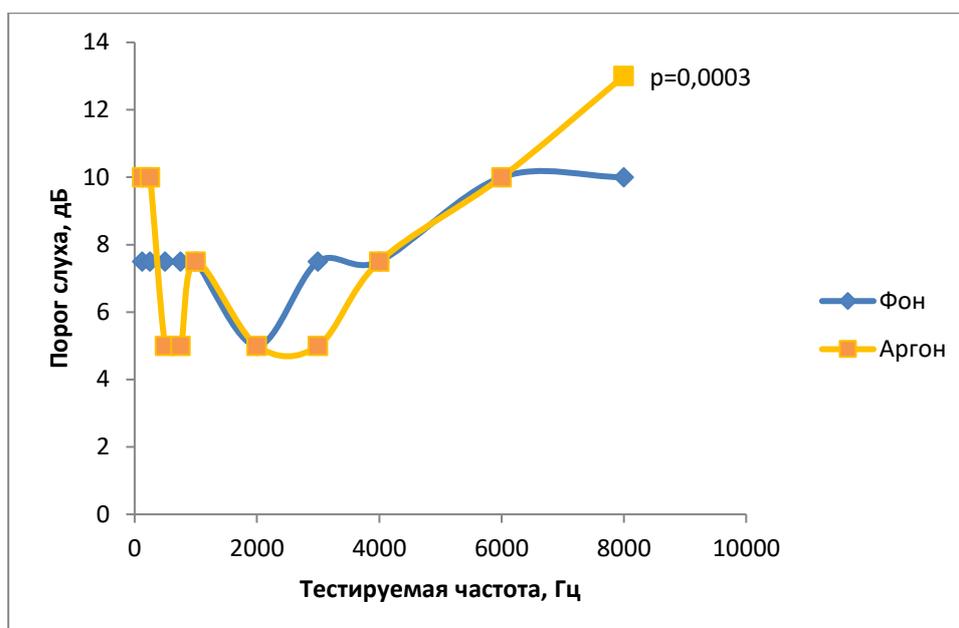


Рисунок 12. Динамика межауральных значений тональных порогов слуха в сериях «Фон», «Аргон», дБ

### 3.2.2 Динамика показателей ЗВОАЭ

Межауральные значения соотношения «сигнал/шум» ЗВОАЭ в серии исследований «Аргон» представлены в таблице 9.

Таблица 9. Межауральные значения соотношения «сигнал/шум» ЗВОАЭ (дБ) в сериях «Фон», «Аргон», Me (IQR), n=10

Соотношение «сигнал/шум» ЗВОАЭ (дБ) / Серия исследования	1000 Гц	2000 Гц	3000 Гц	4000 Гц
«Фон»	7,6 (6,2–13,0)	12,5 (10,0–16,5)	6,4 (6,0–9,4)	3,1 (-0,9–5,3)
«Аргон»	6,35 (6,0–9,4)	13 (8,5–15,0)	6,2 (6,1–7,5)	1,4 (0,3–3,2)

Сравнение межауральных значений соотношения «сигнал/шум» (дБ) в частотном диапазоне 1000 – 4000 Гц в сериях «Фон» и «Аргон» обнаружило тенденцию к снижению указанных показателей на частоте 4000 Гц, однако, достоверных различий выявлено не было (p=0,55, рисунок 13).

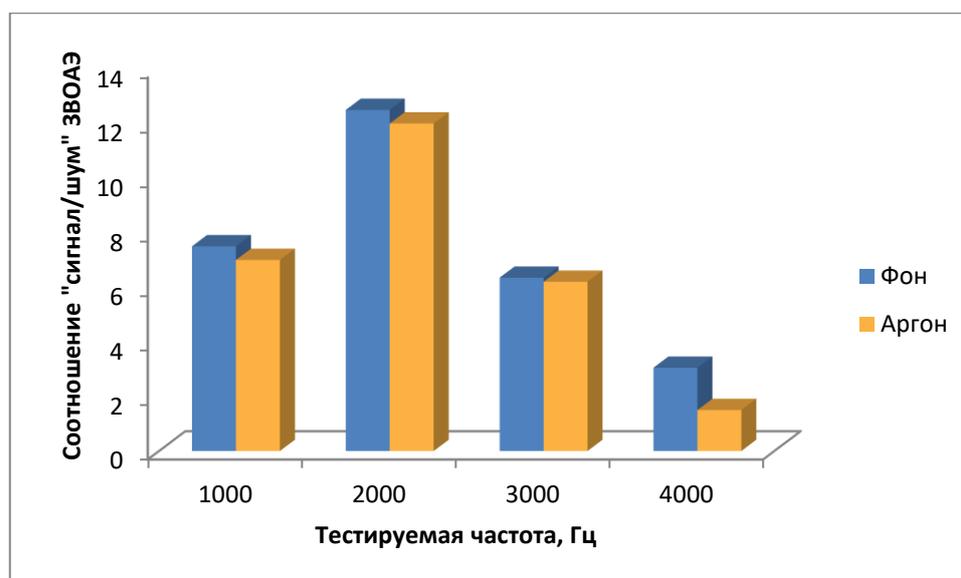


Рисунок 13. Динамика межауральных значений соотношения «сигнал/шум» ЗВОАЭ (дБ) в частотном диапазоне 1000–4000 Гц в сериях исследования «Фон», «Аргон»

При оценке динамики межауральных значений показателя репродуктивности ЗВОАЭ в диапазоне частот 1000 – 4000 Гц в сериях «Фон» и «Аргон» достоверных различий обнаружено не было (таблица 10, рисунок 14).

Таблица 10. Межауральные значения показателя репродуктивности ЗВОАЭ (дБ) в сериях «Фон», «Аргон»,  $Me (IQR)$ ,  $n=10$

Репродуктивность ЗВОАЭ (%) / Серия исследования	1000 Гц	2000 Гц	3000 Гц	4000 Гц
«Фон»	83,6 (80,5–93,5)	93,4 (81,9–98,9)	81,3 (80,1–89,9)	89,1 (87,5–91,9)
«Аргон»	85,4 (81,4–91,1)	93,3 (80,5–98,7)	81 (80,5–84,9)	88,7 (85,5–91,1)

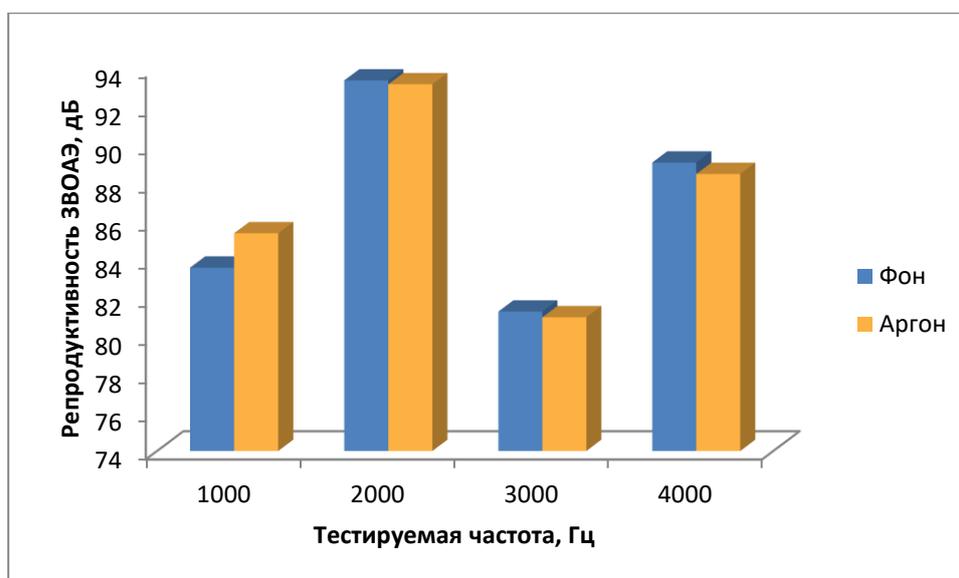


Рисунок 14. Динамика межауральных значений показателя репродуктивности ЗВОАЭ (дБ) в частотном диапазоне 1000–4000 Гц в сериях исследования «Фон», «Аргон»

Таким образом, анализ динамики анализируемых показателей ЗВОАЭ свидетельствует об отсутствии статистически достоверных различий между их фоновыми значениями и значениями, полученными после применения метода дыхания КАРГС путем прекондиционирования.

### 3.2.3 Динамика показателей ПИОАЭ

Межауральные значения соотношения «сигнал/шум» ПИОАЭ в серии исследований «Аргон» представлены в таблице 11.

Таблица 11. Межауральные значения соотношения «сигнал/шум» ПИОАЭ (дБ) в сериях «Фон», «Аргон», Me (IQR), n=10

Соотношение «сигнал/шум» ПИОАЭ (дБ)/ Серия исследования	556 Гц	684 Гц	988 Гц	1481 Гц	2222 Гц	2963 Гц	4444 Гц
«Фон»	4,6 (4,2–11,5)	4,5 (-0,5–10,4)	6,9 (4,5–14,5)	12,75 (7,4–16,2)	13,3 (6,8–11,1)	13 (6,2–16,7)	16,9 (11,5–20,0)
«Аргон»	4,3 (-4,4–5,4)	4,5 (3,4–6,7)	5 (4,1–10,5)	11,75 (6,6–16,9)	11,7 (8,5–17,8)	13,9 (8,9–17,2)	13,4 (7,7–18,8)

Анализ межауральных значений показателя «сигнал/шум» ПИОАЭ в частотном диапазоне 556-4444 Гц не выявил достоверных различий между показателями серий «Фон» и «Аргон» (рисунок 15).

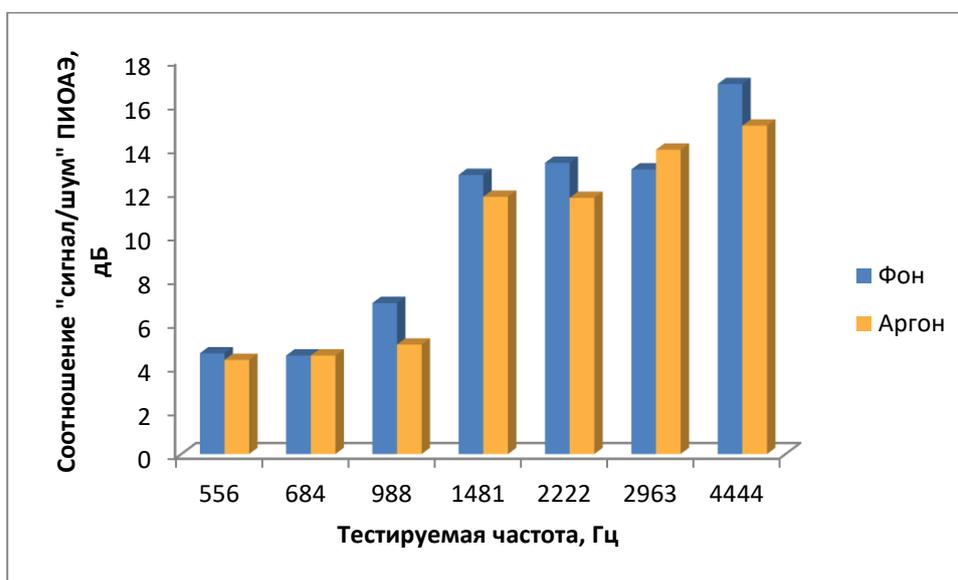


Рисунок 15. Динамика межауральных значений соотношения «сигнал/шум» ПИОАЭ (дБ) в частотном диапазоне 1000–4000 Гц в сериях исследования «Фон», «Аргон»

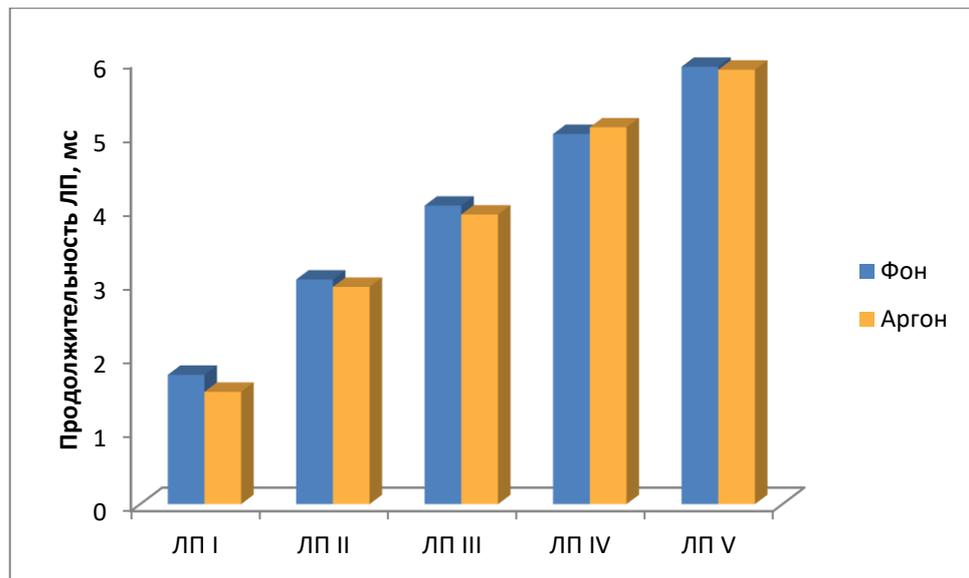
### 3.2.4 Динамика показателей КСВП

Межауральные значения латентных периодов пиков КСВП (мс) в серии исследования «Аргон» представлены в таблице 12.

Таблица 12. Межауральные значения латентных периодов пиков КСВП (мс) в сериях «Фон», «Аргон», Me (IQR), n=10

Серия исследования	«Фон»	«Аргон»
ЛП I	1,75 (1,5–2,1)	1,52 (1,4–1,7)
ЛП II	3,04 (2,9–3,5)	2,94 (2,7–3,3)
ЛП III	4,04 (3,7–4,2)	3,92 (3,7–4,1)
ЛП IV	5,01 (4,6–5,5)	5,1 (4,2–5,4)
ЛП V	5,92 (5,7–6,1)	5,88 (5,7–6,0)

Анализ динамики I-V пиков КСВП в сериях «Фон» и «Аргон» не выявил достоверных изменений (рисунок 16).



*Рисунок 16. Динамика межауральных значений латентных периодов I-V пиков КСВП (мс) в сериях исследования «Фон», «Аргон»*

Таким образом, анализ динамики латентных периодов КСВП свидетельствует об отсутствии достоверного увеличения временных показателей КСВП после воздействия экспериментального шума по сравнению с фоновыми значениями при применении метода дыхания КАрГС, предъявляемого путем пре кондиционирования.

### **3.3 Динамика аудиологических показателей в серии исследований «Аргон+Гелий»**

#### **3.3.1 Динамика показателей тональной пороговой аудиометрии**

Межауральные значения тональных порогов слуха (дБ) добровольцев в серии исследований «Аргон+Гелий» приведены в таблице 13.

Таблица 13. Межауральные значения тональных порогов слуха (дБ) в сериях исследования «Фон», «Аргон+Гелий», Me (IQR), n=10

Тестируемая частота, Гц/ Порог слуха	125	250	500	750	1000	2000	3000	4000	6000	8000
«Фон»	7,5 (5–10)	7,5 (5–10)	7,5 (5–10)	7,5 (5–10)	7,5 (5–10)	5 (5–10)	7,5 (5–10)	7,5 (5–10)	10 (5–10)	10 (5–10)
«Аргон + Гелий»	10 (5–12,5)	10 (5–12,5)	5 (5–7,5)	5 (5–7,5)	5 (5–7,5)	5 (5–7,5)	5 (5–7,5)	5 (5–10)	10 (5–15)	10 (7,5–15)

Анализ динамики межауральных значений тональных порогов слуха выявил тенденцию к повышению указанных показателей в серии «Аргон+Гелий» по сравнению с серией «Фон» для частот 125 Гц, 250 Гц ( $p=0,166$ ,  $p=0,143$ , рисунок 17), однако, достоверных различий между межауральными показателями тональных порогов слуха в сериях «Фон» и «Аргон+Гелий» во всем анализируемом частотном диапазоне выявлено не было.

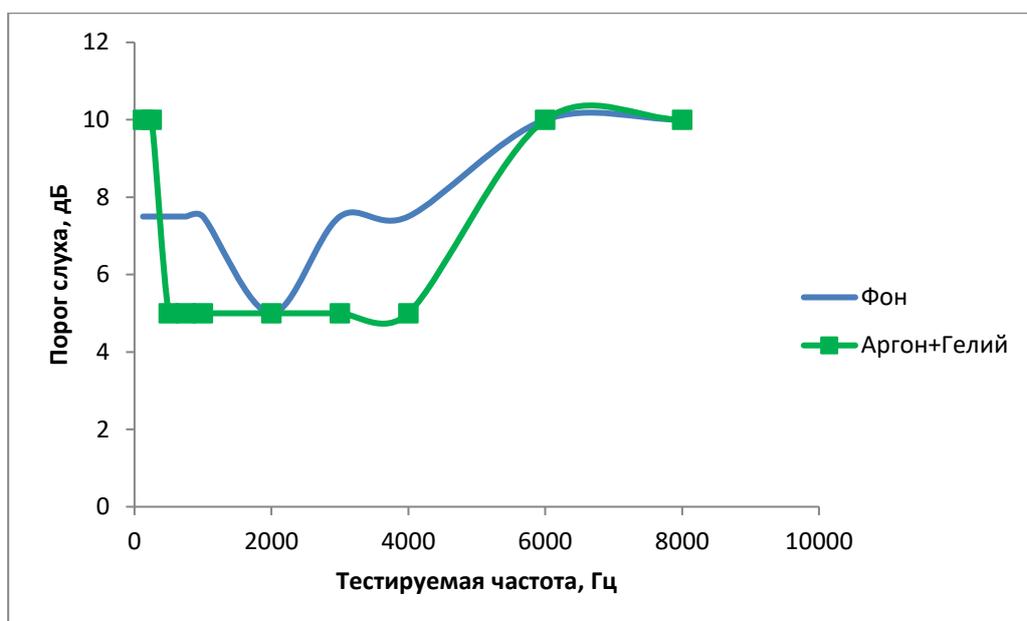


Рисунок 17. Динамика межауральных значений тональных порогов слуха в сериях «Фон», «Аргон+Гелий», дБ

### 3.3.2 Динамика показателей ЗВОАЭ

Межауральные значения соотношения «сигнал/шум» в серии исследований «Аргон+Гелий» представлены в таблице 14.

Таблица 14. Межауральные значения соотношения «сигнал/шум» ЗВОАЭ (дБ) в сериях исследований «Фон», «Аргон+Гелий», Me (IQR), n=10

Соотношение «сигнал/шум» ЗВОАЭ (дБ) / Серия исследования	1000 Гц	2000 Гц	3000 Гц	4000 Гц
«Фон»	7,6 (6,2–13,0)	12,5 (10,0–16,5)	6,4 (6,0–9,4)	3,1 (-0,9–5,3)
«Аргон+Гелий»	7,6 (6,6–10,5)	11,5 (9,1–13)	6,3(6,1–7,4)	3,2 (0,3–5,9)

При сравнении межауральных значений соотношения «сигнал/шум» (дБ) в сериях «Фон» и «Аргон+Гелий» в частотном диапазоне 1000–4000 Гц достоверных различий не было обнаружено (рисунок 18).

