

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва, 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Государственном научном центре Российской Федерации – Институте медико-биологических проблем Российской академии наук.

Научный руководитель: Доктор медицинских наук, профессор РАН Сигалева Елена Эдуардовна

Официальные оппоненты: **Федин Анатолий Иванович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Золотова Татьяна Викторовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова»

Защита состоится «__» _____ 2024г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 24.1.023.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Государственном научном центре Российской Федерации – Институте медико-биологических проблем Российской академии наук по адресу: 123007 г. Москва, Хорошевское шоссе, 76 А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственного научного центра Российской Федерации – Института медико-биологических проблем Российской академии наук и на сайте

<http://www.imbp.ru/WebPages/win1251/ScienceN/DisserSov/Marchenko2024/Marchenko.html>

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,
кандидат биологических наук

Светлана Викторовна Поддубко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Шум является одной из ведущих причин развития заболеваний, приводящих к снижению или полной утрате трудоспособности населения Российской Федерации и наносящих ущерб экономике страны. Программой ООН по окружающей среде ЮНЕП шум был назван угрозой для здоровья людей, требующей повышенного внимания (Доклад ЮНЕП «Рубежи», 2022).

Проблема воздействия повышенного шума является актуальным вопросом 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 (Дворянчиков и др., 2018; Мацнев, Сигалева, 2018; Шайхлисламова и др., 2018; Безрукова, Новикова, 2022; Тория и др., 2023). При этом в условиях повышенного шума происходит снижение качества выполнения операторской деятельности, что может приводить к ошибкам, травмам и катастрофам, связанным с человеческим фактором (Морозов 1971; Зинкин и др., 2017, 2020).

Продолжительная экспозиция шумов интенсивностью свыше 70 дБ приводит к запуску каскада патологических процессов в различных отделах слухового анализатора, вследствие чего развиваются временные (обратимые) или постоянные (необратимые) нарушения слуха (Sun, 2021).

Помимо повышения порогов слуха временного или постоянного характера, шум может вызывать ряд «неслуховых» (экстраауральных) эффектов, изученных на сегодняшний день, недостаточно (Basner et al., 2014; Golmohammadi, Darvishi, 2019).

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 (Аденинская и др., 2016; Tikka et al., 2017). Перспективные нейро- и отопротективные средства должны способствовать восстановлению микроциркуляции в поврежденных тканях, устранению эндотелиальной дисфункции, нормализации метаболических процессов в поврежденных клетках (Аденинская и др., 2016; Панкова, Федина, 2021).

К числу перспективных немедикаментозных средств профилактики и лечения последствий неблагоприятного влияния шума на орган слуха человека можно отнести

использование ингаляций искусственными дыхательными смесями, содержащими инертные газы аргон и гелий. Эффективность аргона в качестве средства защиты структур слухового анализатора была убедительно продемонстрирована при моделировании повреждения органа Корти в экспериментальном исследовании с участием животных (Yarin et al., 2005). В работах Мацнева Э.И. и соавторов был подтвержден отопротективный эффект метода дыхания газовой смесью, содержащей инертный газ аргон, примененного *во время экспериментального воздействия шума* у здоровых добровольцев (Мацнев и др., 2007). Описанный способ шумовой отопротекции был защищен патентами Российской Федерации (2376041 РФ; 2390358 РФ).

Применение другого инертного газа, гелия, также представляется оправданным в целях шумовой отопротекции с учетом понимания патогенеза развития различных видов сдвигов порогов слуха (Weber, Preckel, 2019).

Анализ данных, полученных в течение последних лет (Gardner, Menon, 2018; Weber, Preckel, 2019), позволяет предположить, что совместное применение в составе одной газовой смеси инертных газов аргона и гелия может способствовать потенцированию их нейро- и отопротективных свойств.

В последние годы были опубликованы результаты работ, посвященных изучению возможности *прекондиционирования* кислородно-аргоновыми и кислородно-гелиевыми смесями в целях органопротекции, предъявляемых перед моделированием повреждения различных тканей. Так, была показана целесообразность предварительного применения кислородно-аргоновых смесей перед моделированием повреждения сердечной мышцы (Hafner et al., 2016; Mayer et al., 2016; Kiss et al., 2018; Savary et al., 2018; Qi et al., 2021), почек и кишечника (Savary et al., 2018).

Описана достоверная нейропротекторная эффективность прекондиционирования кислородно-гелиевой смесью в экспериментальных исследованиях с участием животных (Li et al., 2016).

Таким образом, представляется актуальным исследование эффективности применения метода дыхания искусственными газовыми смесями, содержащими инертные газы аргон и гелий, предъявляемого путем прекондиционирования, в целях 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:

- 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 отолпротективной эффективности метода дыхания *кислородно-аргоновой* (20% O₂; 80% Ar) и *кислородно-аргоно-гелиевой* (20% O₂; 25% Ar; 55% He) газовыми смесями у здоровых добровольцев в условиях воздействия шума указанных характеристик;
- 5) Оценка отолпротективной эффективности метода дыхания *кислородно-аргоно-гелиевой* (20% O₂; 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 отолпротекции в условиях воздействия шума.

