

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Фунтикова Инна Сергеевна

**ГИГИЕНИЧЕСКАЯ И КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ НЕЙРОСЕНСОРНОЙ ТУГОУХОСТИ**

3.2.4. Медицина труда

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Елена Леонидовна Смирнова

Новосибирск – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	12
1.1 Современные представления о патогенезе профессиональной нейросенсорной тугоухости.	12
1.2 Роль основных профессиональных критериев риска в развитии профессиональной нейросенсорной тугоухости.	17
1.3 Роль молекулярно-биологических особенностей организма в развитии профессиональной нейросенсорной тугоухости.	26
1.4 Резюме.	34
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	35
2.1 Общая характеристика обследованных лиц.	35
2.2 Методы исследования.	43
2.2.1 Клинико-функциональные и инструментальные методы исследования. .	43
2.2.2 Забор материала.	48
2.2.3 Методы исследования полиморфизма генов.	49
2.2.4 Статистический анализ результатов исследования.	51
ГЛАВА 3 АНАЛИЗ УСЛОВИЙ ТРУДА И ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РИСКА.	52
3.1 Санитарно-гигиеническая характеристика условий труда обследованных лиц.	52
3.2 Гигиеническая оценка профессионального риска.	62
ГЛАВА 4 КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ.	69
ГЛАВА 5 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ У БОЛЬНЫХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ НЕЙРОСЕНСОРНОЙ ТУГОУХОСТЬЮ С ГРУППОЙ СРАВНЕНИЯ И С РАННИМИ И ПОЗДНИМИ СРОКАМИ РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ.	83
5.1 Вариант нуклеотидной последовательности rs1801133 (C677T)	

гена <i>MTHFR</i>	83
5.2 Вариант нуклеотидной последовательности гена <i>APOE</i> (ε2, ε3, ε4)	88
5.3 Вариант нуклеотидной последовательности в генах <i>GSTM1</i> и <i>GSTT1</i>	91
5.4 Мутации в гене <i>GJB2</i>	94
5.5 Резюме.	95
ГЛАВА 6 ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.	98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	115
ВЫВОДЫ.	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	119
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	123
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	152

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Профессиональная нейросенсорная тугоухость (ПНСТ) занимает ведущую позицию среди заболеваний, вызванных воздействием физических факторов на рабочем месте, и встречается в различных отраслях экономики [52].

Согласно Государственному докладу о санитарно-эпидемиологическом благополучии населения Российской Федерации за 2023 год, отмечено, что почти половина (48,12 %) заболеваний обусловлена воздействием физических факторов, из которых 53,75 % связаны с индуцируемой шумом тугоухостью [52]. Динамика первичных случаев ПНСТ в России остается стабильной, что свидетельствует о значимости этой проблемы для медицины труда [52].

Профессиональная нейросенсорная тугоухость – это хроническое заболевание, которое развивается постепенно, имеет прогрессирующий характер и часто выявляется при проведении периодических медицинских осмотров. Сопровождается устойчивыми нарушениями слуха и может стать причиной инвалидизации пациента (КР609, 2024) [68].

Для охраны здоровья работников, подвергающихся воздействию шума на производстве, ключевым принципом профилактических мер является своевременное выявление нарушений слуховой функции и общего состояния организма, что способствует увеличению их трудоспособности и продлению профессионального долголетия [62].

Одним из ключевых шагов в повышении эффективности борьбы с воздействием шума является разработка и внедрение системы, ориентированной на оценку и управление как профессиональными, так и индивидуальными рисками, такой подход позволяет существенно снизить отрицательное влияние шума, возникающего в производственной среде [56].

Профессиональные риски значительно влияют на здоровье трудоспособного населения. Неблагоприятные условия труда являются основной причиной профессиональных заболеваний, приводя к частичной или полной утрате

трудоспособности. Несмотря на снижение доли рабочих мест с превышением норм производственного шума, в 2023 году этот показатель в России составил 16,22 % [52]. Оценка профессиональных рисков включает анализ уровня шума, состояния слуха, здоровья и трудоспособности работников [15].

На текущий момент подтверждено, что появление профессиональных заболеваний определяется как степенью влияния производственных факторов, так и индивидуальными параметрами организма, эти особенности включают конституционный тип, пол, возраст и генетическую предрасположенность [13, 31, 34, 82, 97, 145].

Вместе с тем, подход с позиций профессиональных и индивидуальных рисков ПНСТ в научной литературе практически не изучен, что подчеркивает необходимость и важность проведения всестороннего анализа профессиональных рисков, а также исследования молекулярно-генетических и клинико-биохимических маркеров для оценки их значения в развитии тугоухости, вызванной шумовым воздействием.

Степень разработанности темы диссертации

Генетические аспекты развития ПНСТ, связанной с воздействием шума, пока изучены недостаточно. Однако эксперименты на животных подтвердили наличие генетической предрасположенности к этому заболеванию [155].