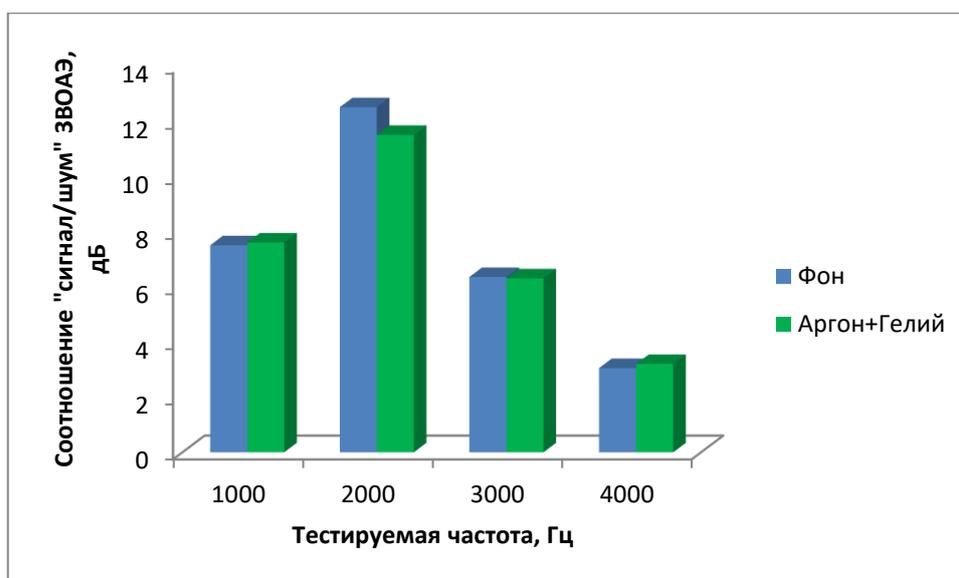
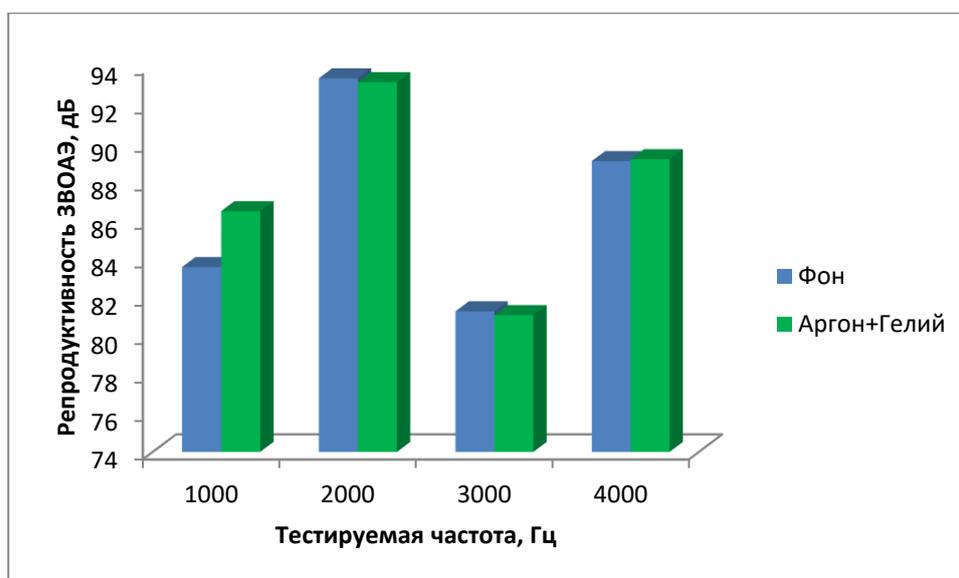


Рисунок 18. Динамика межaurальных значений соотношения «сигнал/шум» ЗВОАЭ (дБ) в частотном диапазоне 1000–4000 Гц в сериях исследования «Фон», «Аргон»

При оценке динамики межaurальных значений показателя репродуктивности ЗВОАЭ в диапазоне частот 1000–4000 Гц в сериях «Фон» и «Аргон+Гелий» также не было выявлено достоверных различий (таблица 15, рисунок 19).

Таблица 15. Межауральные значения показателя репродуктивности ЗВОАЭ (дБ) в сериях «Фон», «Аргон+Гелий»,  $Me$  (IQR),  $n=10$

Репродуктивность ЗВОАЭ (%) / Серия исследования	1000 Гц	2000 Гц	3000 Гц	4000 Гц
«Фон»	83,6 (80,5–93,5)	93,4 (81,9–98,9)	81,3 (80,1–89,9)	89,1 (87,5–91,9)
«Аргон+Гелий»	86,5(82,8–91,9)	93,2(89,1–95,5)	81,1(80,4–84,7)	89,2(85,5–91,1)



*Рисунок 19. Динамика межауральных значений показателя репродуктивности ЗВОАЭ (дБ) в частотном диапазоне 1000–4000 Гц в сериях исследования «Фон», «Аргон+Гелий»*

Таким образом, применение метода дыхания КАрГГС путем прекондиционирования перед воздействием экспериментального шума позволяло сохранить показатели соотношения «сигнал/шум» и репродуктивности ЗВОАЭ на уровне фоновых значений во всем анализируемом частотном диапазоне.

### 3.3.3 Динамика показателей ПИОАЭ

При анализе межауральных значений показателя «сигнал/шум» ПИОАЭ (таблица 16) была обнаружена тенденция к снижению указанного показателя на частоте 2222 Гц в серии «Аргон+Гелий» по сравнению с аналогичным показателем в серии «Шум», однако, статистически достоверных различий выявлено не было ( $p=0,737$ , рисунок 20).

Таблица 16. Значения соотношения «сигнал/шум» ПИОАЭ на частотах 556-4444 Гц в сериях исследования «Фон», «Аргон+Гелий», Me (IQR), n=10

Соотношение «сигнал/шум» ПИОАЭ (дБ)/ Серия исследования	556 Гц	684 Гц	988 Гц	1481 Гц	2222 Гц	2963 Гц	4444 Гц
«Фон»	4,6 (4,2–11,5)	4,5 (-0,5–10,4)	6,9 (4,5–14,5)	12,75 (7,4–16,2)	13,3 (6,8–11,1)	13 (6,2–16,7)	16,9 (11,5–20,0)
«Аргон+Гелий»	4,5 (2,6–5,7)	4,7 (4,3–9,4)	5,3 (4,6–11,5)	11,4 (5,2–15,0)	9,1 (4,9–15,5)	12,6 (7,7–16,9)	16,1 (12,7–19,1)

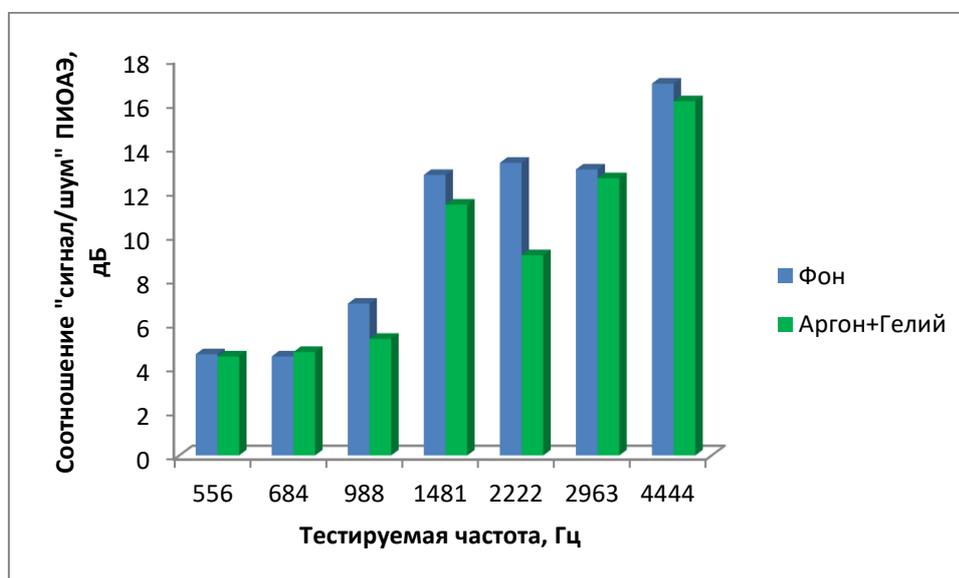


Рисунок 20. Динамика межауральных значений показателя соотношения «сигнал/шум» ПИОАЭ (дБ) в частотном диапазоне 1000–4000 Гц в сериях исследования «Фон», «Аргон+Гелий»

Анализ динамики межауральных значений соотношения «сигнал/шум» ПИОАЭ в частотном диапазоне 556-4444 Гц не выявил достоверных различий между сериями «Фон» и «Аргон+Гелий».

### 3.3.4 Динамика показателей КСВП

Межауральные значения латентных периодов пиков КСВП (мс) представлены в таблице 17.

Таблица 17. Межауральные значения латентных периодов пиков КСВП (мс) в сериях исследования «Фон», «Аргон+Гелий», Me (IQR), n=10

Серия исследования	«Фон»	«Аргон+Гелий»
ЛП I	1,75 (1,5–2,1)	1,55 (1,4–1,7)
ЛП II	3,04 (2,9–3,5)	3,16 (2,78–3,35)
ЛП III	4,04 (3,7–4,2)	3,81(3,7–4,29)
ЛП IV	5,01 (4,6–5,5)	5,1(4,99–5,17)
ЛП V	5,92 (5,7–6,1)	5,78 (5,6–5,9)

Статистически значимых изменений продолжительности латентных периодов I-V пиков КСВП в серии «Аргон+Гелий» по сравнению с серией «Фон» обнаружено не было (рисунок 21).

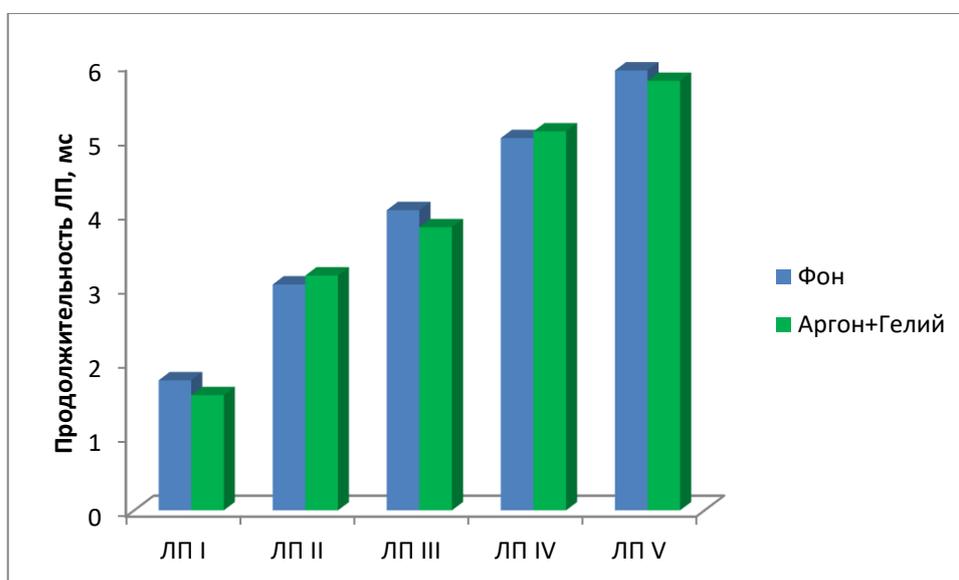


Рисунок 21. Динамика продолжительности ЛП I-V пиков КСВП в сериях «Фон» и «Аргон+Гелий» (n=10)

### 3.4 Динамика аудиологических показателей в I-IV экспериментальных сериях

#### 3.4.1 Динамика показателей тональной пороговой аудиометрии

Статистический анализ межауральных значений тональных порогов слуха в 4х экспериментальных сериях выявил достоверные изменения в частотном диапазоне 4000 – 8000 Гц.

В серии «Аргон» тональные пороги слуха (дБ) были достоверно ниже, чем в серии «Плацебо» для частот 6000 и 8000 Гц (p=0,001; p=0,003 соответственно, рисунок 22).

В серии «Аргон+Гелий» достоверное снижение порогов слуха (дБ) по сравнению с серией «Плацебо» отмечалось для частот 4000, 6000 и 8000 Гц ( $p=0,006$ ;  $p=0,001$ ;  $p=0,001$  соответственно, рисунок 22).

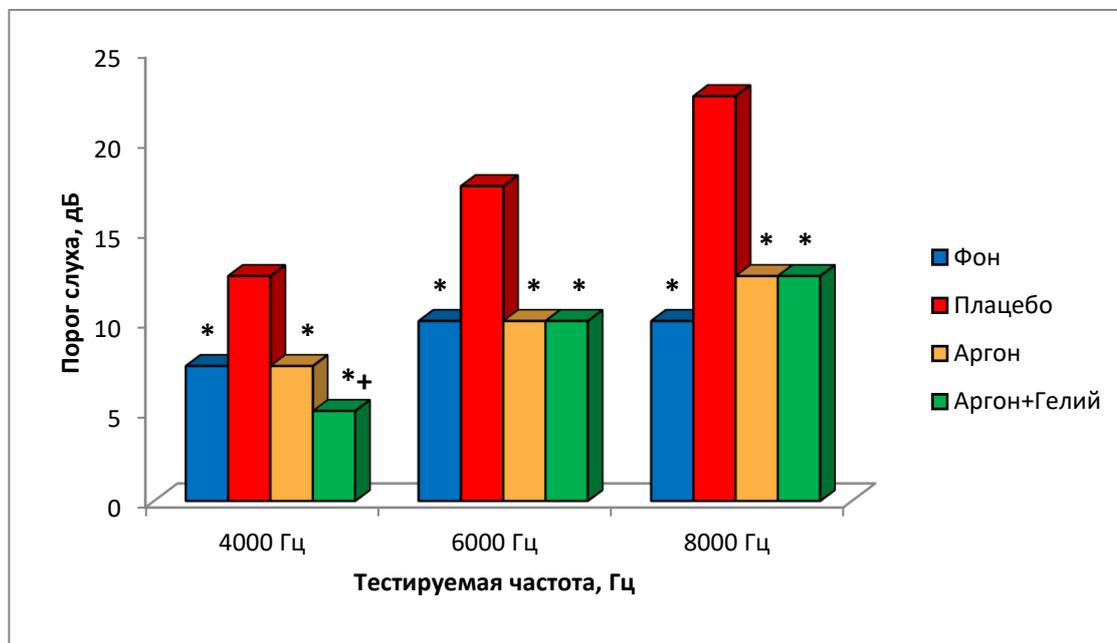


Рисунок 22. Динамика межауральных значений тональных порогов слуха (дБ) на частотах 4000, 6000, 8000 Гц ( $n=10$ )

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с серией «Плацебо»;

+ -  $p < 0,05$  по сравнению с серией «Аргон»

Попарное сравнение межауральных значений тональных порогов слуха добровольцев в сериях «Аргон» и «Аргон+Гелий» выявило достоверные различия на частоте 4000 Гц: анализируемые показатели в серии «Аргон» достоверно превышали аналогичные показатели в серии «Аргон+Гелий» ( $p=0,008$ ).

Таким образом, при общей однонаправленной тенденции к снижению пороговой чувствительности органа слуха в сериях с применением газовых смесей с содержанием инертных газов по сравнению с серией «Плацебо», данные регистрации тональной пороговой аудиометрии позволяют сделать вывод о большей отопротективной эффективности КАрГГС (рисунок 22).

Анализ данных динамики тональной пороговой аудиометрии демонстрирует достоверную отопротективную эффективность метода дыхания

газовыми смесями с содержанием инертных газов аргона и гелия, применяемого путем прекондиционирования.

Полученные данные свидетельствуют о более выраженной отопротективной эффективности КАрГГС по сравнению с КАрГС.

### 3.4.2 Динамика показателей ЗВОАЭ

Статистически значимые изменения межауральных значений показателя «сигнал/шум» ЗВОАЭ были обнаружены на частоте 4000 Гц.

В сериях «Аргон» и «Аргон+Гелий» величины межауральных значений соотношения «сигнал/шум» ЗВОАЭ (дБ) на частоте 4000 Гц достоверно превышали ( $p=0,0006$  и  $p=0,0002$  соответственно,  $n=10$ ) значения данного показателя в серии «Плацебо» у всех добровольцев (рисунок 23).

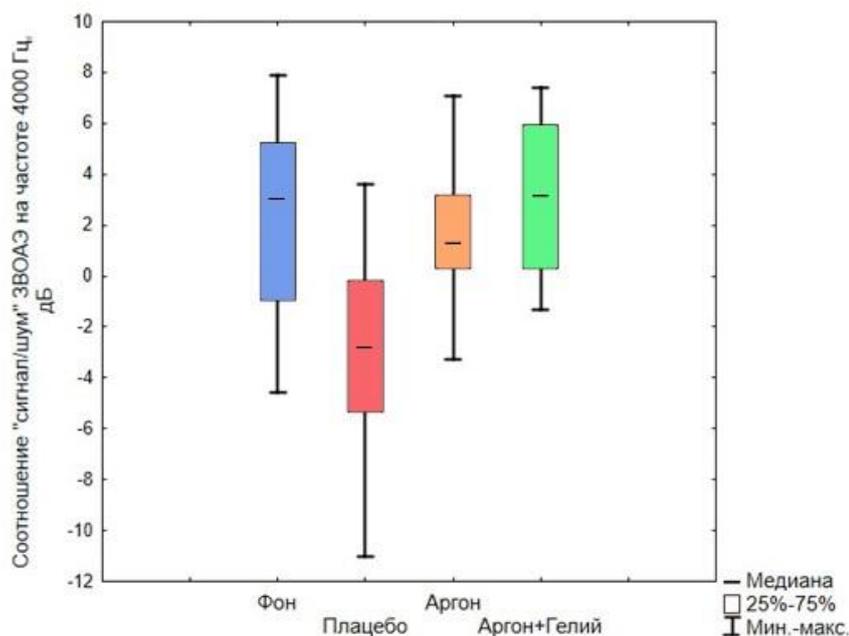


Рисунок 23. Динамика межауральных значений соотношения «сигнал/шум» ЗВОАЭ (дБ) на частоте 4000 Гц

Показатели соотношения «сигнал/шум» в серии «Аргон+Гелий» достоверно превышали аналогичные показатели в серии «Аргон» ( $p=0,047$ ), что свидетельствует о большей отопротективной эффективности КАрГГС по сравнению с КАрГС.

При анализе динамики межауральных значений показателя репродуктивности ЗВОАЭ достоверные различия между сериями были также выявлены на частоте 4000 Гц.

В сериях «Аргон» и «Аргон+Гелий» межауральные значения показателя репродуктивности ЗВОАЭ (%) на частоте 4000 Гц достоверно превышали значения аналогичного показателя в серии «Плацебо» ( $p=0,0001$ ,  $n=10$ ; рисунок 24).

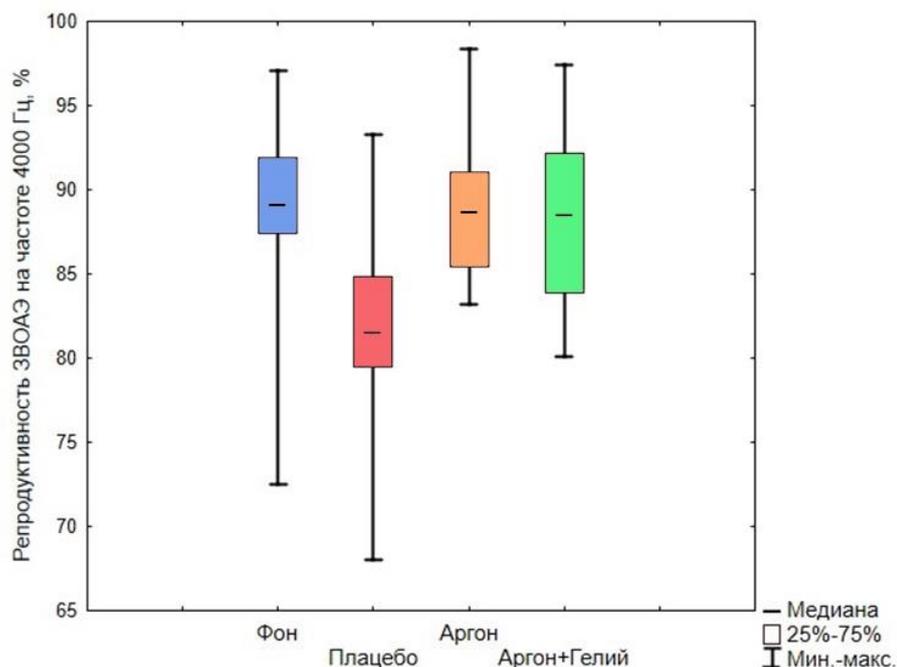


Рисунок 24. Динамика межауральных значений показателя репродуктивности ЗВОАЭ (дБ) на частоте 4000 Гц

Достоверных различий между показателями серий «Аргон» и «Аргон+Гелий» обнаружено не было (рисунок 24).

Анализ динамики показателей ЗВОАЭ демонстрирует достоверный отопротективный эффект применения метода ингаляций КАрГС и КАрГГС, применяемого путем прекондиционирования перед воздействием белого шума интенсивностью 85 дБА и продолжительностью 2 часа у всех добровольцев.

Данные регистрации показателя «сигнал/шум» ЗВОАЭ на частоте 4000 Гц свидетельствуют в пользу большей эффективности КАрГГС по сравнению с КАрГС в качестве средства шумовой отопротекции.

### 3.4.3 Динамика показателей ПИОАЭ

Статистический анализ динамики межауральных значений соотношения «сигнал/шум» ПИОАЭ (дБ) в частотном диапазоне 556-4444 Гц выявил достоверные изменения на частотах 2963 Гц, 4444 Гц.

Показатели соотношения «сигнал/шум» ПИОАЭ (дБ) в серии «Аргон» достоверно превышали показатели соотношения «сигнал/шум» в серии «Плацебо» на частотах 2963 Гц, 4444 Гц ( $p=0,043$ ,  $p=0,0002$ , соответственно; рисунки 25, 26).

В серии «Аргон+Гелий» показатели соотношения «сигнал/шум» также достоверно превышали показатели соотношения «сигнал/шум» в серии «Плацебо» на частотах 2963 Гц и 4444 Гц ( $p=0,002$ ,  $p=0,00009$  соответственно; рисунки 25, 26).