Научная новизна

- 1) Впервые подтверждена достоверная *отолпротективная* эффективность метода дыхания искусственной газовой смесью, содержащей инертные газы аргон и гелий (20% O₂; 25% Ar; 55% He), в условиях воздействия шума у человека;
- 2) Впервые продемонстрирована достоверная *нейропротективная* эффективность метода дыхания искусственной газовой смесью, содержащей инертные газы аргон и гелий (20% O₂; 25% Ar; 55% He), в условиях воздействия шума у человека;
- 3) Разработан инновационный способ применения метода дыхания *кислородно-аргоно-гелиевой газовой смесью* для использования посредством *прекондиционирования* в целях ото- и нейропротекции в условиях воздействия шума.

Теоретическая и практическая значимость работы

Экспериментально подтверждена ото- и нейропротективная эффективность метода дыхания *кислородно-аргоно-гелиевой газовой смесью* (20% O₂; 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% O₂; 25% Ar; 55% He), продолжительность ингаляции 30 минут) по сравнению с *кислородно-аргоновой газовой смесью* (20% O₂; 80% Ar), продолжительность ингаляции 30 минут) у добровольцев в условиях воздействия шума указанных параметров.

Разработанный инновационный «Способ профилактики нарушений слуховой функции у человека при воздействии шума» подтвержден патентом РФ №2779973 01.10.2021г.

Положения, выносимые на защиту

- 1) Применение метода дыхания нормоксической газовой смесью с содержанием аргона и гелия (20% O₂; 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% O₂; 25% Ar; 55% He) по сравнению с *кислородно-аргоновой газовой смесью* (20% O₂; 80% Ar) у добровольцев в условиях воздействия шума;
- 3) Подтверждена ото/нейропротективная эффективность способа применения метода дыхания искусственной газовой смесью (20% O₂; 25% Ar; 55% He) посредством *прекондиционирования* при воздействии шума у человека.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Диссертационная работа выполнена с использованием комплекса современных аудиометрических и нейрофизиологических методов исследования. Проведена адекватная статистическая обработка данных. Выносимые на защиту положения и выводы основаны на достоверных результатах исследований, проиллюстрированных графиками и таблицами.

Апробация работы

Основные положения 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 чтениях 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.

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

Связь работы с научными программами

Работа выполнена при поддержке программы фундаментальных исследований ГНЦ РФ-ИМБП РАН, тема 64.1.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, четырех глав, заключения, выводов и списка литературы, содержащего 188 источников, из них 67 источников на русском языке. Работа проиллюстрирована 44 рисунками и 26 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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.

I. 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

На проведение исследований было получено разрешение комиссии по биомедицинской этике при ГНЦ РФ – ИМБП РАН от 16.06.2020г. в соответствии с требованиями Российского Национального Комитета по биоэтике.

В исследованиях приняли участие 10 здоровых мужчин-добровольцев в возрасте от 26 до 43 лет с исходными возрастными нормальными тональными порогами слуха для всех тестируемых частот в диапазоне 125-8000 Гц (в соответствии со стандартом ISO 7029:2017).

Выбор основного воздействующего фактора

Выбор белого шума в настоящем исследовании в качестве воздействующего фактора был обусловлен тем, что он включает весь диапазон воспринимаемых человеком частот с одинаковой амплитудой и спектральной плотностью. Экспозиция широкополосного белого шума интенсивностью 85 дБ составляла 2 часа.

Характеристика экспериментальных воздействий

Для ингаляций применялись нормоксические кислородно-аргоновая (КАрГС, 20% O₂, 80% Ar) и кислородно-аргоно-гелиевая смеси (КАрГГС, 20% O₂, 25% Ar, 55% He) производства ООО «Акела-Н». В качестве плацебо был использован атмосферный воздух. Сеанс дыхания газовыми смесями проводился в течение 30 минут при нормобарических условиях методом прекондиционирования непосредственно перед воздействием шума.

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». 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. 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% O₂; 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 КАрГГС (20% O₂, 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).

Тональная пороговая аудиометрия проводилась в соответствии с ГОСТ Р ИСО 8253-1–2012 в звукоизолированной кабине фирмы «Tracor Inc.» (модель AR95, Austin Texas, США), где уровень шума не превышал 30 дБА, при помощи аппаратно-программного комплекса (АПК) «Нейро-Аудио» (Нейрософт, Россия. Регистрационное удостоверение на медицинское изделие №ФСР 2008/02725). Воздушное проведение слуха исследовали в диапазоне частот 125 – 8000 Гц, костно-тканевое проведение слуха исследовалось для частот от 250 до 6000 Гц.

II. 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.

В исследовании приняли участие 16 добровольцев мужского пола в возрасте 20-40 лет, медиана возраста – 30,5 лет, работающих в условиях одного предприятия не более 2 лет.

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.

Основными критериями включения добровольцев в исследование явились:

- исходные возрастные нормальные тональные пороги слуха для всех тестируемых частот в диапазоне от 125 до 8000 Гц (в соответствии со стандартом ISO 7029:2017);
- наличие временных сдвигов порогов слуха после дневной рабочей смены, выявленное при проведении тональной пороговой аудиометрии. Сдвиг порогов слуха считался временным, если пороги слуха возвращались к исходным значениям через 12 часов.