Теоретические вопросы профессиональной тугоухости в настоящее время являются одними из широко изученных в области медицины труда, что подтверждается многочисленными публикациями как в отечественной, так и в зарубежной литературе [24, 29, 145, 182]. Имеются четкие представления об этиологии, патогенезе и механизмах формирования этого заболевания. Изучен вклад в развитие ПНСТ гемодинамических, иммунологических, неврологических, эндокринных нарушений [29, 61, 68, 106].

Тем не менее, в литературе недостаточно освещен комплексный подход к изучению профессиональных, клинико-биохимических и молекулярно-генетических аспектов раннего формирования ПНСТ. Одновременно с этим

анализ взаимосвязей между производственными факторами, клинико-биохимическими и молекулярно-генетическими маркерами раннего развития ПНСТ позволит создать основу для разработки эффективных методов профилактики, лечения и реабилитации.

Цель исследования

Изучить гигиенические и клинико-генетические особенности профессиональной нейросенсорной тугоухости для обоснования критериев профотбора, формирования групп риска и персонифицированной профилактики.

Задачи исследования

1. Изучить условия труда в группах больных с ранними и поздними сроками развития профессиональной нейросенсорной тугоухости.
2. Выявить клинико-функциональные особенности профессиональной нейросенсорной тугоухости у лиц с ранними и поздними сроками развития заболевания.
3. Исследовать некоторые генетические маркеры профессиональной нейросенсорной тугоухости.
4. Разработать алгоритм рационального профотбора, формирования групп риска и персонифицированной профилактики профессиональной нейросенсорной тугоухости.

Научная новизна

На основании проведенных исследований выявлены генетические маркеры ПНСТ, ассоциированные с ранними сроками развития заболевания. Дана характеристика профессионального риска при раннем развитии заболевания. Выявлено, что уровень производственного шума способствует развитию ПНСТ, но не влияет на сроки ее формирования.

Впервые выявлены ассоциации генетических маркеров, со сроками развития ПНСТ.

В результате изучения полиморфных вариантов rs1801133 (C677T) гена *MTHFR*, гена *APOE* (ε2, ε3, ε4), делеции в генах *GSTM1* и *GSTT1*, 1-BP DEL, 35G (rs80338939) гена *GJB2*, у больных с различными сроками формирования ПНСТ выявлен молекулярно-генетический маркер (носительство генотипа C677C гена *MTHFR*), достоверно ассоциированный с ранними сроками развития ПНСТ. Гетерозиготная замена цитозина на тимин (C/T) является условно протективным фактором, препятствующим раннему развитию ПНСТ.

Доказано, что носительство аллеля E4 и генотипов с этим аллелем является маркером раннего развития ПНСТ, а отсутствие аллеля E4 гена *APOE* и генотипов с этим аллелем ассоциированы с поздним развитием ПНСТ.

Выявлено, что носительство двойной делеции *GSTT1/GSTM1* у лиц шумоопасных профессий является защитным фактором, снижающим вероятность развития заболевания. Носительство делеции *GSTT1* при ее отсутствии в гене *GSTM1* ассоциировано с поздним развитием ПНСТ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Предложены гигиенические и генетические критерии ранних и поздних сроков развития ПНСТ для оптимизации профотбора в шумоопасные профессии. Критерием развития ПНСТ является длительность трудового стажа в условиях воздействия производственного шума, эквивалентный уровень которого превышает ПДУ и носительство делеции *GSTT1* при ее отсутствии в гене *GSTM1*.

Определены дополнительные генетические маркеры раннего развития ПНСТ, которые позволят формировать группы риска работающих в условиях воздействия производственного шума для персонифицированной профилактики.

Выявленные профессиональные, клинико-генетические маркеры для прогнозирования сроков развития ПНСТ могут быть использованы для дифференцированных подходов к рациональному профотбору, трудоустройству и индивидуализации лечебно-реабилитационных мероприятий.

Разработан алгоритм оптимизации критериев профотбора, формирования групп риска, динамического наблюдения за работающими в условиях воздействия производственного шума.

Методология и методы диссертационного исследования

Для достижения поставленной цели и решения задач выполнено сравнительное клиническое исследование в соответствии с принципами доказательной медицины. Методология диссертационной работы основана на ранее проведенных исследованиях. В диссертационной работе применялись общеклинические, молекулярно-генетические (ПЦР, ПЦР с ПДРФ), инструментальные и функциональные (ЭКГ, РЭГ, аудиометрия, тимпанометрия, МРТ-головного мозга, дуплексное сканирование сосудов головы и шеи, рентгенография шейного отдела позвоночника) методы и стандартные методы статистической обработки данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Интенсивность производственного шума определяет формирование профессиональной нейросенсорной тугоухости, но не влияет на сроки ее развития.
2. Генетическими маркерами раннего развития профессиональной нейросенсорной тугоухости является носительство генотипа СС полиморфизма С677Т гена *MTHFR*, носительство аллеля Е4 гена *APOE* и генотипов с этим аллелем.
3. Носительство гетерозиготного генотипа СТ rs1801133 гена *MTHFR*, генотипов с аллелями Е2, Е3 гена *APOE*, двойной делеции в генах *GSTT1* и *GSTM1* ассоциировано с низкой вероятностью раннего развития ПНСТ.