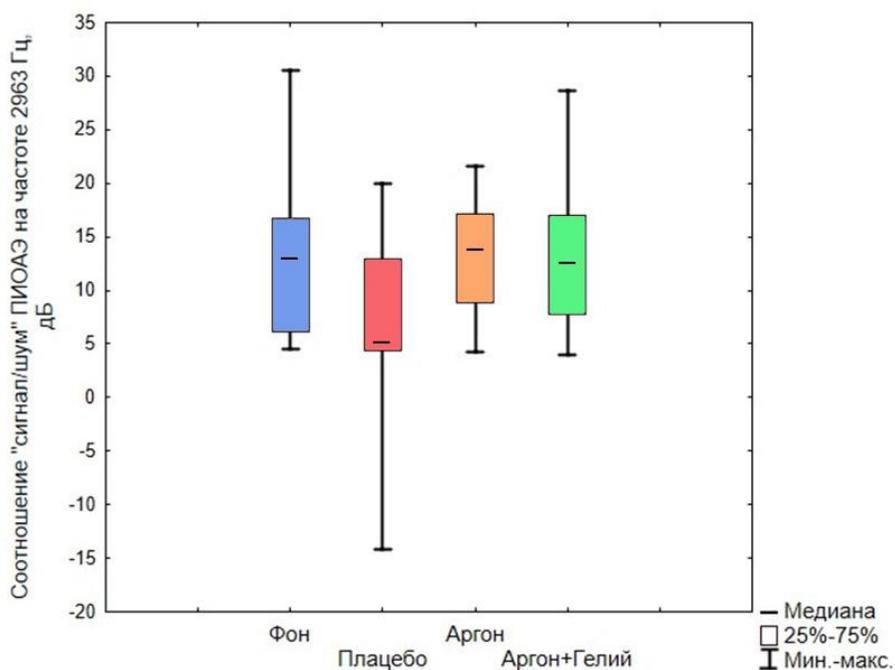


Рисунок 25. Динамика соотношения «сигнал/шум» ПИОАЭ в экспериментальных сериях на частоте 2963 Гц,  $n=10$

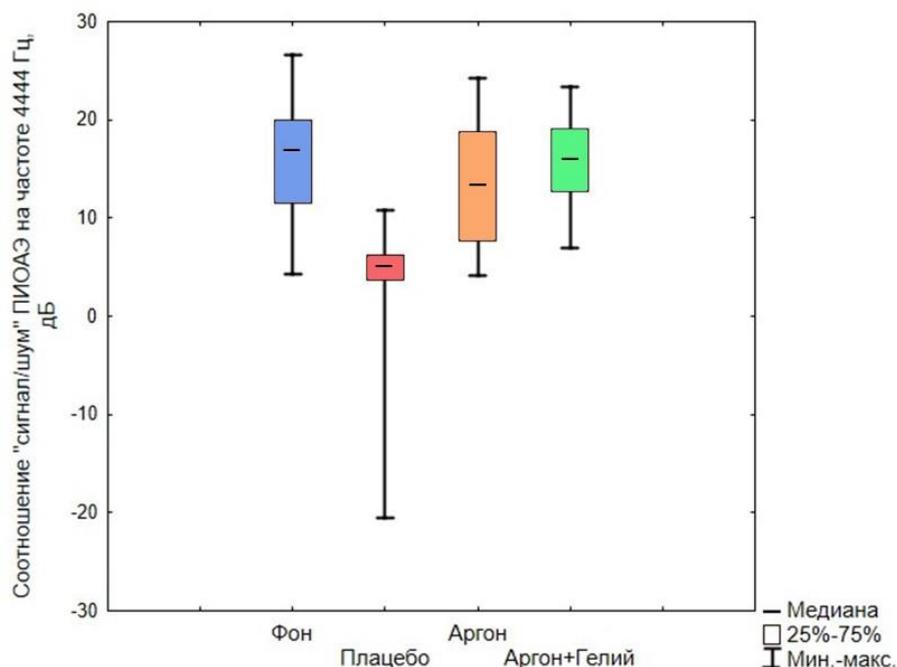


Рисунок 26. Динамика соотношения «сигнал/шум» ПИОАЭ в экспериментальных сериях на частоте 4444 Гц,  $n=10$

Достоверные различия между показателями соотношения «сигнал/шум» ПИОАЭ в сериях «Аргон» и «Аргон+Гелий» были обнаружены для частоты 4444 Гц. Анализируемые показатели в серии «Аргон+Гелий» были достоверно выше аналогичных показателей в серии «Аргон» ( $p=0,036$ , таблица 19)

Таким образом, попарное сравнение показателей соотношения «сигнал/шум» ПИОАЭ (дБ) в сериях «Плацебо», «Аргон» и «Аргон+Гелий» демонстрирует достоверный отопротективный эффект использования метода ингаляций смесями кислорода и инертных газов аргона и гелия, предъявляемого перед воздействием шума путем прекондиционирования.

Результаты анализа динамики показателя «сигнал/шум» ПИОАЭ на частоте 4444 Гц позволяют сделать вывод о большей отопротективной эффективности КАРГГС по сравнению с КАРГС.

### 3.4.4 Динамика показателей КСВП

Статистически достоверные изменения были зафиксированы при сравнительном анализе межауральных показателей латентных периодов I и V пиков КСВП. Анализ динамики межауральных показателей латентных периодов II, III, IV пиков КСВП не выявил достоверных однонаправленных изменений.

В серии «Аргон» наблюдалось достоверное уменьшение латентных периодов I и V пиков КСВП ( $p=0,0002$ ,  $p=0,0001$  соответственно) по сравнению с серией «Плацебо» (рисунки 27, 28).

В серии «Аргон+Гелий» также наблюдалась достоверная положительная динамика продолжительности латентных периодов анализируемых показателей КСВП ( $p=0,00009$  для I и V пиков КСВП, рисунки 27, 28).

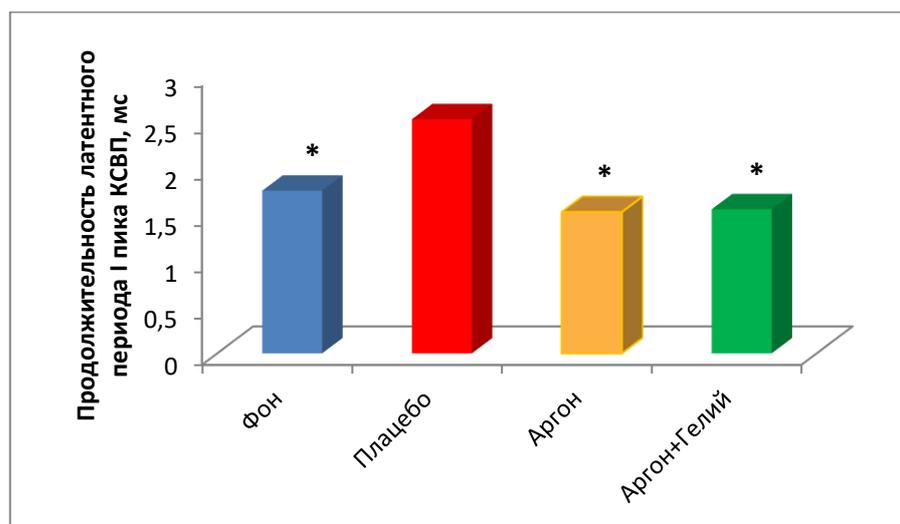


Рисунок 27. Динамика межауральных значений латентных периодов I пика КСВП в экспериментальных сериях (мс;  $n=10$ );

Примечание: \*-  $p<0,05$  по сравнению с серией «Плацебо»

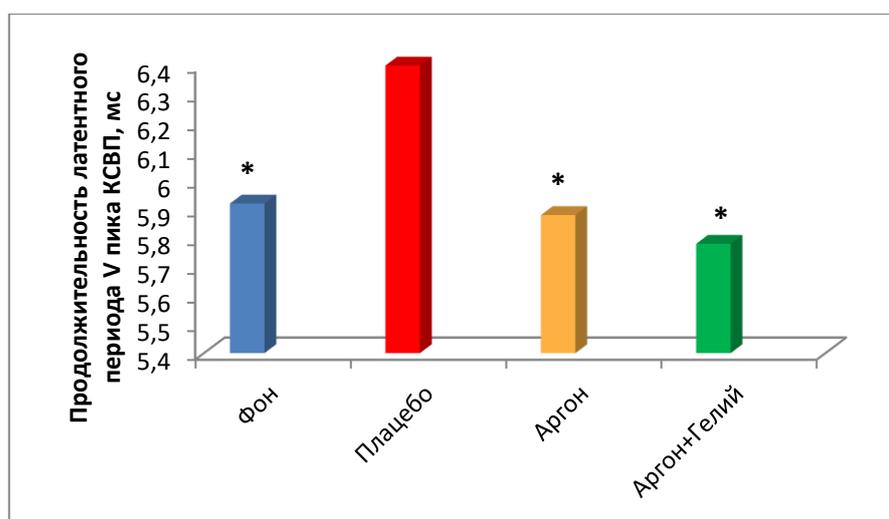


Рисунок 28. Динамика межауральных значений латентных периодов V пика КСВП в экспериментальных сериях (мс;  $n=10$ );

Примечание: \*-  $p<0,05$  по сравнению с серией «Плацебо»

Сравнительный анализ межауральных значений показателей латентных периодов I и V пиков КСВП в сериях «Аргон» и «Аргон+Гелий» не выявил достоверных различий.

Динамика временных параметров (латентных периодов) I и V пиков КСВП (мс) свидетельствует об отопротективной эффективности использования метода дыхания КАрГС и КАрГГС, предъявляемого перед воздействием шума указанных параметров.

Достоверных различий между эффективностью применяемых газовых смесей по данным КСВП обнаружено не было.

## ГЛАВА 4

### Исследование акустических когнитивных вызванных потенциалов (АКВП) у добровольцев при использовании метода ингаляций газовыми смесями с содержанием инертных газов аргона и гелия, предъявляемого путем прекондиционирования

#### 4.1 Динамика показателей АКВП в серии исследований «Плацебо»

Медианные значения показателей латентных периодов пика P3 и межпикового интервала N2-P3 АКВП у 10 добровольцев до и после воздействия шума представлены в таблице 18.

Таблица 18. Показатели латентности пика P3 и межпикового интервала N2-P3 в сериях «Фон» и «Плацебо», мс (Me (IQR); n=10)

Показатели АКВП	Серия «Фон»	Серия «Плацебо»	p
Латентность межпикового интервала N2-P3	141,5 (128,3–161,4)	168,01 (161,4–175,9)	0,013
Латентность пика P3	342,04 (328,1–366,4)	369,2 (359,8–378,4)	0,017

Статистический анализ динамики временных параметров АКВП после экспозиции экспериментального шума обнаружил достоверное ( $p < 0,05$ ) удлинение латентных периодов межпикового интервала N2-P3 и пика P3 у всех добровольцев (рисунки 29, 30).

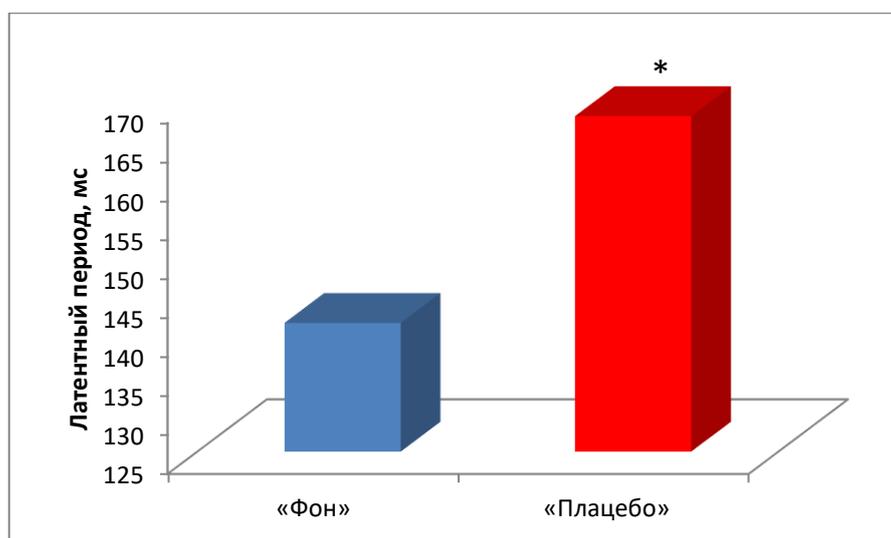


Рисунок 29. Динамика латентных периодов межпикового интервала N2-P3 АКВП в экспериментальных сериях «Фон» и «Плацебо» (мс; n=10);  
Примечание: \*-  $p < 0,05$  по сравнению с серией «Фон»

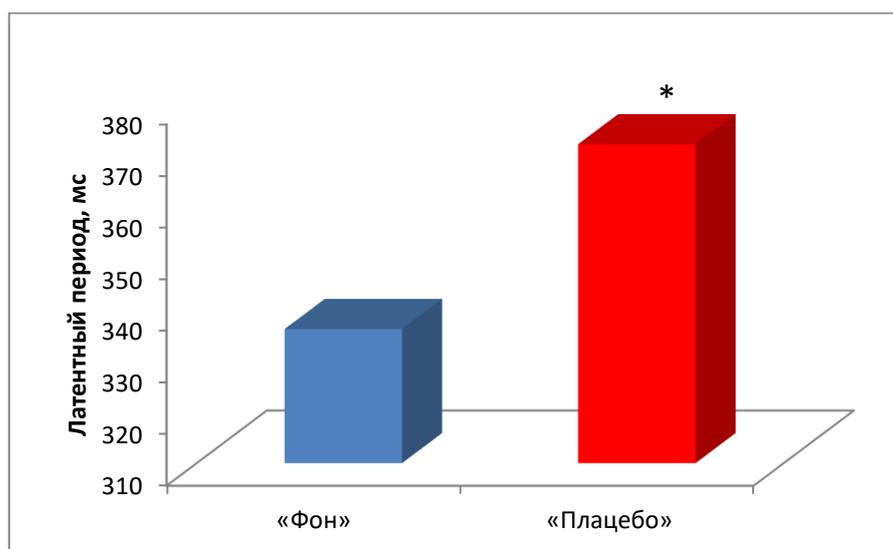


Рисунок 30. Динамика латентных периодов пика P3 АКВП в экспериментальных сериях «Фон» и «Плацебо» (мс; n=10);  
Примечание: \*-  $p < 0,05$  по сравнению с серией «Фон»

Полученные данные демонстрируют о достоверном ( $p < 0,05$ ) снижении скорости протекания когнитивных процессов у 10 добровольцев после экспозиции экспериментального белого шума (2ч, 85 дБА) в серии исследований «Плацебо».

#### 4.2 Динамика показателей АКВП в серии исследований «Аргон»

При анализе динамики межпикового интервала N2-P3 АКВП в серии «Аргон» не было выявлено достоверных различий по сравнению с аналогичными показателями в серии «Фон» (таблица 19).

*Таблица 19. Показатели латентности пика P3 и межпикового интервала N2-P3 в сериях «Фон» и «Аргон», мс (Me (IQR); n=10)*

Показатели АКВП	Серия «Фон»	Серия «Аргон»	p
Латентность межпикового интервала N2-P3	141,5 (128,3–161,4)	144,8 (161,4–175,9)	0,202
Латентность пика P3	342,04 (328,1–366,4)	353,2 (359,8–378,4)	0,021*

В то же время, в серии «Аргон» отмечалось достоверное увеличение продолжительности латентного периода пика P3 по сравнению с серией «Фон» (p=0,021; таблица 18).

#### 4.3 Динамика показателей АКВП в серии исследований «Аргон+Гелий»

При анализе динамики межпикового интервала N2-P3 и пика P3 АКВП в серии с применением КАрГГС «Аргон+Гелий» не было выявлено достоверных различий по сравнению с аналогичными показателями в серии «Фон» (таблица 20).

*Таблица 20. Показатели латентности пика P3 и межпикового интервала N2-P3 в сериях «Фон» и «Аргон+Гелий», мс (Me (IQR); n=10)*

Показатель АКВП	Серия «Фон»	Серия «Аргон+Гелий»	p
Латентность межпикового интервала N2-P3	141,5 (128,3–161,4)	130,1 (116,4–136,7)	0,139
Латентность пика P3	342,04 (328,1–366,4)	344,6 (322,9–358,1)	0,138

#### 4.4 Динамика временных показателей АКВП в I-IV экспериментальных сериях

При сравнении показателей в сериях «Аргон» и «Плацебо» отмечалась тенденция к укорочению латентного периода межпикового интервала N2-P3 после применения КАРГС ( $p=0,074$ , рисунок 31). Выявлено достоверное уменьшение латентности пика P3 после применения КАРГС по сравнению с плацебо ( $p=0,036$ , рисунок 32).

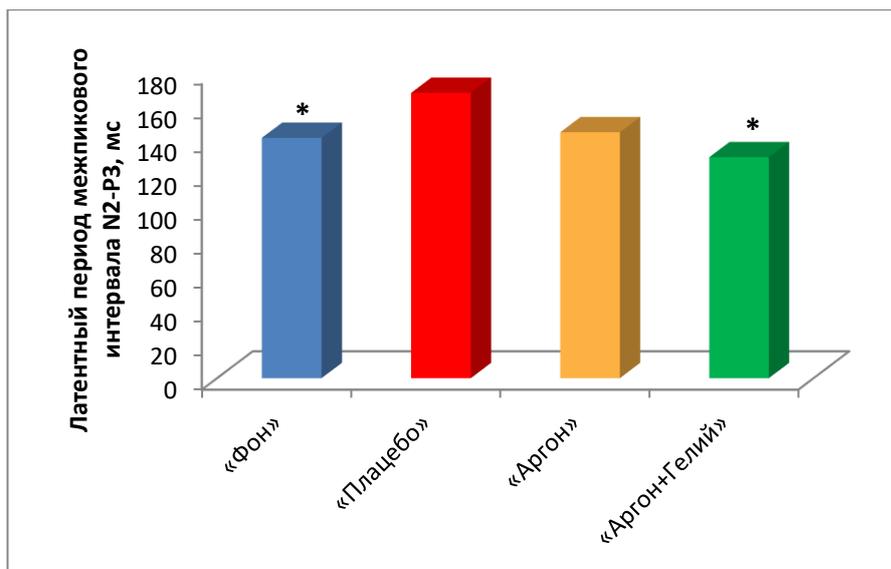


Рисунок 31. Динамика латентных периодов межпикового интервала N2-P3 АКВП в экспериментальных сериях (мс;  $n=10$ );  
Примечание: \*-  $p<0,05$  по сравнению с серией «Плацебо»

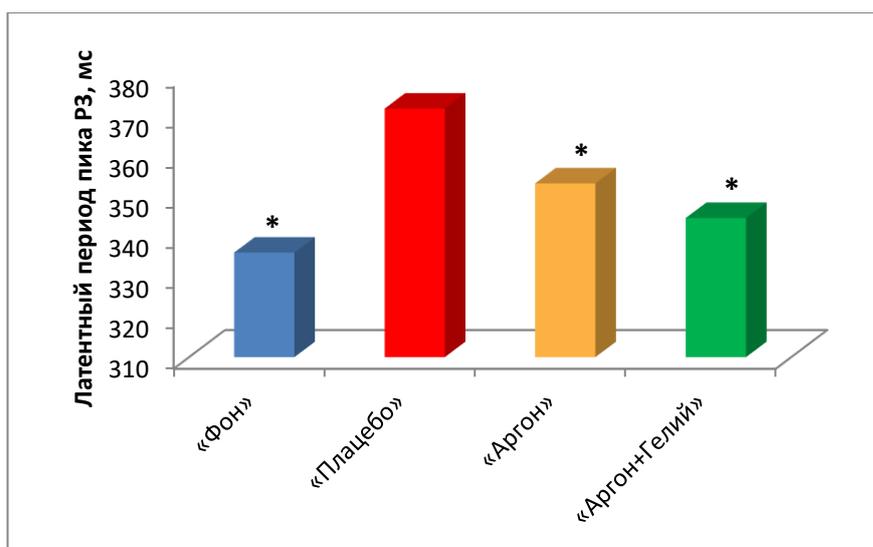


Рисунок 32. Динамика латентных периодов пика P3 АКВП в экспериментальных сериях (мс;  $n=10$ );  
Примечание: \*-  $p<0,05$  по сравнению с серией «Плацебо»

В серии «Аргон+Гелий» отмечалось достоверное уменьшение как показателя латентности межпикового интервала N2-P3, так и пика P3 по сравнению с аналогичными показателями в серии «Плацебо» ( $p=0,005$ ;  $p=0,01$  соответственно; рисунки 31, 32).

При попарном сравнении анализируемых показателей АКВП в сериях «Аргон» и «Аргон+Гелий» было выявлено достоверное укорочение латентного периода пика P3 в серии с применением КАрГГС ( $p=0,049$ ). Достоверных различий между продолжительностью латентных периодов межпикового интервала N2-P3 в сериях с применением нейропротекторных газовых смесей обнаружено не было ( $p=0,114$ ).