Характеристика экспериментальных воздействий

В качестве средства отопротекции использовалась нормоксическая кислородно-аргоно-гелиевая смесь (КАрГГС, 20% O₂, 25% Ar, 55% He) производства ООО «Акела-Н», применяемая методом прекондиционирования. 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» (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 (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.

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 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% O₂, 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.

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

Методы исследования

Тональная пороговая аудиометрия проводилась в соответствии с ГОСТ Р ИСО 8253-1–2012 в звукоизолированной кабине фирмы «Tracor 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 250-6000 Гц.

Объективная оценка функционального состояния слуховой системы добровольцев проводилась при помощи регистрации задержанной вызванной отоакустической эмиссии (ЗВОАЭ), отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения (ПИОАЭ) и коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП) с использованием АПК «Нейро-Аудио» (ООО «Нейрософт», Россия).

Для регистрации ЗВОАЭ использовали нелинейную акустическую стимуляцию 1000 звуковых стимулов с интенсивностью 75 дБ уровня звукового давления (УЗД) на частотах

1000-4000 Гц. Статистическому анализу были подвергнуты показатели соотношений «сигнал/шум» и репродуктивности ЗВОАЭ в частотном диапазоне (1000-5000 кГц).

Для регистрации ПИОАЭ использовали стимуляцию парой чисто-тональных сигналов с частотами f_1 и f_2 интенсивностью 65 дБ УЗД и 55 дБ УЗД, соответственно. Соотношение между частотами составляло: $f_1 = 1,2 f_2$. Статистическому анализу были подвергнуты соотношения «сигнал/шум» ПИОАЭ (дБ) в частотном диапазоне 556 – 4444 Гц.

Регистрация КСВП также проводилась с использованием АПК «Нейро-Аудио» по стандартной методике в «вертекс-мастоидальном» отведении. 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. Статистически оценивались показатели латентности I, II, III, IV и V пиков КСВП (мс).

Для объективной оценки процессов направленного внимания и восприятия информации до и после воздействия шума указанных характеристик использовали метод регистрации акустических когнитивных вызванных потенциалов (АКВП). На кожные покровы головы фиксировались электроды: активный электрод (Fz) – отведение от лобно-центральной области, референтные электроды – отведения относительно ипсилатеральных мастоидальных отростков височной кости (M1 и M2), заземляющий электрод (Fpz) устанавливался на кожу лба по средней линии на границе роста волос. При проведении методики была использована стандартная «odd-ball» парадигма, при которой применялась псевдослучайная акустическая бинауральная стимуляция частыми «незначимыми» и редкими «значимыми» тональными послылками. На предъявление «значимых» сигналов добровольцы, сидящие с открытыми глазами, реагировали нажатием кнопки. 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. Частота тона «незначимого» стимула – 1000 Гц, вероятность возникновения – 80%, форма огибающей – окно Блэкмана. Проводились регистрация и анализ временных характеристик АКВП (латентность пика P3 и межпикового интервала N2-P3 комплекса P300, мс).

Статистический анализ

Все аудиологические исследования проводились для правого и левого уха добровольцев. На основании полученных данных рассчитывались межауральные значения показателей (медиана (Me) и интерквартильный размах (IQR)), которые были подвергнуты

статистическому анализу. Сравнение значений параметров включало дисперсионный анализ повторных наблюдений Фридмана. В случае обнаружения статистически значимых различий ($p < 0,05$), медианы выборок сравнивали попарно с помощью критерия Уилкоксона.

Все статистические тесты проводились с использованием программного обеспечения Statistica 10.0.

Результаты и обсуждение

I. 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

1. Динамика показателей тональной пороговой аудиометрии

Все фоновые тональные пороги слуха (дБ) у добровольцев по данным тональной пороговой аудиометрии в частотном диапазоне 125–8000 Гц находились в пределах нормы (в соответствии со стандартом ISO 7029:2017).

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 после воздействия 2-х часового белого шума во всем тестируемом частотном диапазоне, 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 2).

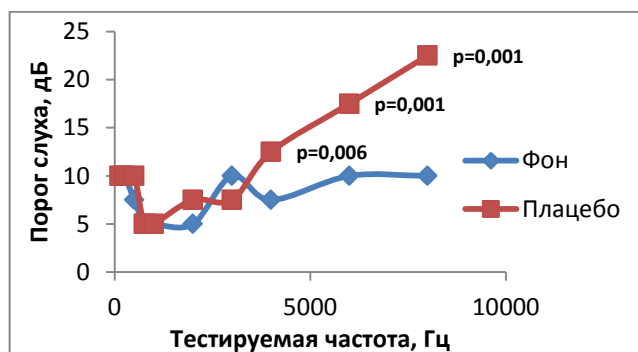


Рисунок 2. Достоверное повышение тональных порогов слуха на частотах 4000 Гц, 6000 Гц, 8000 Гц в серии исследований «Плацебо» по сравнению с серией «Фон»

Через 24 часа тональные пороги слуха возвращались к исходным значениям ($n=10$).

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.

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 3).