Степень достоверности

Достоверность результатов исследования основана на комплексном обследовании 237 человек. Все обследованные – мужчины. Среди них: первая группа – 152 человек – больные профессиональной нейросенсорной тугоухостью, продолжающие работу в профессии и трудоустроенные. Вторая группа – 85 человек, работающие в условиях воздействия производственного шума, но не имеющие диагноза профессиональной нейросенсорной тугоухости.

Для обеспечения достоверности и статистической значимости результатов исследования была проведена оценка мощности выборки. На основании уровня значимости ($\alpha = 0,05$), заданной мощности ($1-\beta = 0,8$) и расчетного размера эффекта ($d = 0,565$) было определено, что минимальный размер выборки должен составлять 70 участников в каждой группе.

Размеры обеих групп превышают минимальные требования, что обеспечивает достаточную статистическую мощность для получения достоверных результатов. Это подтверждает обоснованность выбранного дизайна исследования и примененных методов анализа.

В исследовании применялись апробированные молекулярно-генетические, лабораторные, функциональные и инструментальные методы.

Статистическая обработка проводилась с использованием W-критерия Шапиро – Уилка для оценки нормальности распределения количественных переменных. Нормально распределенные данные описывались как « $M \pm SD$ », несоответствующие нормальному распределению – медиана с квантилями («Me [1stQ 3rdQ]»). Категориальные данные представлялись в формате «n (%)». Различия между группами оценивались с помощью t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна – Уитни. Для анализа различий между тремя и более группами использовался однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, либо критерий Краскелла – Уоллиса при нарушении нормальности. Статистически значимыми считались различия при $P < 0,05$. Анализ проводился в RStudio (версия 1.2.1335).

Апробация работы

Основные результаты исследования были представлены и обсуждены на: региональной научно-практической конференции «Возможности современной хирургии и фармакотерапии в оториноларингологии» (Новосибирск, 2022); Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы гигиены в условиях современных вызовов» (Новосибирск, 2023); Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы гигиены и профилактики» (Новосибирск, 2024); 55-й научно-практической конференции с

Международным участием «Гигиена, организация здравоохранения, профпатология» (Новокузнецк, 2024); форуме терапевтов СИБФО (Новосибирск, 2024), Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы гигиены и профилактики» (Новосибирск, 2025).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Экология, экологическая медицина, медицина труда» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2025).

Работа выполнена в соответствии с международными и национальными этическими стандартами проведения биомедицинских исследований. Этические аспекты исследования были рассмотрены и одобрены Комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 160 от 19.09.2024).

Диссертация выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме «Клинико-морфологические, молекулярно-биологические и эпигенетические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний в терапевтической клинике», номер государственной регистрации 121061700029-5 (2021–2026).

Внедрение результатов исследования

Основные результаты исследований внедрены в практику работы клиники профессиональной патологии и профилактики школьно обусловленных заболеваний ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора, отделения профпатологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», вошли в лекционный курс кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 1 патент на изобретение и 5 статей в журналах и изданиях из перечня российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук (2 статьи в журнале категории К1, 2 публикации в журналах категории К2, входящих в список изданий, распределённых по категориям К1, К2, К3, в том числе 2 статьи в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 154 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов, 3 глав результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 228 источниками, из которых 120 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 28 таблиц и 7 рисунков.

Личный вклад автора

Разработка идеи, обоснование и постановка цели и задач исследования, сбор и анализ литературных данных, выбор методов и непосредственное обследование больных профессиональной нейросенсорной тугоухостью, систематизация и интерпретация результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций выполнены лично автором.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные представления о патогенезе профессиональной нейросенсорной тугоухости

Профессиональная нейросенсорная тугоухость – заболевание, имеющее хроническую форму, которое поражает слуховой анализатор, характеризуется двусторонним, в основном симметричным снижением слуха, обусловленное длительным воздействием производственного шума, превышающего предельно допустимые уровни (ПДУ) [68, 78].

Предельно допустимый уровень шума в Российской Федерации регулируется соответствующим документом по гигиеническим нормативам и требованиям к безопасности и безвредности факторов среды обитания для человека (СанПиН 1.2.3685-21) и составляет 80 дБА в производственных помещениях. С учетом условий труда допустимые уровни для рабочей смены могут быть снижены до 50–75 дБА [91].