Таким образом, динамика анализируемых показателей АКВП демонстрирует достижение достоверного нейропротекторного эффекта при проведении добровольцам ингаляций КАрГС и КАрГГС, предъявляемых путём прекондиционирования.

Полученные данные позволяют сделать вывод о большей эффективности ингаляций КАрГГС, содержащей комбинацию газов аргона и гелия, по сравнению с ингаляциями КАрГС, о чем свидетельствует достоверное укорочение латентного периода пика P3 в серии «Аргон+Гелий» по сравнению с аналогичным показателем в серии «Аргон».

## ГЛАВА 5

### Исследование функционального состояния слуховой системы добровольцев, работающих в условиях постоянного воздействия повышенного шума, при использовании метода ингаляций газовой смесью с содержанием инертных газов аргона и гелия

#### 5.1 Динамика аудиологических показателей в сериях исследований «Фон», «Шум», «После шума»

##### 5.1.1 Динамика показателей тональной пороговой аудиометрии

Фоновые показатели тональных порогов слуха (дБ), зарегистрированные у добровольцев контрольной и экспериментальной групп перед началом рабочей смены, находились в пределах нормативных значений у всех добровольцев (в соответствии со стандартом ISO 7029:2017, таблицы 21, 22).

Таблица 21. Межауральные значения тональных порогов слуха (дБ) в сериях исследования «Фон», «Шум», «После шума» у добровольцев контрольной группы;  $Me (IQR)$ ,  $n=8$

Тестируемая частота, Гц/ Порог слуха	125	250	500	750	1000	2000	3000	4000	6000	8000
«Фон»	12,5 (10–12,5)	10 (5–10)	10 (7,5–10)	10 (5–10)	7,5 (5–10)	7,5 (5–10)	10 (5–12,5)	10 (5–10)	10 (7,5–12,5)	10 (10–10)
«Шум»	15 (10–20)	10 (10–15)	10 (7,5–15)	15 (7,5–15)	10 (10–10)	10 (7,5–12,5)	15 (7,5–15)	25 (20–30)*	25 (20–30)*	27,5 (25–30)*
«После шума»	10 (10–12,5)	10 (5–10)	10 (7,5–10)	12,5 (5–12,5)	10 (5–10)	10 (5–10)	10 (7,5–12,5)	7,5 (5–10)	12,5 (5–15)	12,5 (7,5–10)

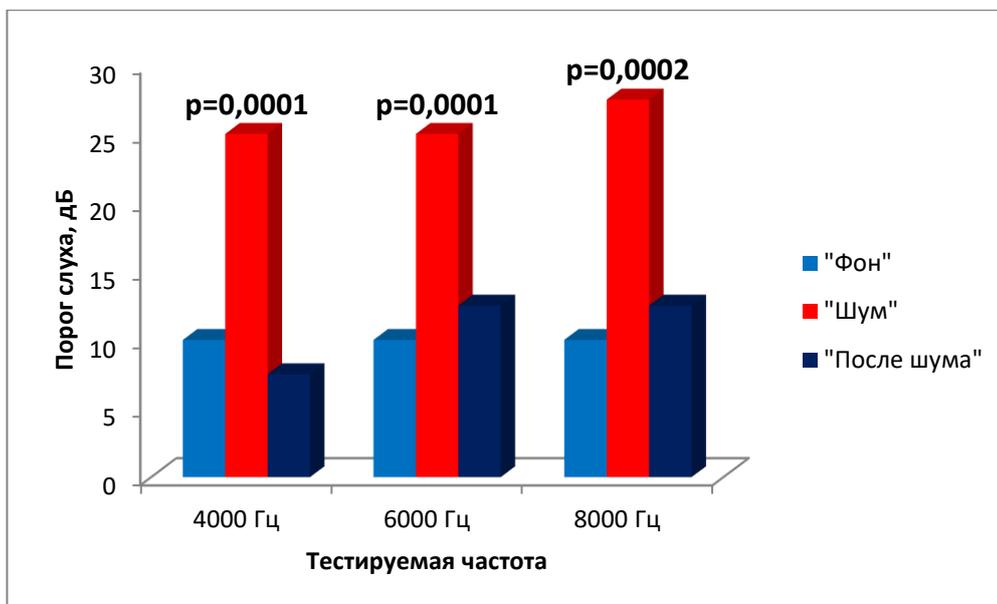
Примечание: \*-  $p < 0,05$  по сравнению с серией «Фон»

Таблица 22. Межауральные значения тональных порогов слуха (дБ) в сериях исследования «Фон», «Шум», «После шума» у добровольцев экспериментальной группы; Me (IQR), n=8

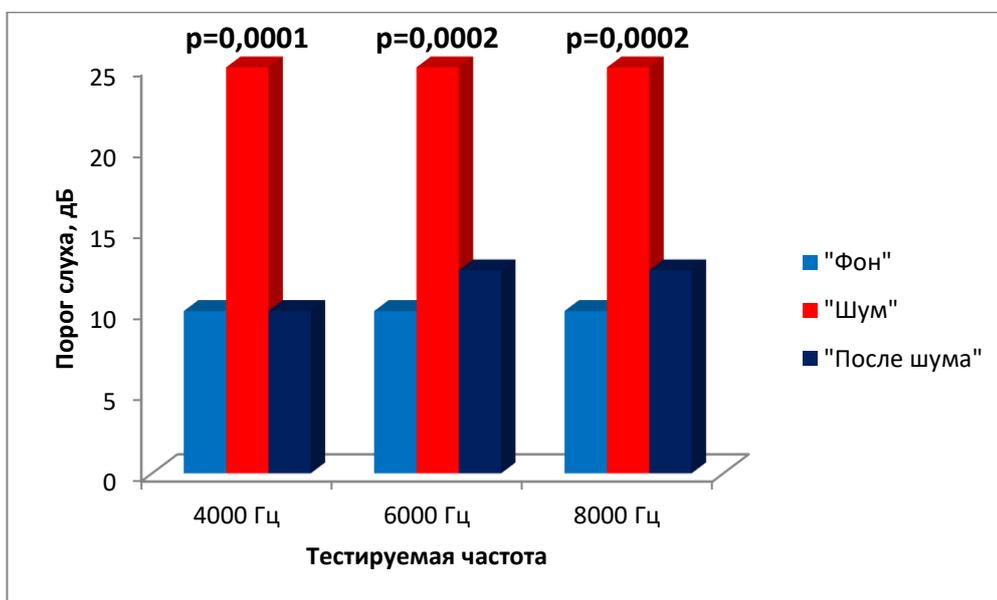
Тестируемая частота, Гц/ Порог слуха	125	250	500	750	1000	2000	3000	4000	6000	8000
«Фон»	10 (10–12,5)	10 (5–10)	7,5 (5–10)	7,5 (5–10)	7,5 (5–10)	7,5 (5–10)	10 (5–12,5)	10 (5–10)	10 (7,5–12,5)	10 (10–10)
«Шум»	12,5 (10–15)	15 (10–15)	12,5 (10–15)	15 (10–15)	12,5 (10–15)	12,5 (10–12,5)	15 (7,5–15)	25 (20–30)*	25 (20–30)*	25 (25–30)*
«После шума»	10 (10–12,5)	10 (7,5–10)	10 (7,5–10)	12,5 (7,5–12,5)	10 (5–10)	10 (5–10)	10 (7,5–12,5)	10 (7,5–10)	12,5 (5–15)	12,5 (7,5–10)

Примечание: \*-  $p < 0,05$  по сравнению с серией «Фон»

При анализе показателей тональной пороговой аудиометрии в серии исследований «Шум» (непосредственно после окончания рабочей смены) отмечалось повышение межауральных значений тональных порогов слуха во всем анализируемом частотном диапазоне по сравнению с фоновыми значениями у добровольцев контрольной и экспериментальной групп. Достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение порогов слуха отмечалось для частот 4, 6, 8 кГц ( $p = 0,0001$ ;  $p = 0,0001$ ;  $p = 0,0002$  соответственно у добровольцев контрольной группы;  $p = 0,0001$ ;  $p = 0,0002$ ;  $p = 0,0002$  соответственно у добровольцев экспериментальной группы; рисунок 33 а), б)).



а)



б)

*Рисунок 33. Динамика межауральных показателей тональной пороговой аудиометрии в частотном диапазоне 4000-8000 Гц в сериях «Фон», «Шум», «После шума» а) – у добровольцев контрольной группы, б) – у добровольцев экспериментальной группы*

При контрольном обследовании через 12 часов после рабочей смены (серия «После шума») у добровольцев обеих групп пороги слуха восстанавливались до фоновых значений, что свидетельствует о временном характере сдвигов порогов слуха у всех добровольцев (Рисунок 33 а), б)).

### 5.1.2 Динамика показателей ЗВОАЭ

Статистической обработке были подвергнуты показатели межауральных значений соотношения «сигнал/шум» (дБ) и репродуктивности (%) ЗВОАЭ в диапазоне частот 1–5 кГц.

Для частоты 5000 Гц репрезентативных значений получено не было, в связи с чем статистический анализ данных не проводился.

Межауральные значения соотношения «сигнал/шум» ЗВОАЭ у добровольцев контрольной и экспериментальной групп представлены в таблицах 23, 24.

Межауральные значения соотношения «сигнал/шум» ЗВОАЭ на частоте 4000 Гц достоверно уменьшались в серии «Шум» у всех добровольцев по сравнению с фоновыми значениями ( $p=0,0001$  у добровольцев контрольной группы,  $n=8$ ;  $p=0,0002$  у добровольцев экспериментальной группы,  $n=8$ ).

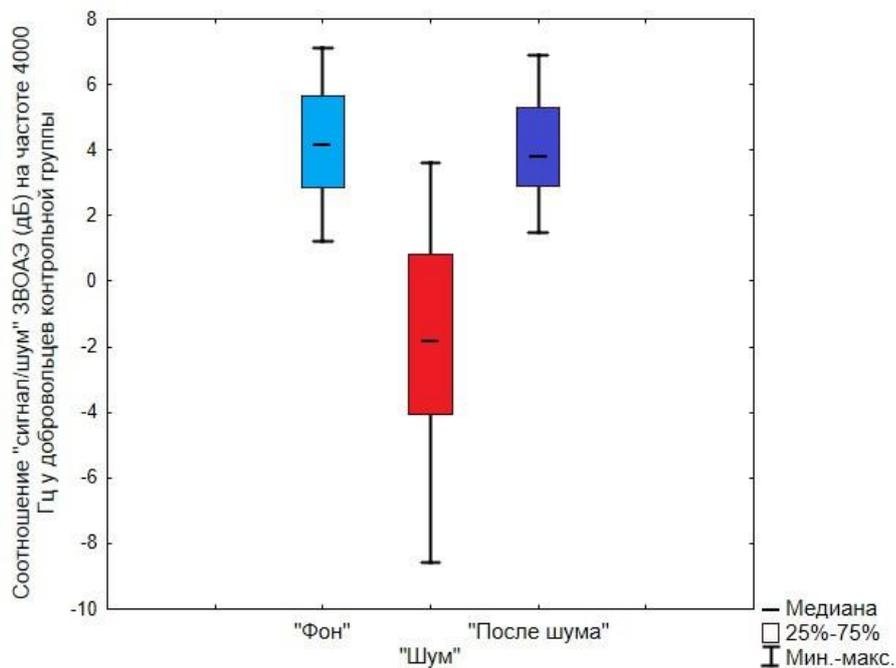
Таблица 23. Межауральные значения соотношения «сигнал/шум» в сериях «Фон», «Шум», «После шума» у добровольцев контрольной группы; *Me (IQR)*,  $n=8$

Серия исследования/частота	1000 Гц	2000 Гц	3000 Гц	4000 Гц
«Фон»	8,2 (7,1–12,3)	11,7 (8,8–14,1)	7,3 (6,0–10,3)	4,2 (2,9–5,7)
«Шум»	7,9 (5,9–9,8)	9,4 (6,3–11,8)	6,6 (4,3–9,5)	-2,1* (-4,1–0,8)
«После шума»	7,7 (6,1–11,1)	10,1 (7,5–13,5)	8,0 (6,4–11,2)	3,9 (2,9–5,3)

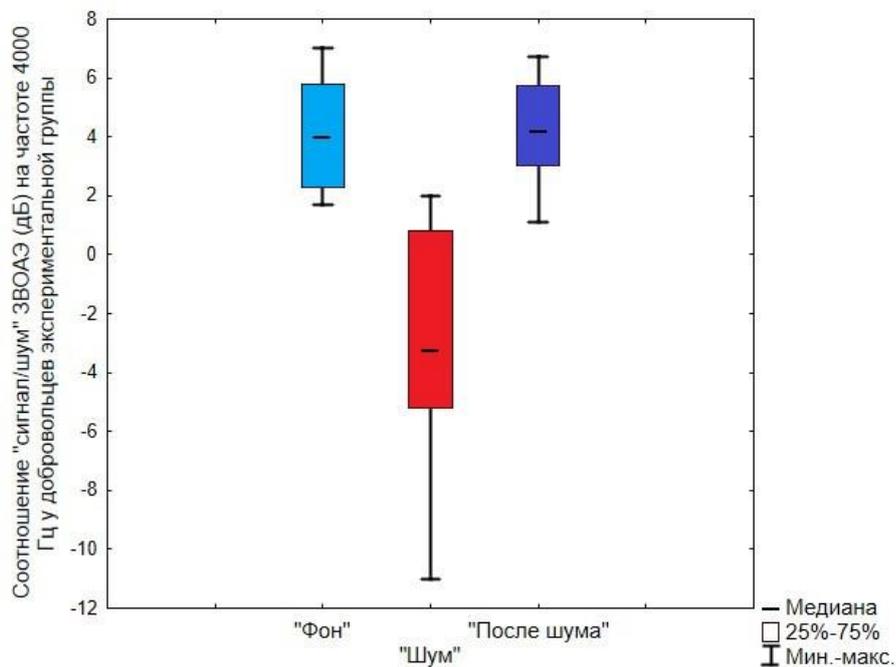
Таблица 24. Межауральные значения соотношения «сигнал/шум» в сериях «Фон», «Шум», «После шума» у добровольцев экспериментальной группы; *Me (IQR)*,  $n=8$

Серия исследования/частота	1000 Гц	2000 Гц	3000 Гц	4000 Гц
«Фон»	8,8 (8,2–13,1)	12,2 (7,9–13,8)	7,7 (6,2–9,9)	4 (2,3–5,8)
«Шум»	7,5 (5,8–10,1)	9,8 (6,9–12,1)	5,9 (4,1–8,8)	-3,3* (-5,2–0,7)
«После шума»	8,1 (5,9–12,3)	11,8 (7,7–12,4)	7,1 (5,9–10,4)	4,2 (3,1–5,8)

Спустя 12 ч после рабочей смены (серия исследований «После шума») показатели межауральных значений соотношения «сигнал/шум» возвращались к фоновым значениям, что свидетельствует о формировании обратимого повышения порогов слуха у всех добровольцев (Рисунок 34 а), б)).



а)



б)

Рисунок 34. Динамика межауральных показателей соотношения «сигнал/шум» ЗВОАЭ на частоте 4000 Гц в сериях «Фон», «Шум», «После шума» а) – у добровольцев контрольной группы, б) – у добровольцев экспериментальной группы

Межауральные значения показателя репродуктивности ЗВОАЭ у добровольцев контрольной и экспериментальной групп в сериях «Фон», «Шум» и «После шума» в частотном диапазоне 1–4 кГц представлены в таблицах 25, 26.

Таблица 25. Межауральные значения показателя репродуктивности ЗВОАЭ (%) у добровольцев контрольной группы в сериях исследования «Фон», «Шум», «После шума»;  $Me$  (IQR),  $n=8$

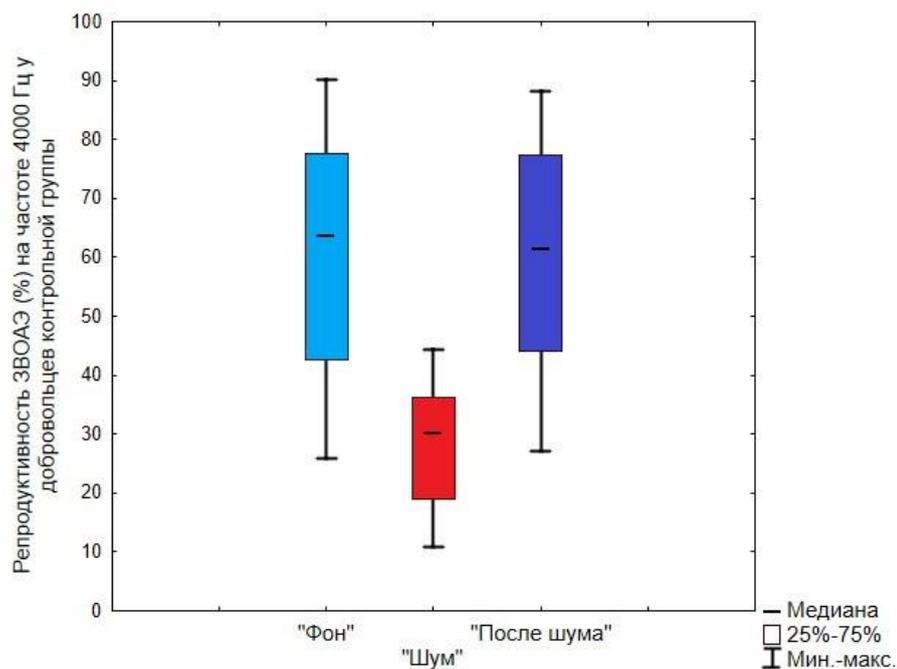
Репродуктивность ЗВОАЭ (%) / Серия исследования	1000 Гц	2000 Гц	3000 Гц	4000 Гц
«Фон»	70,5 (66,5–73,1)	74,8 (69,9–84,8)	66,9 (51,1–74,3)	63,8 (42,7–77,6)
«Шум»	65,2 (61,3–70,7)	73,5 (68,1–81,6)	62,4 (58,9–68,3)	30,3 (18,9–36,1)*
«После шума»	68,3 (62,4–72,8)	77,8 (67,3–83,2)	64 (55,5–70,2)	61,7 (44,1–77,3)

Таблица 26. Межауральные значения показателя репродуктивности ЗВОАЭ (%) у добровольцев экспериментальной группы в сериях исследования «Фон», «Шум», «После шума»;  $Me$  (IQR),  $n=8$

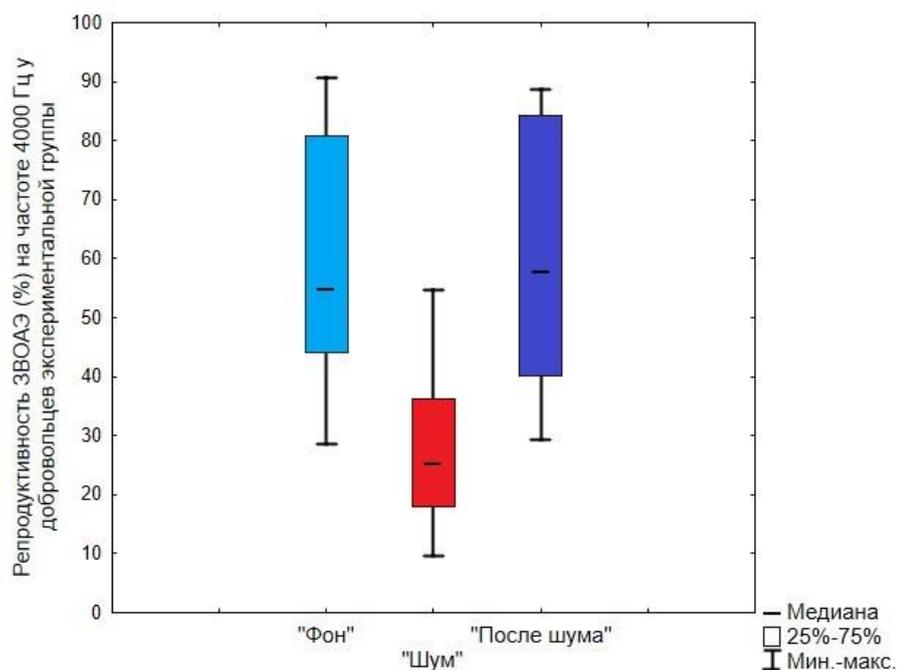
Репродуктивность ЗВОАЭ (%) / Серия исследования	1000 Гц	2000 Гц	3000 Гц	4000 Гц
«Фон»	69,2 (64,7–72,8)	74,5 (68,3–84,1)	67,8 (53,4–76,8)	55,5 (44,0–80,8)
«Шум»	66,6 (62,7–70,9)	74,2 (67,9–82,1)	64,1 (60,1–69,2)	25,5 (18,2–32,8)*
«После шума»	67,8 (64,1–71,2)	75,9 (66,2–82,8)	65,8 (57,1–72,4)	57,9 (40,2–84,1)

Достоверное уменьшение межауральных значений показателя репродуктивности ЗВОАЭ в серии «Шум» (непосредственно после завершения рабочей смены) было выявлено на частоте 4000 Гц ( $p=0,0006$  у добровольцев экспериментальной группы;  $p=0,0019$  у добровольцев контрольной группы).