В серии «Аргон+Гелий» достоверное снижение порогов слуха (дБ) по сравнению с серией «Плацебо» отмечалось для частот 4, 6, 8 кГц ($p=0,006$; $0,001$; $0,001$; рисунок 3).

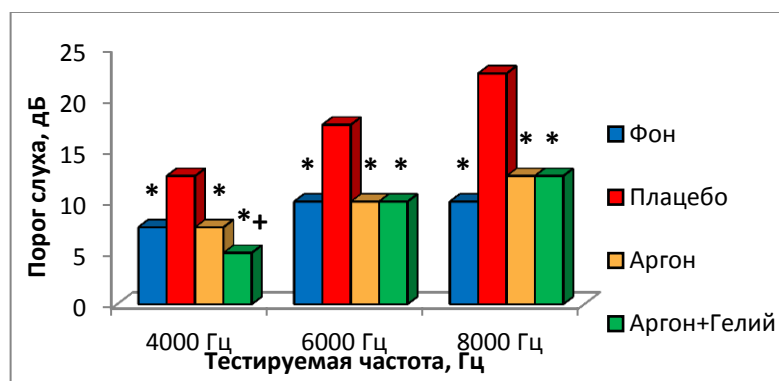


Рисунок 3. Динамика межауральных значений тональных порогов слуха (дБ) на частотах 4000, 6000, 8000 Гц ($n=10$)

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, динамика показателей тональной пороговой аудиометрии свидетельствуют о достоверной отолпротективной эффективности метода дыхания КАРГС и КАРГГС, предъявляемого путем прекондиционирования, а также о большей эффективности применения смеси, содержащей комбинацию газов аргона и гелия.

2. Динамика показателей ЗВОАЭ

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

В серии «Плацебо» анализ динамики значений соотношения «сигнал/шум» и показателя репродуктивности не выявил однонаправленных изменений у добровольцев в частотном диапазоне 1000–3000 Гц. Достоверное уменьшение ($p < 0,05$) анализируемых показателей было зафиксировано на частоте 4000 Гц у всех участников исследования, что свидетельствует о достоверном негативном влиянии шума интенсивностью 85 дБА и продолжительностью 2 часа на слуховую систему добровольцев.

В сериях «Аргон» и «Аргон+Гелий» величины межауральных значений соотношения «сигнал/шум» и репродуктивности ЗВОАЭ (дБ) на частоте 4000 Гц достоверно превышали значения аналогичных показателей в серии «Плацебо» у всех добровольцев ($p=0,0006$ и $p=0,0002$; $p=0,0001$ соответственно, рисунок 4).

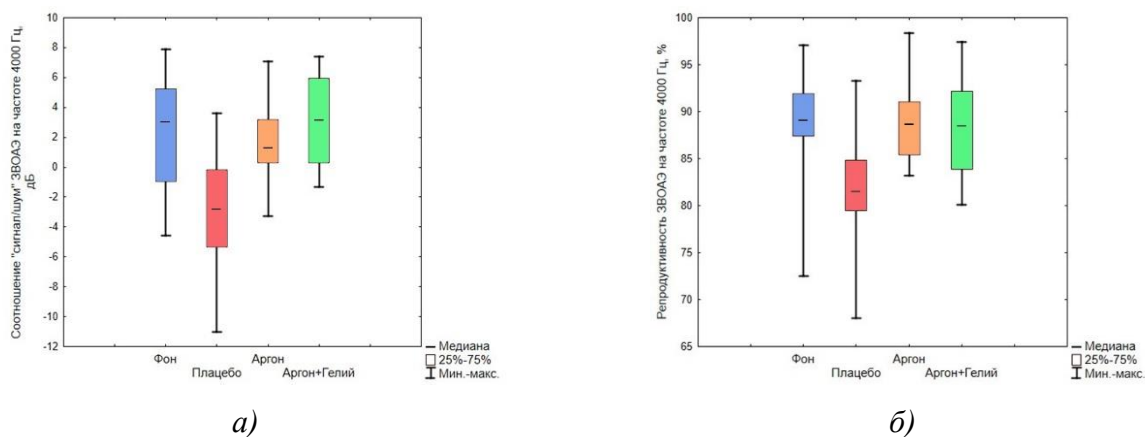


Рисунок 4. Динамика межауральных значений а) – соотношения «сигнал/шум» (дБ), б) – показателя репродуктивности (%) ЗВОАЭ на частоте 4000 Гц

Показатели соотношения «сигнал/шум» ЗВОАЭ 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.

3. Динамика показателей ПИОАЭ

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), что свидетельствует о достоверном негативном влиянии экспериментального шума на функциональное состояние слуховой системы добровольцев.

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; рисунок 5).

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; рисунок 5).

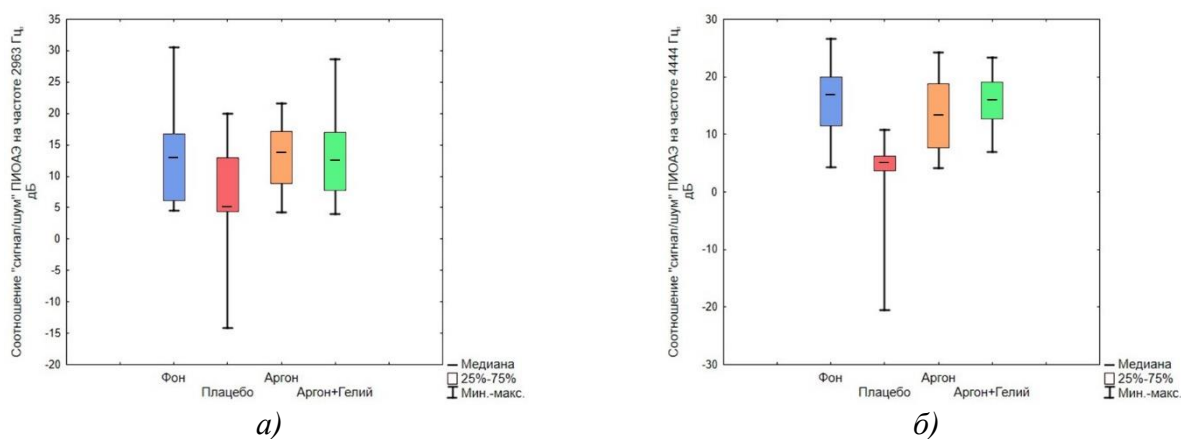


Рисунок 5. Динамика соотношения «сигнал/шум» ПИОАЭ в экспериментальных сериях на частоте а) – 2963 Гц, б) – 4444 Гц, $n=10$

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

Динамика показателей соотношения «сигнал/шум» ПИОАЭ (дБ) свидетельствует о достоверном отопротективном эффекте использования метода ингаляций КАРГС и КАРГГС, предъявляемого путем прекондиционирования, а также о большей отопротективной эффективности КАРГГС по сравнению с КАРГС.

4. Динамика показателей КСВП

Статистической обработке были подвергнуты показатели межауральных значений латентных периодов (ЛП) I-V пиков КСВП (мс) у 10 добровольцев. Достоверные изменения были зафиксированы для латентных периодов I и V пиков КСВП. Анализ динамики межауральных показателей латентных периодов II, III, IV пиков КСВП не выявил достоверных однонаправленных изменений.

При проведении анализа динамики межауральных значений показателей КСВП было выявлено достоверное увеличение латентных периодов I и V пиков (мс) в серии исследований «Плацебо» по сравнению с фоновыми показателями ($p=0,004$ и $p=0,009$ соответственно), что свидетельствует о достоверном влиянии экспозиции экспериментального шума (2ч, 85 дБА) на функциональное состояние слуховой системы добровольцев.

В сериях с применением КАРГС и КАРГГС наблюдалось достоверное уменьшение латентных периодов I и V пиков КСВП ($p=0,0002$, $p=0,0001$, соответственно, в серии «Аргон»; $p=0,00009$ в серии «Аргон+Гелий») по сравнению с серией «Плацебо» (рисунок б). Достоверных различий между эффективностью применяемых газовых смесей по данным КСВП обнаружено не было.

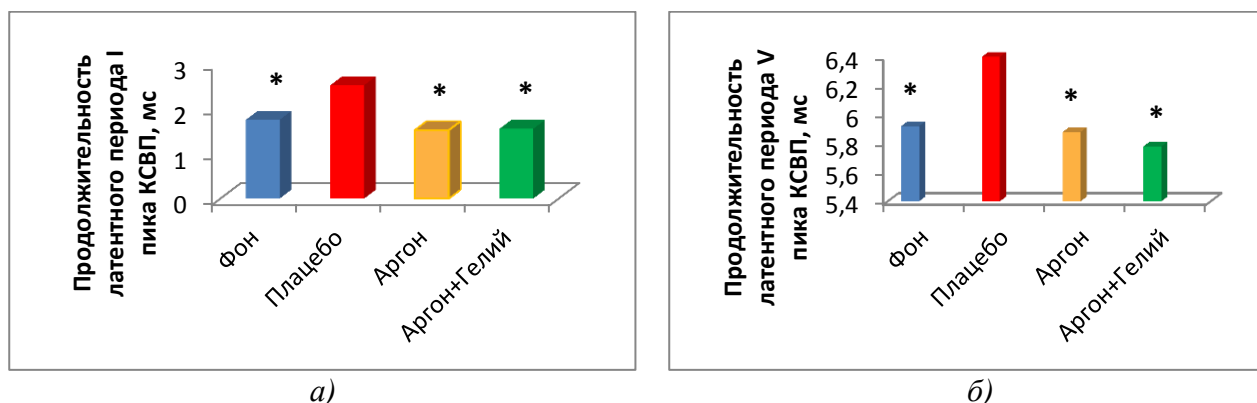


Рисунок 6. Динамика межауральных значений латентных периодов а) – I пика КСВП; б) – V пика КСВП в экспериментальных сериях (мс; $n=10$);

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

Динамика показателей КСВП (мс) демонстрирует достоверную ототропективную эффективность использования метода дыхания КАРГС и КАРГГС, предъявляемого перед воздействием экспериментального шума.