Межауральные значения показателей репродуктивности ЗВОАЭ у добровольцев экспериментальной и контрольной групп в серии «После шума» возвращались к фоновым значениям (рисунок 35 а), б)).



а)



б)

Рисунок 35. Динамика межауральных показателей репродуктивности ЗВОАЭ на частоте 4000 Гц в сериях «Фон», «Шум», «После шума» а) – у добровольцев контрольной группы, б) – у добровольцев экспериментальной группы

Таким образом, динамика межауральных значений показателя репродуктивности ЗВОАЭ на частоте 4000 Гц свидетельствует о достоверном

развитии временных сдвигов порогов слуха у 16 добровольцев после рабочей смены.

## 5.2 Динамика аудиологических показателей в серии исследований «Отопротекция»

### 5.2.1 Динамика показателей тональной пороговой аудиометрии

В серии исследований «Отопротекция» оценивались межауральные значения тональных порогов слуха, соотношения «сигнал/шум» и репродуктивности ЗВОАЭ у добровольцев экспериментальной и контрольной групп.

Сравнительная оценка межауральных значений тональных порогов слуха в серии «Отопротекция» выявил достоверное повышение анализируемых показателей у добровольцев контрольной группы, получавшей плацебо (атмосферный воздух) по сравнению с фоновыми показателями на частотах 750 Гц, 3000–8000 Гц (рисунок 36).

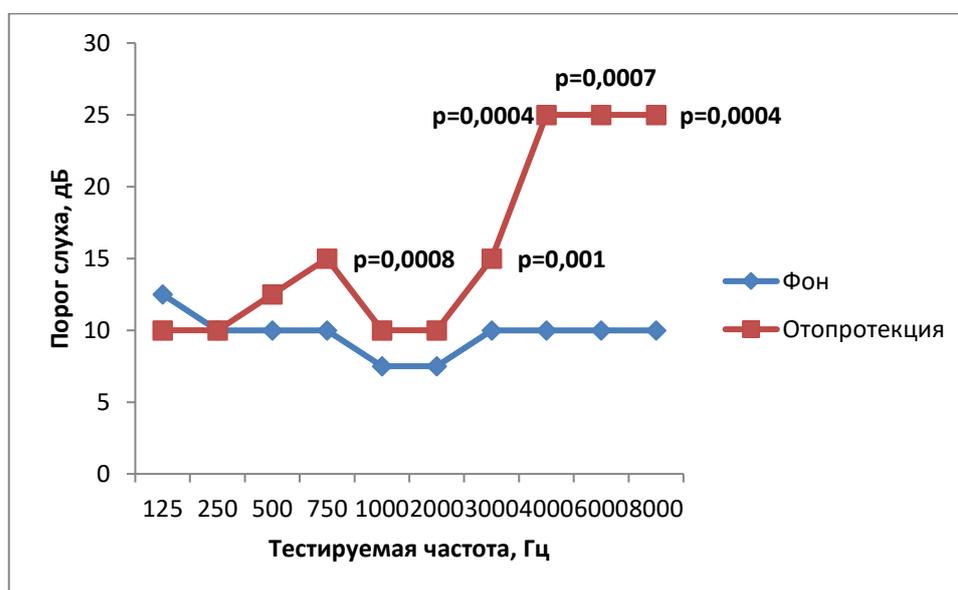


Рисунок 36. Динамика межауральных показателей тональной пороговой аудиометрии в частотном диапазоне 125-8000 Гц в сериях «Фон», «Отопротекция» у добровольцев контрольной группы

При сравнении межауральных показателей тональных порогов слуха у добровольцев экспериментальной группы в сериях «Фон» и «Отопротекция» достоверных различий выявлено не было (рисунок 37).

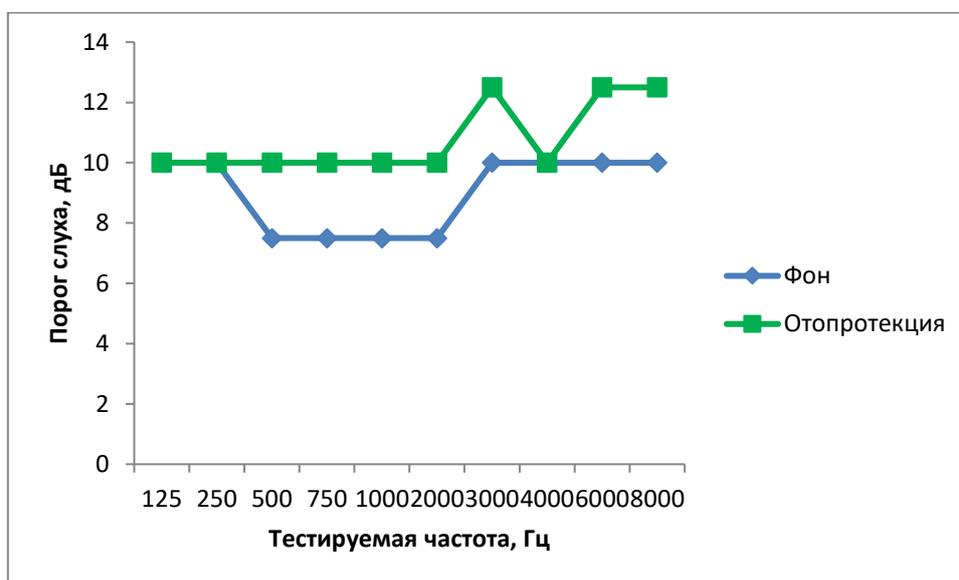


Рисунок 37. Динамика межауральных показателей тональной пороговой аудиометрии (дБ) в частотном диапазоне 125-8000 Гц в сериях «Фон», «Отопротекция» у добровольцев экспериментальной группы

При сравнении тональных порогов слуха в сериях «Шум» и «Отопротекция» у добровольцев контрольной группы достоверных изменений обнаружено не было во всем анализируемом частотном диапазоне.

Сравнение тональных порогов слуха в сериях «Шум» и «Отопротекция» у добровольцев экспериментальной группы обнаружило достоверные изменения в диапазоне частот 4000 – 8000 Гц ( $p=0,0006$ ,  $p=0,0007$ ,  $p=0,0009$ ), при этом показатели в серии «Отопротекция» достоверно превышали аналогичные показатели в серии «Шум».

Динамика показателей тональной пороговой аудиометрии у добровольцев экспериментальной группы свидетельствует о достоверной отопротективной эффективности применения курса ингаляций КАрГГС у добровольцев, работающих в условиях повышенного шума.

### 5.2.2 Динамика показателей ЗВОАЭ

При сравнении межауральных значений показателя «сигнал/шум» у добровольцев контрольной группы в сериях «Фон» и «Отопротекция» достоверные различия были обнаружены на частоте 4000 Гц, при этом показатели в серии «Отопротекция» были достоверно ниже аналогичных показателей в серии «Фон» ( $p=0,0004$ ).

При сравнении межауральных значений показателя «сигнал/шум» у добровольцев контрольной группы в сериях «Шум» и «Отопротекция» достоверных различий обнаружено не было ( $p=0,394$ , рисунок 38).

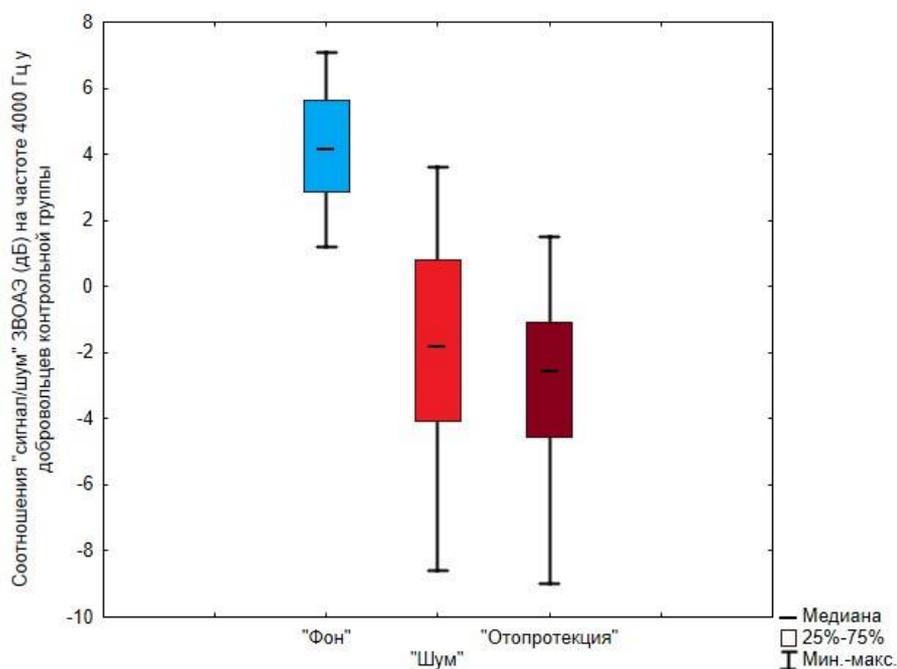


Рисунок 38. Динамика межауральных значений соотношения «сигнал/шум» ЗВОАЭ (дБ) на частоте 4000 Гц в сериях «Фон», «Шум», «Отопротекция» у добровольцев контрольной группы

Межауральные показатели соотношения «сигнал/шум» у добровольцев экспериментальной группы, получавших ингаляции КАрГГС, соответствовали фоновым значениям ( $p=0,95$ ).

Статистический анализ динамики межауральных значений соотношения «сигнал/шум» ЗВОАЭ у добровольцев экспериментальной группы выявил достоверные различия между показателями в сериях «Шум» и «Отопротекция»,

при этом показатели в серии «Отопротекция» достоверно превышали аналогичные показатели в серии «Шум» ( $p=0,0004$ , рисунок 39).

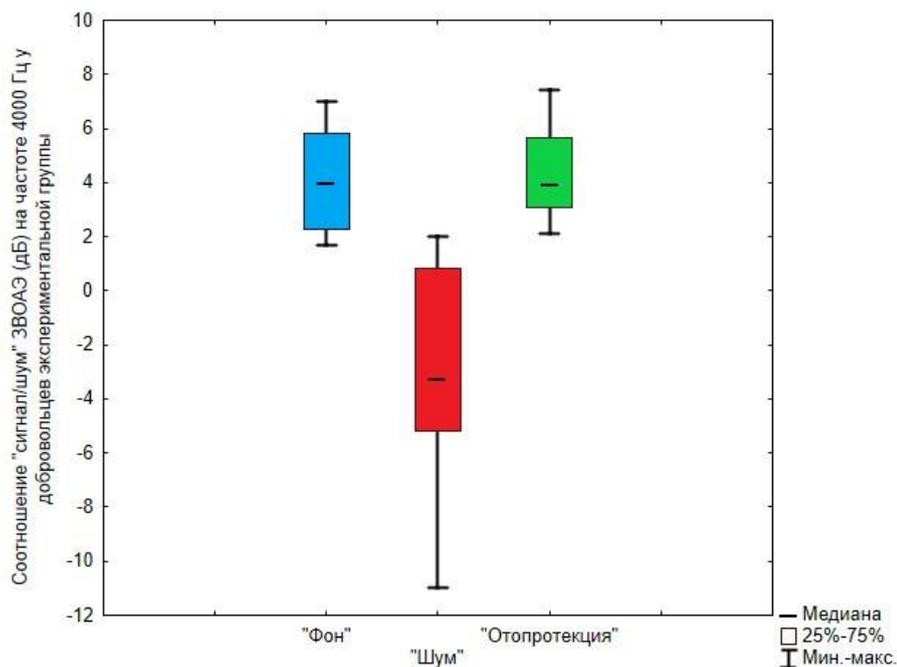
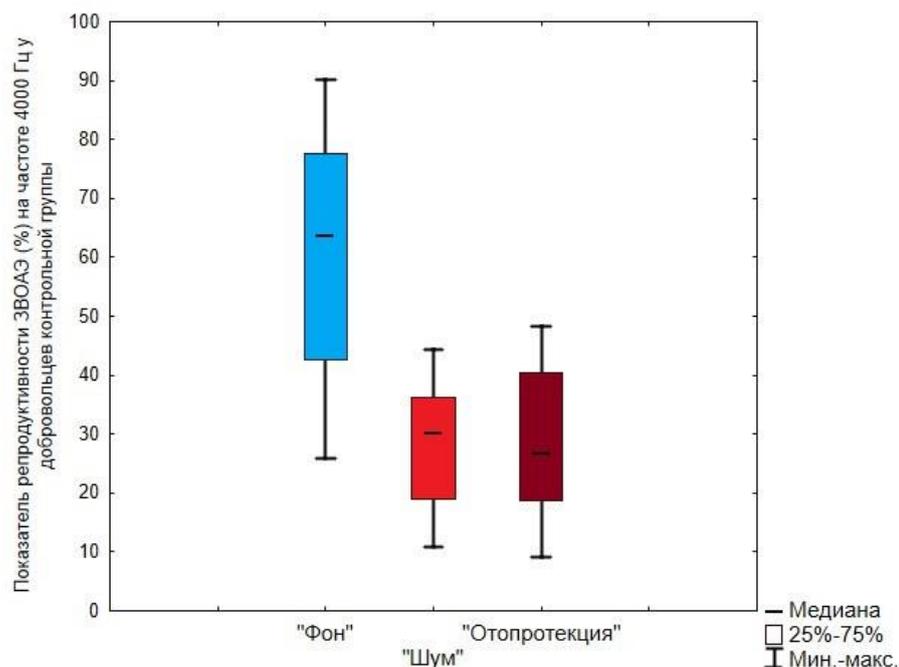


Рисунок 39. Динамика межауральных значений соотношения «сигнал/шум» ЗВОАЭ (дБ) на частоте 4000 Гц в сериях «Фон», «Шум», «Отопротекция» у добровольцев экспериментальной группы

При анализе динамики межауральных значений показателя репродуктивности ЗВОАЭ в серии «Отопротекция» у добровольцев контрольной группы, достоверное его снижение было обнаружено на частоте 4000 Гц по сравнению с фоновыми значениями ( $p=0,0006$ ).

Межауральные значения показателя репродуктивности ЗВОАЭ у добровольцев контрольной группы в серии «Отопротекция» соответствовали значениям указанного показателя в серии «Шум» ( $p=0,759$ , рисунок 40).



*Рисунок 40. Динамика межауральных значений показателя репродуктивности ЗВОАЭ (%) на частоте 4000 Гц в сериях «Фон», «Шум», «Отопротекция» у добровольцев контрольной группы*

У добровольцев экспериментальной группы достоверных различий между межауральными значениями показателя репродуктивности ЗВОАЭ в сериях «Фон» и «Отопротекция» выявлено не было ( $p=0,87$ ).

При сравнении межауральных значений показателя репродуктивности ЗВОАЭ в сериях «Шум» и «Отопротекция» было обнаружено достоверное повышение указанного показателя в серии «Отопротекция» ( $p=0,0005$ , рисунок 41).

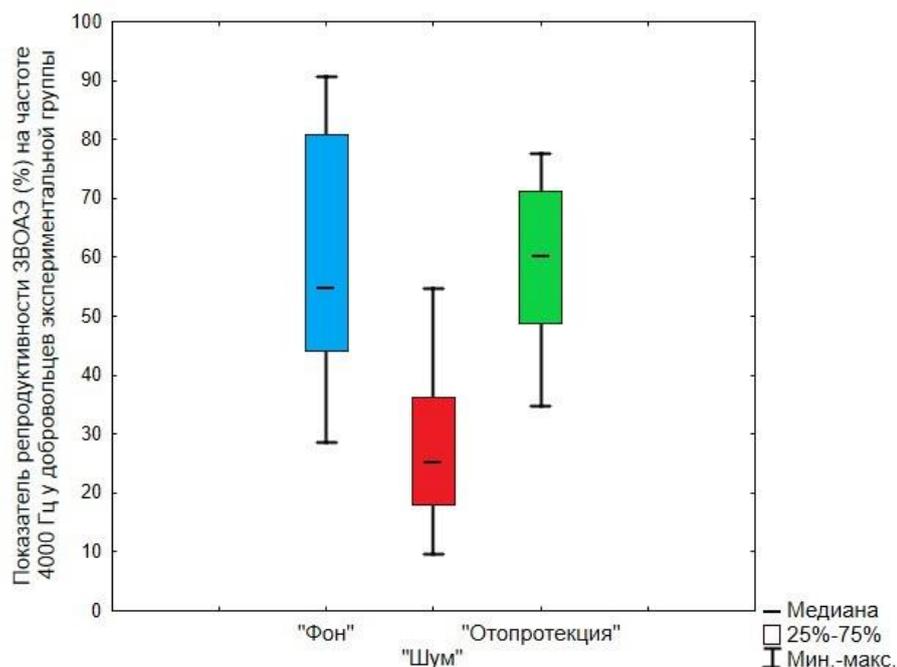


Рисунок 41. Динамика межауральных значений показателя репродуктивности ЗВОАЭ (%) на частоте 4000 Гц в сериях «Фон», «Шум», «Отопротекция» у добровольцев экспериментальной группы

Динамика показателей соотношения «сигнал/шум» и репродуктивности ЗВОАЭ у добровольцев экспериментальной и контрольной групп в серии «Отопротекция» свидетельствует о достоверной отопротективной эффективности КАРГГС.

### 5.3 Динамика аудиологических показателей в сериях исследований «Отопротекция» и «30+»

#### 5.3.1 Динамика показателей тональной пороговой аудиометрии

Сравнение межауральных показателей тональных порогов слуха добровольцев контрольной группы в сериях «Отопротекция» и «30+» не выявило достоверных различий во всем тестируемом частотном диапазоне.

Сравнение межауральных показателей тональных порогов слуха добровольцев экспериментальной группы выявило достоверное повышение тональных порогов слуха для частоты 8000 Гц в серии «30+» ( $p=0,03$ ). Для остальных тестируемых частот достоверных различий между показателями в сериях «Отопротекция» и «30+» выявлено не было (рисунок 42).

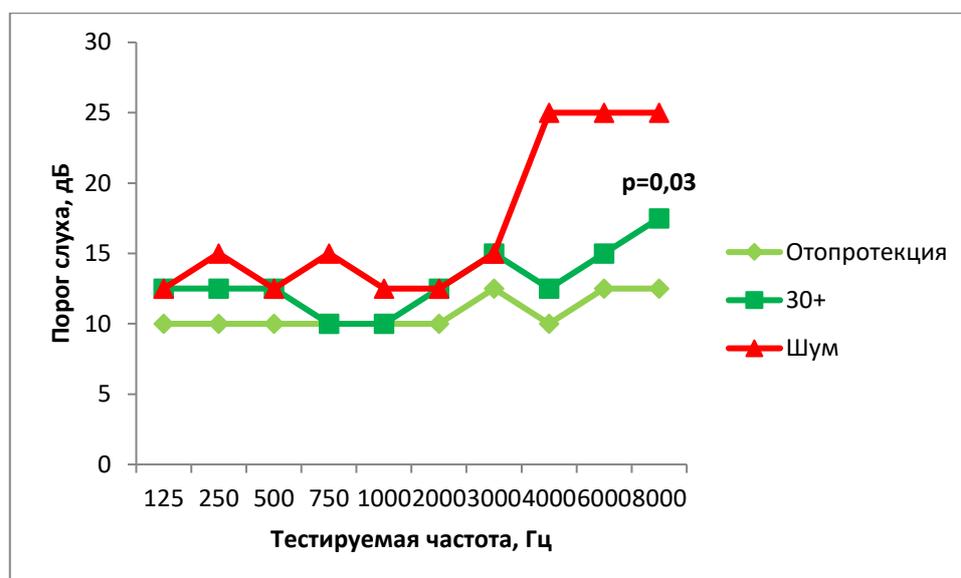


Рисунок 42. Динамика межауральных показателей тональной пороговой аудиометрии (дБ) в частотном диапазоне 125-8000 Гц в сериях «Шум», «Отопротекция», «30+» у добровольцев экспериментальной группы

При сравнении показателей экспериментальной группы в сериях «Шум» и «30+» достоверное снижение межауральных показателей тональных порогов слуха было обнаружено для частот 750 Гц, 4000 Гц, 6000 Гц, 8000 Гц ( $p=0,007$ ,  $p=0,0004$ ,  $p=0,0009$ ,  $p=0,009$  соответственно, рисунок 42).

Таким образом, динамика показателей тональной пороговой аудиометрии в серии «30+» у добровольцев экспериментальной группы свидетельствует о достоверном сохранении отопротективного эффекта КАРГТС на протяжении 1 месяца после завершения курса ингаляций.