5. Динамика показателей АКВП

При анализе динамики параметров АКВП у 10 добровольцев после экспозиции шума (серия «Плацебо») было выявлено достоверное ($p < 0,05$) увеличение латентного периода межпикового интервала N2-P3 и латентности пика P3, что свидетельствует о снижении скорости протекания когнитивных процессов ($p < 0,05$) после воздействия шума (2ч, 85 дБА).

При сравнении показателей в сериях «Аргон» и «Плацебо» обнаружена тенденция к укорочению латентного периода межпикового интервала N2-P3 после применения КАРГС ($p = 0,074$), выявлено достоверное уменьшение латентности пика P3 после применения КАРГС по сравнению с плацебо ($p = 0,036$, рисунок 7).

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; рисунок 7).

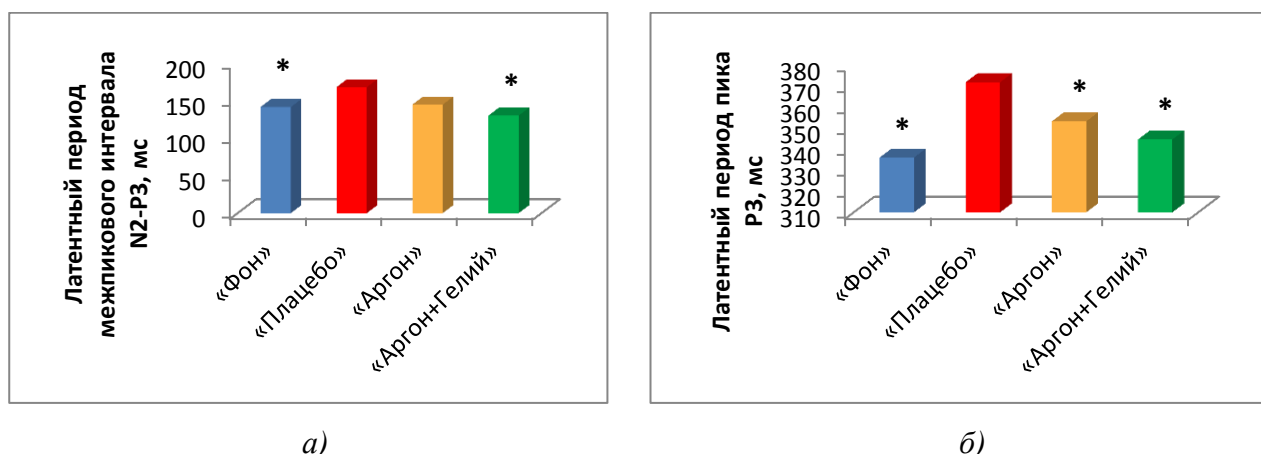


Рисунок 7 Динамика латентных периодов АКВП а) – межпикового интервала N2-P3; б) – пика P3 в экспериментальных сериях (мс; n=10);

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

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

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 ($p = 0,049$), что позволяет сделать вывод о большей эффективности ингаляций КАРГГС, содержащей комбинацию газов аргона и гелия.

II. 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

1. Динамика аудиологических показателей в сериях исследований «Фон», «Шум», «После шума»

У всех добровольцев отмечалось повышение межауральных значений тональных порогов слуха во всем анализируемом частотном диапазоне в серии «Шум» (непосредственно после окончания рабочей смены) по сравнению с фоновыми значениями, достоверное повышение порогов слуха отмечалось на частотах 4, 6, 8 кГц (рисунок 8).

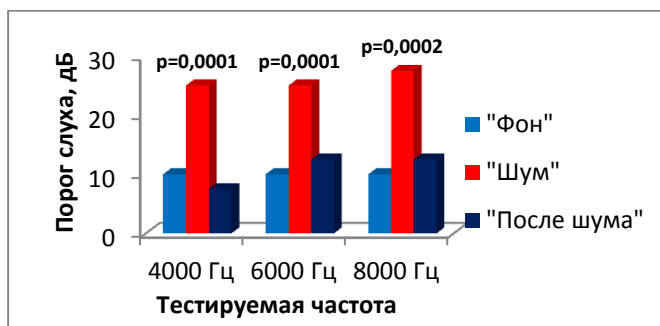


Рисунок 8. Динамика межауральных показателей тональной пороговой аудиометрии в частотном диапазоне 4000-8000 Гц в сериях «Фон», «Шум», «После шума»

При обследовании через 12 часов после рабочей смены (серия «После шума») пороги слуха восстанавливались до фоновых значений, что свидетельствует о временном характере сдвигов порогов слуха у всех добровольцев (рисунок 8).

Межауральные значения показателей соотношения «сигнал/шум» и репродуктивности ЗВОАЭ достоверно уменьшались в серии «Шум» на частоте 4000 Гц по сравнению с фоновыми значениями и возвращались к исходным значениям через 12 часов после прекращения шумового воздействия (рисунок 9).

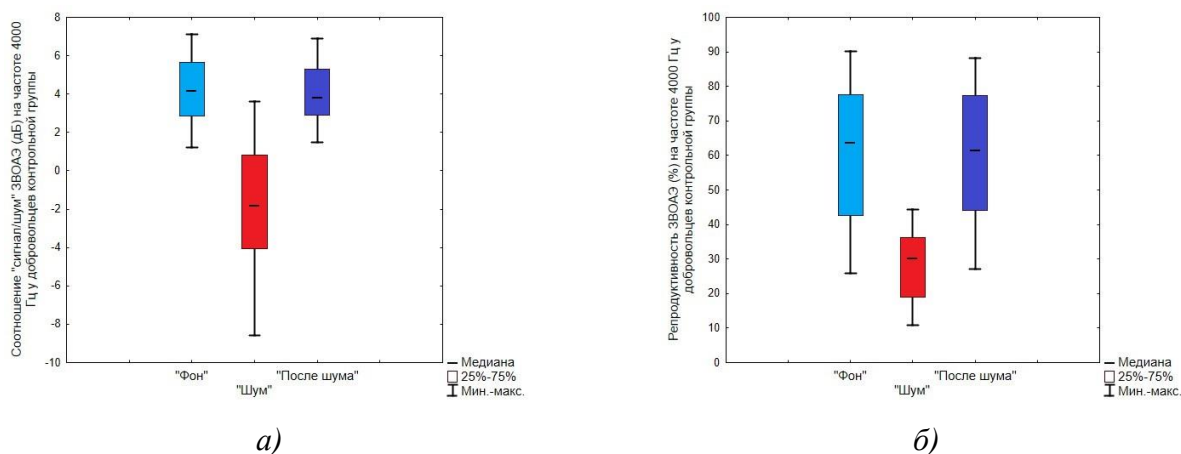


Рисунок 9. Динамика межауральных показателей а) – соотношения «сигнал/шум», б) – репродуктивности ЗВОАЭ на частоте 4000 Гц в сериях «Фон», «Шум», «После шума»

2. Динамика аудиологических показателей в серии исследований

«Отопротекция»

Сравнительный анализ данных тональной пороговой аудиометрии в серии «Отопротекция» выявил достоверное повышение порогов слуха у добровольцев контрольной группы, получавшей плацебо (атмосферный воздух) по сравнению с фоновыми показателями на частотах 750 Гц, 3, 4, 6, 8 кГц ($p=0,0008$; $0,0004$; $0,0001$; $0,0007$; $0,0004$, соответственно). Показатели тональных порогов слуха у добровольцев экспериментальной группы, получавших ингаляции КАРГГС, в серии «Отопротекция» соответствовали фоновым значениям.

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 на частотах 4, 6, 8 кГц: показатели в серии «Отопротекция» достоверно превышали аналогичные показатели в серии «Шум» ($p=0,0006$, $p=0,0007$, $p=0,0009$), что свидетельствует о достоверной отопротективной эффективности применения курса ингаляций КАРГГС у добровольцев, работающих в условиях повышенного шума.

Статистический анализ динамики межауральных значений соотношения «сигнал/шум» и репродуктивности 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» ($p=0,0004$, $p=0,0005$; рисунок 10).

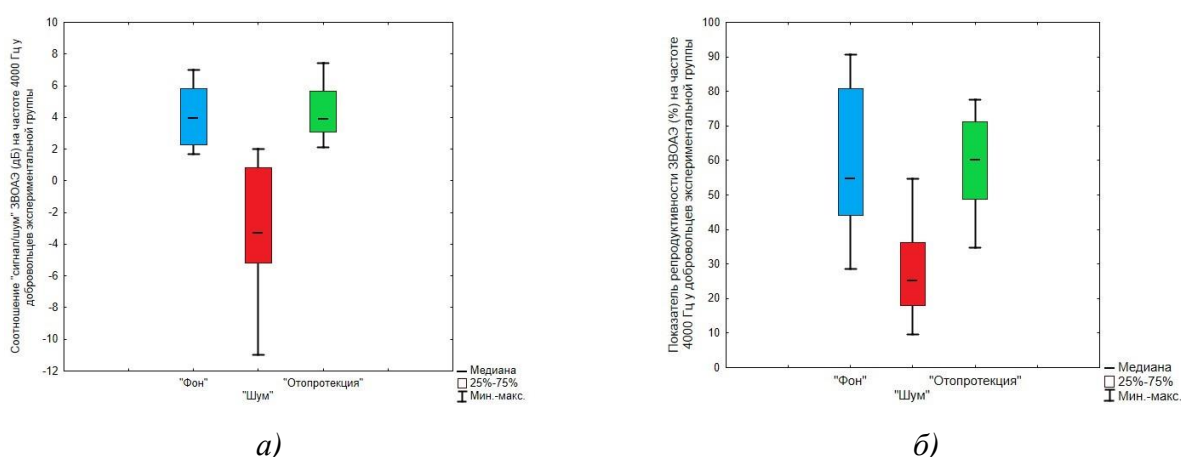


Рисунок 10. Динамика межауральных значений а) – соотношения «сигнал/шум», б) – репродуктивности ЗВОАЭ на частоте 4000 Гц в сериях «Фон», «Шум», «Отопротекция» у добровольцев экспериментальной группы

При сравнении межауральных значений показателей «сигнал/шум» и репродуктивности ЗВОАЭ у добровольцев контрольной группы, получавших плацебо, 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» ($p=0,0004$, $p=0,0006$ соответственно), что свидетельствует о негативном влиянии производственного шума на функциональное состояние слуховой системы работников.