### 5.3.2 Динамика показателей ЗВОАЭ

При оценке динамики межауральных значений соотношения «сигнал/шум» и репродуктивности ЗВОАЭ у добровольцев контрольной группы в сериях «30+» и «Отопротекция» достоверных различий выявлено не было.

Анализ динамики межауральных значений соотношения «сигнал/шум» у добровольцев экспериментальной группы в частотном диапазоне 1000 – 4000 Гц в сериях «30+» и «Отопротекция» не выявил достоверных различий ( $p=0,7$ ; рисунок 43).

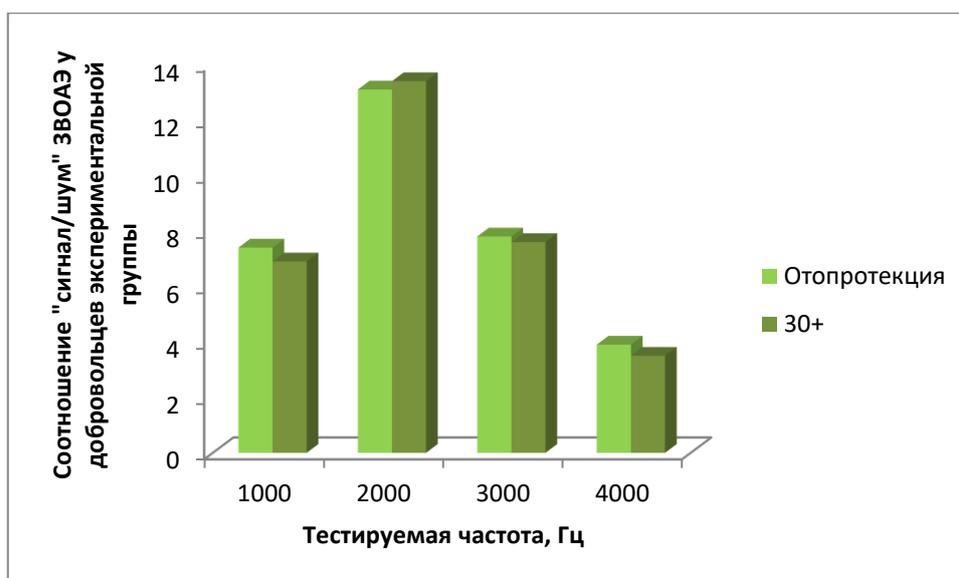


Рисунок 43. Динамика межауральных значений соотношения «сигнал/шум» ЗВОАЭ (дБ) в частотном диапазоне 1000-4000 Гц в сериях «Отопротекция» и «30+» у добровольцев экспериментальной группы

При анализе динамики межауральных значений показателя репродуктивности у добровольцев экспериментальной группы было обнаружено его достоверное снижение на частоте 4000 Гц в серии «30+» по сравнению с серией «Отопротекция» ( $p = 0,046$ , рисунок 44).

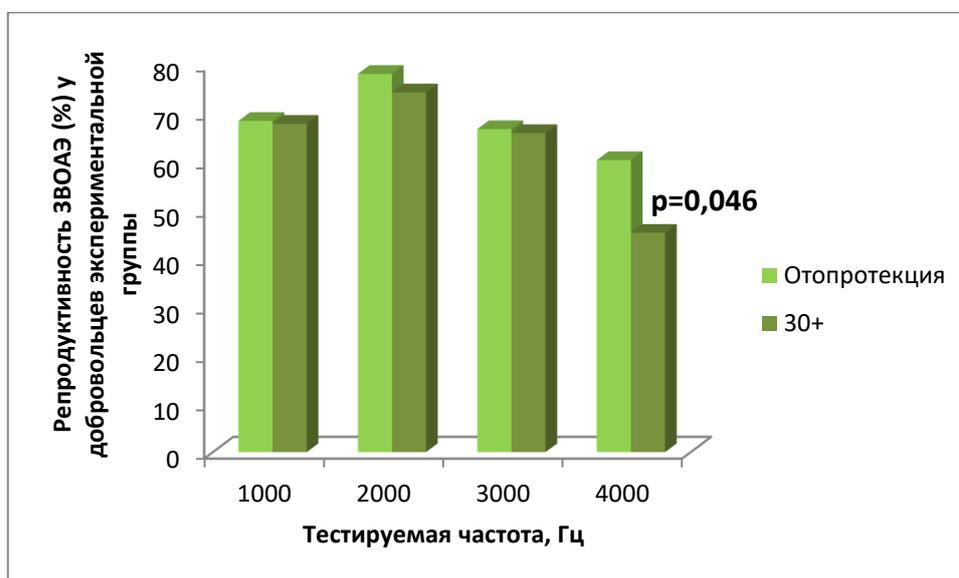


Рисунок 44. Динамика межауральных значений показателя репродуктивности ЗВОАЭ (%) в частотном диапазоне 1000-4000 Гц в сериях «Отопротекция» и «30+» у добровольцев экспериментальной группы

Таким образом, динамика показателя соотношения «сигнал/шум» ЗВОАЭ свидетельствует о наличии достоверного отопротективного эффекта ингаляций

нормоксической КАрГГС, сохраняющегося на протяжении не менее 30 дней после завершения курса ингаляций.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейросенсорная тугоухость, вызванная воздействием шума, является заболеванием, приводящим к серьезным экономическим потерям, связанным со снижением производительности и качества труда высококвалифицированных кадров, снижением их профессионального долголетия [160]. На сегодняшний день шумозависимая потеря слуха является актуальной проблемой авиационной, космической и морской медицины.

Несмотря на применение современных средств индивидуальной защиты органа слуха у лиц, работающих в условиях повышенного уровня окружающего шума и проведения мероприятий, направленных на снижение акустического фона на рабочих местах, проблема нейросенсорной тугоухости, вызванной шумом, сохраняет свою актуальность [5]. В этой связи, необходимость проведения дальнейших исследований по профилактике развития тугоухости и защите органа слуха лиц, чья трудовая деятельность сопряжена с хроническим шумовым воздействием, представляется по-прежнему актуальной.

Помимо прямого повреждающего действия на орган слуха, воздействие высоких уровней звукового давления может приводить к повреждению биологических тканей с повышенной гено- и/или фенотипической чувствительностью к гипоксии [26]. Показано, что у лиц, подвергающихся хроническому воздействию шума, могут развиваться функциональные нарушения и заболевания нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной, пищеварительной систем, что, в свою очередь, может приводить к снижению качества выполняемой профессиональной деятельности и их профессионального долголетия [44; 61; 65].

Известно, что в связи с особенностями анатомо-морфологического строения Кортиева органа, дегенеративно-дистрофические изменения в улитке внутреннего уха, вызываемые хроническим воздействием шума, могут быть

*необратимыми* в случае развития постоянных сдвигов тональных порогов слуха [165].

Вместе с тем, новые данные об особенностях патогенеза развития временных и постоянных сдвигов порогов слуха шумовой этиологии у человека позволяют судить об частичной обратимости процессов повреждения. При ранней диагностике вызванных шумом нарушений слуха и своевременном применении отопротективных технологий приостановить процессы нарушения слуха и продлить профессиональное долголетие работников шумовых производств возможно [25; 32].

Понимание механизмов патологического действия шума на структуры внутреннего уха позволяет рассматривать инертные газы аргон и гелий в качестве перспективных патогенетически обусловленных средств шумовой ото- и нейропротекции [55]. На сегодняшний день имеются убедительные экспериментальные доказательства отопротективной эффективности аргона, полученные как в условиях *in vitro*, так и при моделировании шумового поражения слуха у добровольцев [36; 55; 181].

В рамках настоящей работы впервые была использована газовая смесь с содержанием кислорода и инертных газов аргона и гелия в целях ото- и нейропротекции у здоровых добровольцев с нормальным слухом, находящихся в условиях повышенного шума, и у работников производств с интенсивной акустической нагрузкой на рабочих местах. Впервые оценена ото- и нейропротективная эффективность дыхания газовой смесью, состоящей из кислорода, аргона и гелия, предъявляемой методом прекондиционирования перед воздействием шума. Кроме того, была впервые проведена сравнительная оценка ото- и нейропротективного эффекта применения ингаляций нормоксической кислородно-аргоновой (КАрГС) и кислородно-аргоно-гелиевой (КАрГГС) газовой смесью.

В ранее опубликованной специалистами Института медико-биологических проблем РАН работе было продемонстрировано обратимое повышение порогов слуха здоровых участников исследования, подвергнутых двухчасовому

воздействию белого шума интенсивностью 85 дБА [36; 54]. Неблагоприятное влияние двухчасовой экспозиции интенсивного шума (85 дБА) на функциональное состояние слухового анализатора здоровых добровольцев также достоверно подтверждается данными, полученными при проведении настоящей работы.

В результате проведенного экспериментального исследования при воздействии шума указанных параметров установлено достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение порогов слуха в частотном диапазоне 4-8 кГц, уменьшение соотношения «сигнал/шум» по данным вызванных задержанной вызванной отоакустической эмиссии и отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения (ЗВОАЭ и ПИОАЭ), уменьшение показателя репродуктивности ЗВОАЭ и удлинение латентных периодов I и V пиков КСВП.

Данные настоящего исследования позволяют сделать вывод, что интенсивный шум может негативно воздействовать на состояние слухового анализатора здорового человека даже при непродолжительной экспозиции.

Наибольшее неблагоприятное влияние на функциональное состояние слухового анализатора оказывал шум указанных параметров на частоте 4 кГц, что соотносится с данными ранее опубликованных работ, посвященных проблеме нарушений слуха, связанных с воздействием шума [165].

Появление аудиометрического «зубца» – избирательного снижения слуха при повреждающем шумовом воздействии в области частоты 4 кГц связано с анатомическими особенностями человеческого уха, способствующими формированию резонанса в наружном слуховом проходе в диапазоне частот 4-6 кГц и последующему повреждению наружных волосковых клеток, расположенных у основания улитки и ответственных за восприятие высоких частот [165].

Настоящее исследование достоверно показывает, что использование ингаляций КАрГС и КАрГГС, предъявляемых методом *прекондиционирования* перед воздействием шума, обеспечивает значимый отопротективный эффект, подтвержденный результатами объективных аудиологических исследований.

Экспериментально подтвержден достоверно более выраженный ото/нейропротективный эффект метода дыхания КАрГГС (20% O<sub>2</sub>, 25% Ar, 55% Ne) по сравнению с КАрГС (20% O<sub>2</sub>; 80%Ar) у добровольцев в условиях воздействия экспериментального шума, использованного в данном исследовании.

В настоящей работе выполнено исследование акустических когнитивных вызванных потенциалов (АКВП) с целью анализа временных параметров пика P3 и межпикового интервала комплекса N2-P3 при воздействии экспериментальной акустической нагрузки указанных характеристик.

Проведение регистрации АКВП рекомендовано в целях объективной оценки когнитивных функций Международной и Американской ассоциациями клинических нейрофизиологов в 1993 г [15].

АКВП отражают изменения функциональной активности коры головного мозга, структур таламуса и гиппокампа при анализе предъявляемой звуковой информации [120; 137]. Формирование пика N2 (негативная волна) связано с познавательным процессом первичного распознавания и дифференцировки стимула, тогда как формирование пика P3 (позитивная волна) является звеном процессов запоминания, сравнения информации с хранящимися в памяти «эталоном» и последующего принятия решения [15; 95].

Временные показатели пиков N2, P3 и межпикового интервала N2-P3 акустических когнитивных вызванных потенциалов характеризуют скорость протекания таких когнитивных процессов, как первичное восприятие и обработка акустической информации [86]. Нарушения фиксации внимания, снижение эффективности сохранения и обработки воспринимаемой информации, связанные с истощением клеточных ресурсов соответствующих структур ЦНС, вызванным утомлением, приводят к увеличению показателей латентности (мс) пиков и межпикового интервала N2-P3 акустических КВП [171].

В проведенном исследовании в экспериментальной серии «Фон» до воздействия экспериментального шума получено среднее значение параметра

латентности пика P3 на уровне  $342,04 \pm 7,49$  мс, что соответствует нормативным показателям для возрастной группы добровольцев [85; 138].

Латентный период интервала N2-P3 составил  $141,5 \pm 8,99$  мс.

После шумового воздействия было обнаружено значимое ( $p < 0,05$ ) удлинение латентных периодов межпикового интервала N2-P3 и пика P3 ( $168,01 \pm 2,94$  мс и  $369,2 \pm 3,26$  мс, соответственно), что превышает нормативные показатели для исследуемой возрастной группы. Увеличение временных показателей межпикового интервала N2-P3 и пика P3 отражает снижение скорости выполнения идентичных когнитивных задач вследствие неблагоприятного влияния пролонгированной высокоинтенсивной широкополосной акустической нагрузки в эксперименте, что, по-видимому, связано с утомлением нервной системы добровольцев.

Таким образом, впервые было достоверно продемонстрировано, что пребывание человека в условиях шума сопровождается снижением когнитивных функций по данным регистрации АКВП.

Применение ингаляций КАРГС и КАРГГС перед воздействием шума (*прекондиционирование*) сопровождалось достоверным укорочением латентных периодов межпикового интервала N2-P3 и пика P3 АКВП по сравнению с серией исследований с применением плацебо.

Полученные данные достоверно подтверждают нейропротективную эффективность ингаляций газовыми смесями с содержанием инертных газов аргона и гелия. Использование ингаляций смесями с содержанием этих газов оказывает положительное действие на скорость протекания когнитивных процессов, связанных с распознаванием и анализом акустической информации, у добровольцев, находящихся в условиях воздействия шума.

Анализ динамики показателей АКВП подтверждает достоверно большую эффективность ингаляций КАРГГС по сравнению с КАРГС.

Таким образом, сделан вывод о возможном потенцировании нейропротекторных свойств инертных газов аргона и гелия при их совместном применении в составе одной газовой смеси.

В настоящей работе была проведена апробация инновационного способа отопротекции для снижения рисков развития нарушений слуховой функции у работников производств с повышенным уровнем шума. Способ включает применение курса ингаляций КАрГГС методом прекондиционирования (10 ингаляций в течение 30 минут) непосредственно перед рабочей сменой при нормобарических условиях.

Анализ динамики аудиологических показателей у работников производства с повышенным уровнем шума демонстрирует достоверный отопротективный эффект способа применения ингаляций нормоксической КАрГГС методом прекондиционирования, сохраняющегося на протяжении не менее 30 дней после завершения курса ингаляций.

Разработанная технология применения КАрГГС в целях шумовой отопротекции защищена патентом РФ № 2779973 «Способ профилактики нарушений слуховой функции у человека при воздействии шума» от 01.10.2021 г.



Проведенные исследования демонстрируют перспективность практического использования разработанного способа ото- и нейропротекции у лиц, профессиональная деятельность которых сопряжена с продолжительным

воздействием шума: летчиков, моряков-подводников, космонавтов, военнослужащих и работников других профессий.

## ВЫВОДЫ

1. Воздействие белого шума интенсивностью 85 дБА в течение 2 часов оказывает негативное влияние на функциональное состояние слуховой системы здоровых добровольцев, что достоверно подтверждается результатами тональной пороговой аудиометрии и объективных методов аудиологического обследования;
2. Использование метода дыхания нормоксическими газовыми смесями с содержанием аргона и гелия, предъявляемого посредством *прекондиционирования* у здоровых добровольцев обеспечивает достоверный отопротективный эффект в условиях воздействия шума указанных характеристик, что подтверждено данными тональной пороговой аудиометрии и объективных методов аудиологического обследования;
3. Использование метода дыхания нормоксическими газовыми смесями с содержанием аргона и гелия посредством *прекондиционирования* у здоровых добровольцев обеспечивает достоверный нейропротективный эффект в условиях воздействия шума указанных характеристик, что подтверждено данными регистрации акустических когнитивных вызванных потенциалов (АКВП);
4. Достоверно подтверждена более выраженная отопротективная эффективность *кислородно-аргоно-гелиевой газовой смеси (20% O<sub>2</sub>; 25% Ar; 55% He)* по сравнению с *кислородно-аргоновой газовой смесью (20% O<sub>2</sub>; 80% Ar)*, использованных путем *прекондиционирования*, у добровольцев в условиях воздействия шума;
5. Использование курса 10 ингаляций нормоксической кислородно-аргоно-гелиевой газовой смесью (*20% O<sub>2</sub>; 25% Ar; 55% He*), предъявляемых методом *прекондиционирования*, у рабочих производства с повышенным

уровнем шума обеспечивает достоверный отопротективный эффект, сохраняющийся в течение 30 дней после проведенного курса;

6. Подтверждена ото/нейропротективная эффективность разработанного способа дыхания искусственными газовыми смесями при использовании методом *прекондиционирования* при воздействии шума

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. В целях отопротекции у лиц, работающих в условиях повышенного шума, рекомендуется использование курса ингаляций КАрГГС (20% O<sub>2</sub>; 25% Ar; 55% He), проводимых методом *прекондиционирования*;
2. Для достижения устойчивого отопротективного эффекта рекомендуется проведение 10 сеансов ингаляций КАрГГС (20% O<sub>2</sub>; 25% Ar; 55% He) продолжительностью 30 минут непосредственно перед началом шумового воздействия.

## **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. Аденинская Е.Е., Бухтияров И.В., Бушманов А.Ю., Дайхес Н.А., Денисов Э.И., Измеров Н.Ф., Мазитова Н.Н., Панкова В.Б., Преображенская Е.А., Прокопенко Л.В., Симонова Н.И., Таварткиладзе Г.А., Федина И.Н. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике потери слуха, вызванной шумом // Медицина труда и промышленная экология. 2016. Т. 3. С. 37-48.
2. Аминов А.А. Газообмен, гемодинамика и коагуляционные свойства крови в комплексной интенсивной терапии астматического состояния с применением гелий-кислородной смеси : автореферат дис. ... канд. мед. наук : 14.00.37 // Моск. гор. НИИ ин-т скорой помощи им. Н. В. Склифосовского. Москва, 1988. 18 с.
3. Ананьев В.Н. Механизмы гипобиоза при дыхании газовыми смесями с аргоном, криптоном и ксеноном // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 4. С. 452.

4. Антонов А.А., Буров Н.Е. Гемодинамические эффекты гелиево-кислородной терапии у пациентов с оперированной коронарной недостаточностью // Вестник интенсивной терапии. 2011. №1. С 55-59;
5. Безрукова Г. А., Новикова Т. А. Современные тенденции профессиональной заболеваемости работников промышленного сектора в разрезе видов экономической деятельности // Вестник Алтайской академии экономики и права. 2022. № 12-2. С. 192-197;
6. Благинин А.А., Синельников С.Н., Черевкова Т.Н., Сиверцева А.И. Личностные детерминанты успешности деятельности операторов в условиях шума // Вестник Ленинградского государственного университета им. А.С. Пушкина. 2014. Т. 5. № 2. С. 5-12;
7. Богатова Р.И., Кутина И.В., Спиридонов С.В., Шабельников В.Г. Гигиеническая оценка акустической обстановки в жилых отсеках российского сегмента Международной космической станции в период работы первой основной экспедиции // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2004. № 5. Том 38. С. 24-27;
8. Богатова Р.И., Богомолов В.В., Кутина И.В. Динамика акустической обстановки на Международной космической станции в экспедициях МКС 1 – 15 // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2009. № 4. Т 43. С. 26-30;
9. Буравкова Л.Б., Григорьев А.И., Мацнев Э.И., Сигалева Е.Э. Патент № 2376041. Способ отопротекции при воздействии шума на организм человека. 2008;
10. Буравкова Л.Б., Григорьев А.И., Мацнев Э.И., Сигалева Е.Э. Патент № 2390358. Способ проведения спасательных мероприятий. 2009;
11. Григорьев С. П., Лошкарева Е. О., Клишина М. Ю., Александров О.В., Золкина И.В., Алехин А.И., Гончаров Н.Г., Павлов Б.Н., Жданов В.Н. Применение подогреваемой кислородно-гелиевой дыхательной смеси в комплексной терапии больных хронической обструктивной болезнью легких // Альманах клинической медицины. 2008. № 17-2. С. 178-179;

12. Гурьева Т.С., Дадашева О.А., Солдатов П.Э., Сычев В.Н., Медникова Е.И., Смирнов И.А., Смоленская Т.С., Дадашева М.Т. Влияние гипоксических аргонсодержащих газовых смесей на развивающийся организм // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2008. Т. 42. № 4. С. 35-40;
13. Давыдова Е. А., Бельская Е. Н., Постникова У. С., Тасейко О. В. Оценка рисков возникновения болезней системы кровообращения от шумового воздействия на урбанизированных территориях // Проблемы управления. 2023. № 1. С. 36-44;
14. Дворянчиков В. В., Ахметзянов И. М., Миронов И. В., Гаврилов Е.К., Зинкин В.Н., Гушин П.С. Особенности акустической обстановки при эксплуатации объектов вооружения и военной техники в Вооруженных силах Российской Федерации // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2018. № 3. Т. 63. С. 105-110;
15. Джос Ю.С., Калинина Л.П. Когнитивные вызванные потенциалы в нейрофизиологических исследованиях (обзор) // Журн. мед.-биол. исследований. 2018. Т. 6, № 3. С. 223-235;
16. Доклад «Рубежи» за 2022г. // [Электронный ресурс] URL: <https://www.unep.org/interactive/frontiers-report-2022/frontiers/ru/index.php> (дата обращения 05.10.2023);
17. Дорощенко Н.Э. Методы реофереза в лечении сенсоневральной тугоухости : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.00.04 // Рос. гос. мед. ун-т. Москва, 2006. 25 с.;
18. Драган С. П., Солдатов С. К., Богомолов А. В., Дроздов С.В., Поляков Н.М. Оценка акустической эффективности средств индивидуальной защиты от экстрааурального воздействия авиационного шума // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2013. Т. 47. № 5. С. 21-26;
19. Евстропов, В. М. Влияние физических факторов техносферы на организм // Заметки ученого. 2019. № 5. Т. 39. С. 65-68;
20. Журавский С.Г. Сенсоневральная тугоухость: молекулярно-генетические, структурные и лечебно-профилактические аспекты : Клинико-

экспериментальное исследование : автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.00.04, 14.00.15 // С.-Петерб. гос. мед. ун-т им. И.П. Павлова. Санкт-Петербург, 2006. 35 с.;

21. Зинкин В. Н., Шешегов П. М. Негативное влияние авиационного шума на речевую и звуковую информацию // Проблемы безопасности полетов. 2020. № 9. С. 16-28;

22. Зинкин В. Н., Харитонов В. В., Шешегов П. М. Потенциальная ненадежность действий - критерий оценки работоспособности авиационных специалистов и эффективности средств защиты от шума // Проблемы безопасности полетов. 2017. № 7. С. 3-16;

23. Зинкин В. Н., Богомолов А. В., Ахметзянов И. М., Шешегов П. М. Экологические аспекты безопасности жизнедеятельности населения, подвергающегося действию авиационного шума // Теоретическая и прикладная экология. 2011. № 3. С. 97-101;

24. Зинкин, В. Н. Актуальные вопросы обеспечения работоспособности и сохранения здоровья инженерно-технического состава авиатранспортных предприятий // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2014. № 2. Т. 36. С. 28-45;

25. Золотова Т.В. Сенсоневральная тугоухость // Ростов н/Д: ЗАО «Книга», 2013. 544 с.;

26. Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональная нейросенсорная тугоухость // РМЖ. 2012. Т. 20. № 31. С. 1556-1560;

27. Красновский А. Л., С. П. Григорьев, Е. О. Лошкарева, И. В. Золкина. Использование гелиокса в лечении больных с бронхолегочной патологией // Российский медицинский журнал. 2012. №5. С. 46-51;

28. Красновский А. Л., Григорьев С. П., Алехин А. И., Потапов В. Н. Применение подогреваемой кислородно-гелиевой смеси в комплексном лечении пациентов с внебольничной пневмонией // Клиническая медицина. 2013. Т. 91. № 5. С. 38-41;

29. Куссмауль А.Р. Биологическое действие криптона на животных и человека в условиях повышенного давления: автореф. дис. ... канд. биол. наук. 14.00.32 // Москва. 2007. 23 с.;
30. Кутина И.В., Бычков В.Б., Дешева Е.А., Шубралова Е.В. О снижении уровня шума в российском сегменте международной космической станции // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2017. №2. Т. 51. С. 5-12;
31. Лазарева Л.А. Патогенез острой сенсоневральной тугоухости и роль иммунологических механизмов в его формировании: дис. ... докт. мед. наук. 14.01.03 // Москва. 2013. 322 с.;
32. Лобзина Е.В. Механизмы повреждения внутреннего уха при шумовом воздействии: дис. ... канд. мед. наук. 14.03.03 // Ростов н/Д. 2019. 125 с.;
33. Практическое руководство по сурдологии А. И. Лопотко, И. П. Бердникова, М. Ю. Бобошко и др. (Аннотация) // Российская оториноларингология. 2008. № 6. Т. 37. С. 227;
34. Марченко Л.Ю., Сигалева Е.Э., Аникеев Д.А., Мацнев Э.И. Современные представления о механизмах действия и клиническом применении ингаляций ксенона в целях нейропротекции. // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2020. Т. 54. № 2. С. 22-29;
35. Мацнев Э.И., Сигалева Е.Э. Влияние шума, генерируемого системами жизнеобеспечения космических объектов, на слуховую функцию человека // Авиакосм. и экол. мед. 2006. Т. 40. № 4. С. 3-14
36. Мацнев Э.И., Сигалева Е.Э., Тихонова Г.А., Буравкова Л.Б. Отопротективный эффект аргона при воздействии шума // Вестник оториноларингологии. 2007. №3. С. 22-26;
37. Мацнев Э.И., Сигалева Е.Э., Рукавишников И.В. Отоакустическая эмиссия – перспективный неинвазивный метод оценки повышенного внутричерепного давления у космонавтов в условиях микрогравитации // В книге: «К.Э. Циолковский. Проблемы и будущее российской науки и техники» Материалы 52-х Научных чтений памяти К.Э. Циолковского. 2017. С. 205-209;

38. Мацнев Э.И., Сигалева Е.Э. Индивидуальная чувствительность слуховой системы космонавтов к воздействию шума в длительном космическом полете. // Тезисы доклада в материалах 53-х Научных чтений памяти К.Э. Циолковского. Калуга. Издательство АКФ «Политоп» 2018г. С. 172-175;
39. Мацнев Э.И., Сигалева Е.Э., Сигалева Т.В. Перспективные методы диагностики индивидуальной чувствительности космонавтов к воздействию шума в космическом полете // В сб. материалов 56-х Научных чтений памяти К.Э. Циолковского. Калуга. Издательство «Эйдос». 2021г. С. 290-294;
40. Мельников Б.Н., Большунов Ю.А., Николайкин Н.И. Перспективы создания малозумных самолетов гражданской авиации // Безопасность в техносфере. 2010. № 2. С. 32-37;
41. Морозов В.Н. Вредное действие шумов на организм человека и его работоспособность // Военно-медицинский журнал. 1971. № 2. С. 87-91;
42. Мулдашева Н.А., Каримова Л.К., Шайхлисламова Э.Р., Волгарева А.Д., Фагамова А.З., Шаповал И.В. Оценка риска для здоровья работающих в условиях шума, превышающего предельно-допустимые уровни // Медицина труда и экология человека. 2022. №1. С. 193-205;
43. Нестерович Т.Б. Меденков А.А., Кибабшина М.А. Авиамедицинские, социально-психологические и эргономические исследования в интересах продления профессионального долголетия летного состава и космонавтов // В сборнике: Человеческий фактор в сложных технических системах и средах. труды Второй Международной научно-практической конференции. 2016. С. 477-482;
44. О влиянии шума на здоровье человека (по материалам территориального отдела Управления Роспотребнадзора). // [Электронный ресурс] URL: <http://23.rosпотребнадзор.ru/content/325/14474/> (дата обращения 21.08.2028 г.);
45. 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. Т. 25. №. 3. С. 82-87;

46. Павлов Б.Н, Дьяченко А.И., Шулагин Ю.А. Павлов Н.Б., Буравкова Л.Б., Попова Ю.А., Манюгина О.В., Сытник Е.Б. Исследования физиологических эффектов дыхания подогретыми кислородно-гелиевыми смесями // Физиология человека. 2003. Т. 29. № 5. С. 69-73
47. Панкова В. Б. , Скрыбина Л. Ю., Бархатова О. А. Алгоритм медицинского обеспечения лиц летного состава, страдающих хронической сенсоневральной тугоухостью // Вестник оториноларингологии. 2016. Т. 81. № 2. С. 34-38;
48. Панкова В.Б., Федина И.Н.; под общ. ред. И.В. Бухтиярова, Н.А. Дайхеса. Профессиональные заболевания ЛОР-органов: руководство // Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2021. 544с.;
49. Панкова В.Б., Глуховский В.Д. и др. Тугоухость у членов летных профессий гражданской авиации // Под общ. ред. М.Ф. Вильк. Москва: Дашков и К°. 2018. 180 с.;
50. Петрова Н.Н. Современные взгляды на этиопатогенетическое лечение профессиональной сенсоневральной тугоухости // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. 2010. Т. 8. №4.С. 35-40;
51. Погоньшева И.А., Погоньшев Д.А., Крылова А.А.. Безопасность жизнедеятельности и здоровья человека. Влияние шума на психофизиологические параметры и работоспособность организма человека // Вестник Нижневартовского государственного университета. 2015. №1. С. 87-93;
52. Самкова А.С. Регистрация слуховых вызванных потенциалов мозга у пациентов с кондуктивной тугоухостью: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.01.03 // Москва. 2014. 22 с.;
53. Сигалева Е.Э. Проблема защиты органа слуха космонавтов от негативного воздействия шума в условиях длительных космических экспедиций // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2008. Т.42. №6-1. С. 24-27;
54. Сигалева Е.Э. Функциональное состояние слуховой системы космонавтов после воздействия шума в космическом полёте: автореф. докт. мед. наук. 14.03.08. 14.01.03. // Москва. 2010. 50 с.;

55. Сигалева Е.Э., Марченко Л.Ю., Пасекова О.Б., Мацнев Э.И., Гордиенко К.В., Гришин В.И. Перспектива использования метода дыхания нормоксической кислородно-аргоновой газовой смесью в целях шумовой отопротекции // *Авиационная, экологическая и космическая медицина*. 2023. Т. 57. № 2. С. 65-73;
56. Солдатов И.Б. Лекции по оториноларингологии // М.: Медицина. 1990. 287с.;
57. Солдатов П.Э., Дьяченко А.И., Павлов Б.Н., Федотов А.П., Чугуев А.П. Выживаемость лабораторных животных в аргон-содержащих гипоксических средах // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 1998. Т. 32. №4. С. 33-37;
58. Солдатов С.К., Бухтияров И.П., Зинкин В.Н., Свидовый В.И., Палишкина Е.Е. Профессионально обусловленная заболеваемость авиационных специалистов // *Медицина труда и промышленная экология*. 2010. №9. С. 35-40;
59. Солдатов С.К. Методическое обеспечение оценивания и прогнозирования работоспособности операторов, подвергающихся воздействию высокоинтенсивного авиационного шума // *Безопасность жизнедеятельности*. 2006. № 4. С.11-20;
60. Суворов Г.А., Шкаринов Л.Н., Денисов Э.И. Гигиеническое нормирование производственных шумов и вибраций // М.: Медицина. 1984. 240 с.;
61. Тория Т. Г., Епихин А. И., Панченко С. В., Модина М. А. Распространенность болезней системы кровообращения у работников "шумовых" профессий, занятых добычей полезных ископаемых, и их профессиональная обусловленность. О важности защиты от шумов и вибраций специалистов флота // *Морские интеллектуальные технологии*. 2023. Т. 60. № 2-1. С. 253-260;
62. Харитонов В. В. Критерии выбора средств индивидуальной защиты от авиационного шума // *Известия Тульского государственного университета. Технические науки*. 2019. № 10. С. 159-166;
63. Храбриков А.Н. Перспективы диагностики различных форм сенсоневральной тугоухости на основе регистрации различных классов

- вызванной отоакустической эмиссии // Российская оториноларингология. 2004. №3. Т. 10. С. 113-116;
64. Храбриков А.Н., Исупова Е.С. Алгоритм оценки задержанной вызванной отоакустической эмиссии // Вятский медицинский вестник. 2008. №2. С. 131-134;
65. Шайхлисламова Э. Р., Волгарева А. Д., Обухова М. П., Гимранова Г.Г., Каримова Л.К. Распространенность болезней системы кровообращения у работников «шумовых» профессий, занятых добычей полезных ископаемых, и их профессиональная обусловленность // Сибирский научный медицинский журнал. 2018. Т. 38. № 6. С. 137-144;
66. Шогенова Л.В. Эффекты применения гелиокса как рабочего газа при проведении ингаляции  $\beta$ 2-агонистов при помощи небулайзера у больных с обострением БА // Эффективная фармакотерапия. 2010. № 27. С. 34-40;
67. Шулагин Ю.А., Дьяченко А.И., Павлов Б.Н. Газообмен человека при физической нагрузке с использованием для дыхания и гипоксических КАС и КААРС // Сб. докладов. "Индиферентные газы в водолазной практике, биологии и медицине". М.: "Слово". 2000. С. 207-214;
68. Aehling C, Weber NC, Zuurbier CJ, et al. Effects of combined helium pre/post-conditioning on the brain and heart in a rat resuscitation model // Acta Anaesthesiol Scand. 2018. V. 62. P. 63-74;
69. Alvarado J. C., Fuentes-Santamaría V., Gabaldón-Ull M. C., Juiz J. M. Age-Related Hearing Loss Is Accelerated by Repeated Short-Duration Loud Sound Stimulation // Front Neurosci. 2019. P. 13:77;
70. Bączalska J, Wojciechowska W, Rojek M, Hahad O, Daiber A, Münzel T, Rajzer M. Cardiovascular consequences of aircraft noise exposure // Front Public Health. 2022. Dec 2. P. 10:1058423;
71. Basner M., Babisch, W., Davis, A., Brink, M., Clark, C., Janssen, S., et al. Auditory and non-auditory effects of noise on health // Lancet. 2014. V. 383. P. 1325-1332;
72. Belojević G, Paunović K. Recent advances in research on non-auditory effects of community noise // Srp Arh Celok Lek. 2016. V. 144. № 1-2. P. 94-98;

73. Bennett P.B. Prevention in rats of narcosis produced by inert gases at high pressures // *Am. J. Physiol.* 1963. V. 205. P. 1013-1018;
74. Berganza Carlos J and John H Zhang The role of helium gas in medicine // *Med Gas Res.* 2013. P. 3:18;
75. Bielefeld, E. C., Coling, D., Chen, G.-D., Li, M., Tanaka, C., Hu, B.-H., et al. Age-related hearing loss in the Fischer 344 // NHsd rat substrain. *Hear. Res.* 2008. V. 241. P. 26-33;
76. Broad KD, Fierens I, Fleiss B, Rocha-Ferreira E, Ezzati M, Hassell J, et al. Inhaled 45-50% argon augments hypothermic brain protection in a piglet model of perinatal asphyxia // *Neurobiol Dis.* 2016. V. 87. P. 29-38;
77. Brucken A, Kurnaz P, Bleilevens C, et al. Delayed argon administration provides robust protection against cardiac arrest-induced neurological damage // *Neurocrit Care.* 2015. V. 22. P. 112e20;
78. Botelho C.T., Carvalho S. A., Silva I. N. Increased prevalence of early cochlear damage in young patients with type 1 diabetes detected by distortion product otoacoustic emissions. // *Int J Audiol.* 2014. V. 53. № 6. P. 402-408;
79. Chen Z., R. Mou, D. Feng, Z. Wang The role of nitric oxide in stroke // *Medical Gas Research.* 2017. V. 7. № 3. P. 194-203;
80. Choi YH, Miller JM, Tucker KL, et al. Antioxidant vitamins and magnesium and the risk of hearing loss in the US general population // *Am J Otolaryngol.* 2014. V. 99. P. 148-155;
81. Coucke PJ, Van Hauwe P, Kelley PM, et al. Mutations in the KCNQ4 gene are responsible for autosomal dominant deafness in four DFNA2 families // *Hum Mol Genet.* 1999. V. 8. P. 1321-1328;
82. David HN, Haelewyn B, Degoulet M, Colomb Jr DG, Risso JJ, Abraini JH. Ex vivo and in vivo neuroprotection induced by argon when given after an excitotoxic or ischemic insult // *PLoS One.* 2012. V. 7. P. e30934;
83. Davis RR, Newlander JK, Ling X, et al. Genetic basis for susceptibility to noise-induced hearing loss in mice // *Hear Res.* 2001. V. 155. P. 82-90;

84. De Deken J, Rex S, Lerut E, Martinet W, Monbaliu D, Pirenne J, Jochmans I. Postconditioning effects of argon or xenon on early graft function in a porcine model of kidney autotransplantation // *Br J Surg*. 2018. V. 105. P. 1051-1060;
85. Didoné D.D., Garcia M.V., Oppitz S.J., Finamôr da Silva T.F., dos Santos S. N., et al. Auditory evoked potential P300 in adults: reference values // *Einstein*. 2016. V. 14. I. 2. P. 208-212;
86. Ding T., Yan A., Liu K. What is noise-induced hearing loss? // *Br J Hosp Med*. 2019. V. 80. № 9. P. 525-529;
87. El-Khatib MF, Jamaledine G., Kanj N., Zeineddine S., Chami H., Bou-Akl I., Husari A., Alawieh M., Bou-Khalil P.. Effect of heliox- and air-driven nebulized bronchodilator therapy on lung function in patients with asthma // *Lung*. 2014. V.192. №3. P. 377-383;
88. Erway LC, Shiau YW, Davis RR, Krieg EF. Genetics of age-related hearing loss in mice. III. Susceptibility of inbred and F1 hybrid strains to noise-induced hearing loss // *Hear Res*. 1996. V. 93. P. 181–187;
89. Fahlenkamp AV, Rossaint R, Haase H, et al. The noble gas argon modifies extracellular signal-regulated kinase 1/2 signaling in neurons and glial cells // *Eur J Pharmacol*. 2012. V. 674. P. 104-111;
90. Faure A, Bruzzese L, Steinberg JG, Jammes Y, Torrents J, Berdah SV, Garnier E, Legris T, Loundou A, Chalopin M, Magalon G, Guieu R, Fenouillet E, Lechevallier E. Effectiveness of pure argon for renal transplant preservation in a preclinical pig model of heterotopic autotransplantation // *J Transl Med*. 2016. P. 14:40;
91. Fernandez, K. A., Jeffers, P. W. C., Lall, K., Liberman, M. C., and Kujawa, S. G. Aging after noise exposure: acceleration of cochlear synaptopathy in “Recovered” ears // *J. Neurosci*. 2015. V. 35. P. 7509–7520;
92. Fowler B., Ackles K.N. Narcotic effects in man of breathing 80–20 argon-oxygen and air under hyperbaric conditions // *Aerosp. Med*. 1972. V. 43. P. 1219–1224;
93. Fu W., Wang C., Zou L., et al. Association between exposure to noise and risk of hypertension // *Journal of Hypertension*. 2017. V. 35. № 12. P. 2358–2366;

94. Gardner AJ, Menon DK. Moving to human trials for argon neuroprotection in neurological injury: a narrative review // *Br J Anaesth*. 2018. V. 120. № 3. P. 453-468;
95. Gommeren H., Bosmans J., Cardon E., Mertens G., Cras P., Engelborghs S., Ombergen A., Gilles A., Lammers M., Rompaey V. Cortical Auditory Evoked Potentials in Cognitive Impairment and Their Relevance to Hearing Loss: A Systematic Review Highlighting the Evidence // *Front Neurosci*. 2021. 15:781322;
96. Golmohammadi R., Darvishi E. The combined effects of occupational exposure to noise and other risk factors - a systematic review // *Noise Health* Jul-Aug. 2019. V. 21. №101. P. 125-141;
97. Hafner C, Qi H, Soto-Gonzalez L, Doerr K, Ullrich R, Tretter EV, Markstaller K, Klein KU Argon Preconditioning Protects Airway Epithelial Cells against Hydrogen Peroxide-Induced Oxidative Stress // *Eur Surg Res*. 2016. V. 57. I. 3–4. P. 252-262;
98. Hamilton R. W. Jr., Doebbler G. F., Schreiner H. R. Biological evaluation of various spacecraft cabin atmospheres // *Space Life Sci*. 1970. V. 2. № 3. P. 307-334;
99. Harris K., Armstrong S.P., Campos-Pires R., Kiru L., Franks N.P., Dickinson R. Neuroprotection against traumatic brain injury by xenon, but not argon, is mediated by inhibition at the N-methyl-D-aspartate receptor glycine site // *Anesthesiology*. 2013. V. 119. P. 1137-1148;
100. Heeringa AN, Van Dijk P. The dissimilar time course of temporary threshold shifts and reduction of inhibition in the inferior colliculus following intense sound exposure // *Hear Res*. 2014. V. 312. P. 38-47;
101. Henderson D, Bielefeld EC, Harris KC, Hu BH. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss // *Ear Hear*. 2006. V. 27. P. 1-19;
102. Holme RH, Steel KP. Progressive hearing loss and increased susceptibility to noise-induced hearing loss in mice carrying a *Cdh23* but not a *Myo7a* mutation // *J Assoc Res Otolaryngol*. 2004. V. 5. P. 66-79;
103. Höllig Anke, Anita Schug, Astrid V. Fahlenkamp, Rolf Rossaint, Mark Coburn Argon: Systematic Review on Neuro- and Organoprotective Properties of an “Inert” Gas // *Int J Mol Sci*. 2014. V. 15. № 10. P. 18175-18196.