3. Динамика аудиологических показателей в сериях исследований «Отопротекция» и «30+»

Сравнение межауральных показателей тональных порогов слуха у добровольцев экспериментальной группы в сериях «Отопротекция» и «30+» выявило достоверное повышение указанных показателей только на частоте 8000 Гц в серии «30+» ($p=0,03$). Для остальных тестируемых частот достоверных различий выявлено не было (рисунок 11).

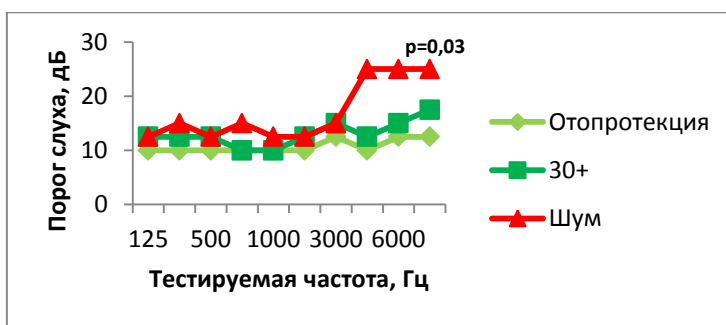


Рисунок 11. Динамика межауральных показателей тональной пороговой аудиометрии (дБ) в частотном диапазоне 125-8000 Гц в сериях «Шум», «Отопротекция», «30+» у добровольцев экспериментальной группы

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 12а).

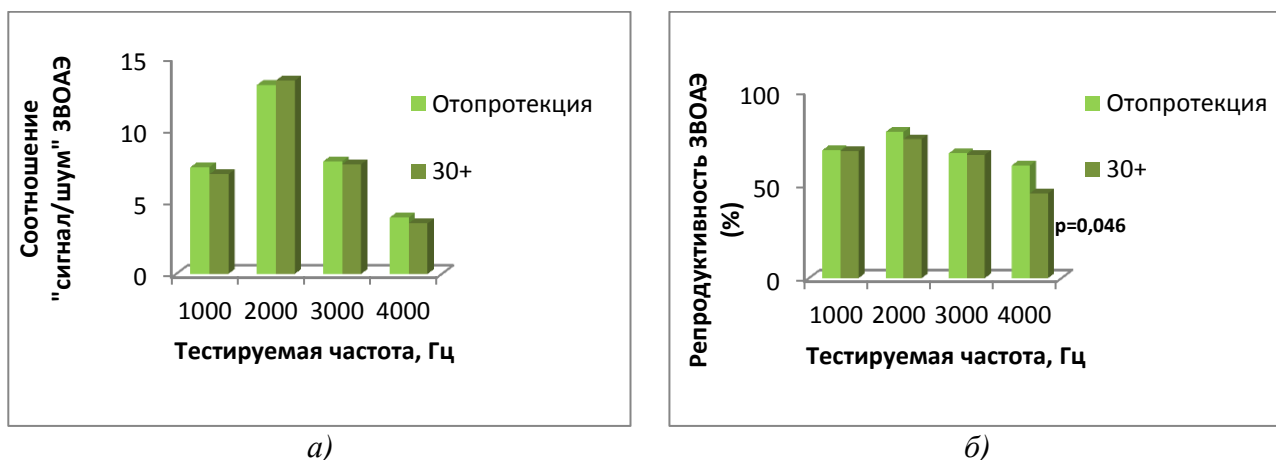


Рисунок 12. Динамика межауральных значений соотношения а) – «сигнал/шум», б) – репродуктивности ЗВОАЭ (дБ) в частотном диапазоне 1000-4000 Гц в сериях «Отопротекция» и «30+» у добровольцев экспериментальной группы

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 12б).

Таким образом, динамика показателей тональной пороговой аудиометрии и показателя соотношения «сигнал/шум» ЗВОАЭ у добровольцев экспериментальной группы свидетельствует о достоверном сохранении отопротективного эффекта КАрГГС на протяжении 30 дней после завершения курса ингаляций.

Заключение

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 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. Результаты настоящего исследования позволяют сделать вывод, о том, 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 (Trung et al., 2017).

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% O₂, 25% Ar, 55% He) по сравнению с КАрГС (20% O₂; 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. АКВП отражают изменения функциональной активности коры головного мозга, структур таламуса и гиппокампа при анализе предъявляемой звуковой информации (Low et al., 2021; Oliveira et al., 2021).

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 (Oppitz et al., 2015; Didone et al., 2019). 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, 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.

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% O₂; 25% Ar; 55% He) по сравнению с кислородно-аргоновой газовой смесью (20% O₂; 80% Ar), использованных путем прекондиционирования, у добровольцев в условиях воздействия шума;
- 5) Использование курса 10 ингаляций нормоксической кислородно-аргоно-гелиевой газовой смесью (20% O₂; 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.

Список работ, опубликованных по материалам диссертации

Статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК России:

- 1) Марченко Л.Ю., Сигалева Е.Э., Анিকেев 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

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.