104. Indinnimeo L., Chiappini E., Miraglia Del Giudice, M. Roberto Bernardini. Guideline on management of the acute asthma attack in children by Italian Society of Pediatrics // *Ital J Pediatr.* 2018. V. 44. №1. P. 46;
105. Irani Y, Pype JL, Martin AR, Chong CF, Daniel L, Gaudart J, Ibrahim Z, Magalon G, Lemaire M, Hardwigsen J. Noble gas (argon and xenon)-saturated cold storage solutions reduce ischemia-reperfusion injury in a rat model of renal transplantation // *Nephron Extra.* 2011. V. 1. P. 272-282;
106. Jawad N., Rizvi M., Gu J., Adeyi O., Tao G., Maze M., Ma D. Neuroprotection (and lack of neuroprotection) afforded by a series of noble gases in an in vitro model of neuronal injury // *Neurosci. Lett.* 2009. V. 460. P. 232-236;
107. John AB, Kreisman BM, Pallett S. Validity of hearing impairment calculation methods for prediction of selfreported hearing handicap // *Noise Health.* 2012. V. 14. P. 13-20;
108. Jolliet P, Ouanes-Besbes L, Abroug F, Ben Khelil J, Besbes M, Garnero A, Arnal JM, Daviaud F, Chiche JD, Lortat-Jacob B, Diehl JL, Lerolle N, Mercat A, Razazi K, Brun-Buisson C, Durand-Zaleski I, Texereau J, Brochard L A Multicenter Randomized Trial Assessing the Efficacy of Helium/Oxygen in Severe Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Am J Respir Crit Care Med.* 2017. V. 195. № 7. P. 871-880;
109. Kacem I, M Kahloul, M Maoua, M Hafsia, A Brahem, M Limam, M Ghardallou, F Brahem, H Aroui, O El Maalel, H Kalboussi, S Chatti, W Naija, N Mrizek Occupational Noise Exposure and Diabetes Risk // *J Environ Public Health.* 2021. P. 2021:1804616;
110. Kang JW, Choi HS, Kim K, et al. Dietary vitamin intake correlates with hearing thresholds in the older population: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey // *Am J Clin Nutr.* 2014. V. 99. P. 1407–1413;
111. Kiss A, Shu H, Hamza O, Santer D, Tretter EV, Yao S, Markstaller K, Hallström S, Podesser BK, Klein KU. Argon preconditioning enhances postischaemic cardiac functional recovery following cardioplegic arrest and global cold ischaemia // *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018. V. 54. №. 3. P. 539-546;

112. Konings A, Van Laer L, Michel S, et al. Variations in HSP70 genes associated with noise-induced hearing loss in two independent populations // *Eur J Hum Genet.* 2009. V. 17. P. 329-335;
113. Konings A, Van Laer L, Wiktorek-Smagur A, et al. Candidate gene association study for noise-induced hearing loss in two independent noise-exposed populations // *Ann Hum Genet.* 2009. V. 73. P. 215-224;
114. Kozel PJ, Davis RR, Krieg EF, et al. Deficiency in plasma membrane calcium ATPase isoform 2 increases susceptibility to noise-induced hearing loss in mice // *Hear Res.* 2002. V. 164. P. 231-239;
115. Koziakova MH, Katie; Edge, Christopher; Franks, Nicholas; White, Ian; Dickinson, Robert Noble gas neuroprotection: xenon and argon protect against hypoxic-ischemic brain injury in vitro via different mechanisms, while helium, neon and krypton are without effect // *Br J Anaesth.* 2019.V. 123. № 5. P. 601-609;
116. Kurabi A, Keithley EM, Housley GD, Ryan AF, Wong ACY. Cellular mechanisms of noise-induced hearing loss // *Hear Res.* 2017. V. 349. P. 129-137;
117. Lee HP, Kumar S, Garg S, Lim KM. Assessment of in-cabin noise of wide-body aircrafts // *Appl Acoust.* 2022. P. 194:108809;
118. Lemoine S, Blanchart K, Souplis M, Lemaitre A, Legallois D, Coulbault L, Simard C, Allouche S, Abraini JH, Hanouz JL, Rouet R, Sallé L, Guinamard R, Manrique A.J Argon Exposure Induces Postconditioning in Myocardial Ischemia-Reperfusion // *Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2017. V. 22. № 6. P. 564-573;
119. Loetscher P.D., Rossaint J., Rossaint R., Weis J., Fries M., Fahlenkamp A., Ryang Y.M., Grottke O., Coburn M. Argon: Neuroprotection in in vitro models of cerebral ischemia and traumatic brain injury // *Crit. Care.* 2009 V. 13. P. 206;
120. Low I., Molesworth B.R.C., Burgess M. The fatiguing effect of broadband noise: An EEG-based study // *Accid. Anal. Prev.* 2021. P. 151:105901;
121. Li Y., K.Liu, Z.M.Kang, X.J.Sun, W.W.Liu, Y.F.Mao. Helium preconditioning protects against neonatal hypoxia–ischemia via nitric oxide mediated up-regulation of antioxidant enzymes in a rat model // *Behavioural Brain Research.* 2016. V. 300. P. 31-37;

122. Li Y., P. Zhang, Y. Liu, W. Liu, N. Yin. Helium preconditioning protects the brain against hypoxia/ischemia injury via improving the neurovascular niche in a neonatal rat model // *Behav Brain Res.* 2016. V.314. P. 165-72;
123. Liu Y, Xue F, Liu G et al Helium preconditioning attenuates hypoxia/ischemia-induced injury in the developing brain // *Brain Res.* 2011. V. 1376. P. 122-129;
124. Mannam P, Rauniyar N, Lam TT, et al. MKK3 influences mitophagy and is involved in cigarette smoke-induced inflammation // *Free Radical Bio Med.* 2016. V. 101. P. 102-115;
125. Marx T., Schmidt M., Schirmer U., Reinelt H. Xenon as inhalation anaesthetic – results from animal studies // *Appl. Cardiopulmonary Pathophysiol.* 2000. V. 9. P. 124-128;
126. Mayer B, Soppert J, Kraemer S, Schemmel S, Beckers C, Bleilevens C, Rossaint R, Coburn M, Goetzenich A, Stoppe C. Argon Induces Protective Effects in Cardiomyocytes during the Second Window of Preconditioning // *Int J Mol Sci.* 2016. V. 17. 7:1159;
127. McShane DP, Hyde ML, Finkelstein DM, Alberti PW Clin Unilateral otosclerosis and noise-induced occupational hearing loss // *Otolaryngol Allied Sci.* 1991. V. 16. № 1. P. 70-75;
128. Meena K. Yadav, K. S. Yadav Etiology of Noise-Induced Hearing Loss (NIHL) and its Symptomatic Correlation with Audiometry Observations in Type II Diabetes // *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018. V. 70. № 1. P. 137-144;
129. Mehrparvar AH, Mollasadeghi A, Hashemi SH, Sakhvidi MJ, Mostaghaci M, Davari MH. Simultaneous effects of noise exposure and smoking on OAEs // *Noise Health.* 2015. V. 17. P. 233-236;
130. Merzenich H., Riccetti N., Hoffmann B., Blettner M., Forastiere F., Gianicolo E. Air pollution and airport apron workers: A neglected occupational setting in epidemiological research // *Int J Hyg Environ Health.* 2021. P. 231:113649;
131. Münzel T., Sørensen M., Gori T., et al. Environmental stressors and cardio-metabolic disease: part II–mechanistic insights // *European Heart Journal.* 2017. V. 38. № 8. P. 557-564;

132. Nakashima A, Limardo J, Boone A, Danielson RW // Int J Audiol. 2020. V. 59. S. 1. P. 40-47;
133. Nawab US, Touch SM, Irwin-Sherman T, Blackson TJ, Greenspan JS, Zhu G, Shaffer TH, Wolfson MR. Heliox attenuates lung inflammation and structural alterations in acute lung injury // *Pediatr Pulmonol.* 2005. V. 40. № 6. P. 524-532;
134. Nair SG. Argon: The Future Organ Protectant? // *Ann Card Anaesth.* 2019. V. 22. № 2. P. 111-112;
135. Neyroud N, Tesson F, Denjoy I, et al. A novel mutation in the potassium channel gene KVLQT1 causes the Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome // *Nat Genet.* 1997. V. 15. P. 186-189;
136. Ohlemiller KK, McFadden SL, Ding DL, et al. Targeted mutation of the gene for cellular glutathione peroxidase (Gpx1) increases noise-induced hearing loss in mice // *J Assoc Res Otolaryngol.* 2000. V. 1. P. 243–254;
137. Oliveira M.F., Menezes P.L., Carnau' ba A.T.L., Pereira L.D., Andrade K.C.L., Frizzo A.C.F. Cognitive performance and long-latency auditory evoked potentials: a study on aging // *Clinics. Sao Paulo.* 2021. V. 76. P. e1567;
138. Oppitz S.J., Didoné D.D., da Silva D.D., Gois M., Folgearini J., Ferreira G.C., et al. Long-latency auditory evoked potentials with verbal and nonverbal stimuli // *Braz J Otorhinolaryngol.* 2015. V. 81. I. 6. P. 647-652;
139. Pan Y, Zhang H, VanDeripe DR et al Heliox and oxygen reduce infarct volume in a rat model of focal ischemia // *Exp Neurol.* 2007. V. 205. P. 587-590;
140. Pan Y, Zhang H, Acharya AB et al. The effect of heliox treatment in a rat model of focal transient cerebral ischemia // *Neurosci Lett.* 2011. V. 497. P. 144-147;
141. Pagel P.S., Krolikowski J.G., Shim Y.H., Venkatapuram S., Kersten J.R., Weihrauch D., Warltier D.C., Pratt P.F. Noble gases without anesthetic properties protect myocardium against infarction by activating prosurvival signaling kinases and inhibiting mitochondrial permeability transition in vivo // *Anesth. Analg.* 2007. V. 105. P. 562-569;

142. Pavlov B.N., Grigoriev A.I., Smolin V.V., Komardin I.P., Sokolov G.M., et al. Hyperoxic, normoxic and hypoxic oxygen-argon gaseous mixtures influence on humans under different pressures and respiration times // VTN International Meeting on High Biology. 1997. St. Peterburg. P. 133-142;
143. Preckel B, N Weber, W Schlack Xenon - noble gas with organprotective properties // *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2004. V. 39. № 8. P. 456-462;
144. Qi H, Zhang J, Shang Y, Yuan S, Meng C. Argon inhibits reactive oxygen species oxidative stress via the miR-21-mediated PDCD4/PTEN pathway to prevent myocardial ischemia/reperfusion injury // *Bioengineered.* 2021. V. 1. P. 5529–5539;
145. Ristagno G, Fumagalli F, Russo I, et al. Postresuscitation treatment with argon improves early neurological recovery in a porcine model of cardiac arrest // *Shock.* 2014. V. 41. P. 72e8;
146. Roswall N., Raaschou-Nielsen O., Ketznel M., Overvad K., Halkjær J., Sørensen M. Modeled traffic noise at the residence and colorectal cancer incidence: a cohort study // *Cancer Causes & Control.* 2017. V. 28. № 7. P.745-753;
147. Savary G., Lidouren F., Rambaud J. et al. Argon attenuates multiorgan failure following experimental aortic cross-clamping // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2018. V. 84. №6. P. 1170-1179;
148. Schmitz SM, Dohmeier H, Stoppe C, Alizai PH, Schipper S, Neumann UP, Coburn M, Ulmer TF. Inhaled Argon Impedes Hepatic Regeneration after Ischemia/Reperfusion Injury in Rats // *Int J Mol Sci.* 2020. V. 21. 15:5457;
149. Seixas NS, Goldman B, Sheppard L, et al. Prospective noise induced changes to hearing among construction industry apprentices // *Occup Environ Med.* 2005. V. 62. P. 309-317;
150. Shi L, Chang Y, Li X, et al. Cochlear Synaptopathy and Noise-Induced Hidden Hearing Loss // *Neural Plast.* 2016. P. 2016:6143164;
151. Si Si, Lewkowski Kate, Lin Fritschi, Jane Heyworth, Danny Liew, and Ian Li Productivity Burden of Occupational Noise-Induced Hearing Loss in Australia: A Life Table Modelling Study // *Int J Environ Res Public Health.* 2020. V. 17. P. 13:4667;

152. Siciliano Nascimento Milena, Érica Santos, Cristiane do Prado Helium-oxygen mixture: clinical applicability in an intensive care unit (Sao Paulo) // *Einstein*. 2018. V. 16. №4. P. eAO4199;
153. Śliwińska-Kowalska M, Zaborowski K. WHO environmental noise guidelines for the European Region: a systematic review on environmental noise and permanent hearing loss and tinnitus // *Int J Environ Res Public Health*. 2017. V 14. № 10. P. 1139;
154. Smit KF, Oei GTML, Brevoord D et al Helium induces preconditioning in human endothelium in vivo // *Anesthesiology*. 2013. V. 118. P. 95-104;
155. Smit Kirsten F , Weber Nina C , Markus W Hollmann, and Benedikt Preckel Noble gases as cardioprotectants – translatability and mechanism // *Br J Pharmacol*. 2015. V. 172. № 8. P. 2062-2073;
156. Soares, F., Silva, E., Pereira, F., et al. The Influence of Noise Emitted by Vehicles on Pedestrian Crossing Decision-Making: A Study in a Virtual Environment // *Applied Sciences*. 2020. V. 10. № 8. P. 1-15;
157. Spaggiari S., Kepp O., Rello-Varona S. et al. Antiapoptotic activity of argon and xenon // *Cell Cycle*. 2013. V. 12. № 16. P. 36-42;
158. Spankovich C, Le Prell CG. Associations between dietary quality, noise, and hearing: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002 // *Int J Audiol*. 2014. V. 53. P. 796-809;
159. Stranden Magne , Solvin Håvard , Fors Egil A. , Getz Linn , Helvik Anne-S. Are persons with fibromyalgia or other musculoskeletal pain more likely to report hearing loss? A HUNT study // *BMC Musculoskelet Disord*. 2016. V. 17. P. 1:477;
160. Stucken Emily Z, Hong Robert S Noise-induced hearing loss: an occupational medicine perspective // *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014. V. 22. № 5. P. 388-393;
161. Su-Hua Sha1 and Jochen Schacht Emerging therapeutic interventions against noise-induced hearing loss // *Expert Opin Investig Drugs*. 2017. V. 26. № 1. P. 85-96;
162. Sun X. Occupational Noise Exposure and Worker’s Health in China // *China CDC Wkly*. 2021. V. 3. №18. P. 375-377;

163. Tao L, Davis R, Heyer N, et al. Effect of cigarette smoking on noise-induced hearing loss in workers exposed to occupational noise in China // *Noise Health*. 2013. V. 15. P. 67-72;
164. Tikka C, Verbeek JH, Kateman E, Morata TC, Dreschler WA, Ferrite S. Interventions to prevent occupational noise-induced hearing loss // *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. V. 7. № 7. P. CD006396;
165. Trung N. Le, Louise V. Straatman, Jane Lea and Brian Westerberg Current insights in noise-induced hearing loss: a literature review of the underlying mechanism, pathophysiology, asymmetry, and management options // *Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2017. V. 46. P. 1:41;
166. Ulbrich F, Schallner N, Coburn M, et al. Argon inhalation attenuates retinal apoptosis after ischemia/reperfusion injury in a time- and dose-dependent manner in rats // *PLoS One*. 2014. V. 9. P. e115984;
167. Ulbrich F, Kaufmann K, Roesslein M, et al. Argon mediates anti-apoptotic signaling and neuroprotection via inhibition of Toll-like receptor 2 and 4 // *PLoS One*. 2015. V. 10. P. e0143887;
168. Ulbrich F, Lerach T, Biermann J, et al. Argon mediates protection by interleukin-8 suppression via a TLR2/TLR4/ STAT3/NF-kappaB pathway in a model of apoptosis in neuroblastoma cells in vitro and following ischemiareperfusion injury in rat retina in vivo // *J Neurochem*. 2016. V. 138. P. 859e73;
169. Ulbrich F, Goebel U. The Molecular Pathway of Argon-Mediated Neuroprotection // *Int J Mol Sci*. 2016. V. 31. № 17. P. 11:1816;
170. Ulmer TF, Fragoulis A, Dohmeier H, Kroh A, Andert A, Stoppe C, Alizai H, Klink C, Coburn M, Neumann UP. Argon Delays Initiation of Liver Regeneration after Partial Hepatectomy in Rats // *Eur Surg Res*. 2017. V. 58. № 5-6. P. 204-215;
171. Van Dinteren R., Arns M., Jongsma M.L.A., Kessels R.P.C. P300 Development across the Lifespan: A Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS One*. 2014. V. 9. №. 2. P. 1-13;
172. Vas Venessa, Michael A. Akeroyd<sup>3</sup>, and Deborah A. Hall A Data-Driven Synthesis of Research Evidence for Domains of Hearing Loss, as Reported by Adults

- With Hearing Loss and Their Communication Partners // Trends in Hearing Volume. 2017. V. 21. P. 1-25;
173. Vdovin A.V., Nozdracheva L.V., Pavlov B.N. Parameters of energy metabolism of the rat brain during inhalation of hypoxic mixtures containing nitrogen and argon // Bull. Exp. Biol. Med. 1998. V. 125. P. 618-619;
174. Wang B, Han L, Dai S, Li X, Cai W, Yang D, Chen L, Wang N, Zhu B, Zhang J Hearing Loss Characteristics of Workers with Hypertension Exposed to Occupational Noise: A Cross-Sectional Study of 270,033 Participants // Biomed Res Int. 2018. V. 19. P. 2018:8541638;
175. Ward WD, Santi PA, Duvall 3rd AJ, Turner CW. Total energy and critical intensity concepts in noise damage // Ann Otol Rhinol Laryngol. 1981. V. 90. P. 584-590;
176. Weber Nina C. and Benedikt Preckel. Gaseous mediators: an updated review on the effects of helium beyond blowing up Balloons// Intensive Care Medicine Experimental. 2019. V. 7. P.1:73;
177. Witherspoon J.D., Wiebers J.E., Hiestand W.A., Heimlich A.H. Decompression of mice in atmospheres containing helium or argon in place of nitrogen // Aerosp. Med. 1964. V. 35. P. 529-532;
178. Wood MB, Zuo J. The contribution of immune infiltrates to ototoxicity and cochlear hair cell loss // Front Cell Neurosci. 2017. V. 12. P. 11:106;
179. Woodman G.F. A Brief Introduction to the Use of Event-Related Potentials (ERPs) in Studies of Perception and Attention // Atten Percept Psychophys. 2010. V. 72. №8. P. 2031-2046;
180. Xiaowen Li, Xing Rong, Zhi Wang, Aihua Lin Association between Smoking and Noise-Induced Hearing Loss: A Meta-Analysis of Observational Studies // Int J Environ Res Public Health. 2020 Feb. V. 17. P. 4:1201;
181. Yarin Y.M., Amarjargal N., Fuchs J., Haupt H., Mazurek B., Morozova S.V., Gross J. Argon protects hypoxia-, cisplatin- and gentamycin-exposed hair cells in the newborn rat's organ of Corti // Hear. Res. 2005. V. 201. P. 1-9;

182. Zevitas CD, Spengler JD, Jones B, McNeely E, Coull B, Cao X, Loo SM, Hard AK, Allen JG. Assessment of noise in the airplane cabin environment // *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2018. V. 28. № 6. P. 568-578;
183. Zhang X, Liu Y, Zhang L et al. Genetic variations in protocadherin 15 and their interactions with noise exposure associated with noise-induced hearing loss in Chinese population // *Environ Res*. 2014. V. 135. P. 247-252;
184. Zhang R, L. Zhang, A. Manaenko, Z. Ye, W. Liu, X. Sun Helium preconditioning protects mouse liver against ischemia and reperfusion injury through the PI3K/Akt pathway // *J Hepatol*. V. 61. № 5. P. 1048-1055;
185. Zhang R, Yu Y, Manaenko A et al Effect of helium preconditioning on neurological decompression sickness in rats // *J Appl Physiol*. 2019. V. 126. P. 934-940;
186. Zhao H., Mitchell S, Ciechanowicz S, et al. Argon protects against hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats through activation of nuclear factor (erythroid-derived2)-like 2 // *Oncotarget*. 2016. V. 7. P. 25640-25651;
187. Zhao H, Mitchell S, Koumpa S, et al. Heme oxygenase-1 mediates neuroprotection conferred by argon in combination with hypothermia in neonatal hypoxia-ischemia brain injury // *Anesthesiology* 2016. V. 125. P. 180-192;
188. Zong S, Zeng X, Guan Y et al. Association of Glutathione s-transferase M1 and T1 gene polymorphisms with the susceptibility to acquired sensorineural hearing loss: a systematic review and meta-analysis // *Sci Rep*. 2019. V. 9. P. 1:833.