Помимо медицинских аспектов ПНСТ представляет значимую социально-экономическую проблему, так как это заболевание диагностируется как в России, так и за рубежом, включая страны Европейского союза (ЕС) и США. Составляя около 7–12 % всех случаев тугоухости различного генеза, прогнозируется дальнейший рост распространённости, что подчёркивает актуальность этой проблемы [131, 158].

Динамика первичных случаев ПНСТ на протяжении многих лет остаётся стабильной, что делает её одной из актуальных проблем медицины труда. Это обусловлено наличием отраслей экономики, где более 3,3 млн человек продолжают работать в условиях превышения ПДУ шума [62].

Согласно Государственному докладу за 2023 год, заболевания, вызванные физическими факторами, составляют 48,12 %, причём на ПНСТ приходится 53,75 % случаев. В России доля рабочих мест, не соответствующих гигиеническим нормативам по шуму, снизилась с 21,82 % в 2014 году до 16,22 %

в 2023 году, но остаётся значительной. Это означает, что риск потери слуха сохраняется у каждого пятого работника [52].

Исследование И. Н. Фединой и Е. А. Преображенской (2017) показало, что доля ПНСТ составляет 25 % на предприятиях подземной добычи руды, 9–30 % на фабриках ГОКов и до 50 % на машиностроительных предприятиях. С 1991 по 2012 годы заболеваемость ПНСТ в горнодобывающей промышленности увеличилась в 2,3–3,3 раза, в то время как в машиностроении показатели оставались стабильными. Особенности ПНСТ являются преобладание начальных форм (70–84 %), увеличение сроков развития на 3,7–6,5 лет и возраста диагностики на 4–7 лет. Эти изменения обусловлены применением средств защиты и совершенствованием технологий [102].

Профессиональная нейросенсорная тугоухость преимущественно развивается у трудоспособных людей в возрасте 42–49 лет с рабочим стажем свыше 10 лет. Заболевание часто протекает бессимптомно на ранних стадиях, что затрудняет его своевременную диагностику и нередко приводит к инвалидизации [61].

К «шумовым» профессиям относятся шахтёры, бурильщики, кузнецы, ткачи, швей-мотористки, машинисты локомотивов, водители сельскохозяйственной техники и другие [61].

Основными симптомами профессиональной тугоухости являются двусторонняя потеря слуха, сначала ограниченная зоной 4 000 Гц (зубец Кархарда), с последующим снижением восприятия низких частот. Дополнительно отмечаются звон и шум в ушах, а также снижение разборчивости речи [69].

Профессиональное повреждение слуха впервые описал Бернардино Рамаццини в 1700 году. До сих пор механизм развития нарушений под действием шума изучен не полностью. Ухо человека лишено естественной защиты от интенсивного шума, который повреждает клетки и нервы слухового анализатора [190].

Профессиональная нейросенсорная тугоухость чаще всего развивается под воздействием шума в сочетании с вибрацией и психоэмоциональным

напряжением у работников транспорта, металлургии, машиностроения, горной и нефтяной промышленности и в других сферах экономической деятельности. Также описаны случаи ПНСТ радиационного генеза у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС [60, 96].

У работников шумных производств нередко развиваются неспецифические симптомы, связанные с реакцией нервной системы: головные боли различной интенсивности, головокружение, снижение памяти, утомляемость, нарушения сна и эмоциональная нестабильность. Эти состояния могут способствовать повышению уровня травматизма [77].

Заболевание устойчиво к медикаментозному лечению, что ограничивает профессиональную и социальную деятельность, снижает качество жизни и подчёркивает высокую значимость профилактических мер [71, 80].

Этиология нейросенсорной тугоухости связана с воздействием эндогенных и производственных факторов, поражающих слуховой анализатор во внутреннем ухе. Особая чувствительность рецепторных структур улитки и спирального ганглия приводит к повреждению нервных клеток, слухового нерва и центральных отделов слуховой системы. Длительное воздействие шума вызывает дегенеративные изменения в волосковых клетках кортиева органа, спиральном ганглии и кохлеарном нерве [29, 68].

Шум, будучи общебиологическим раздражителем, оказывает влияние на весь организм, вызывая широкий спектр физиологических изменений [40].

Изучение патогенеза шумовой тугоухости позволяет выделить важные этапы её формирования. Особое внимание уделяется изменениям слуховых порогов, которые могут носить временный и стойкий характер, указывая на степень шумового воздействия и риск последующего снижения слуха [68, 51].

Такое явление, как временное повышение слуховых порогов (ВПСП), наблюдаемое после трудовой смены при уровне шума выше 80 дБА, может сохраняться до 48 часов, может сопровождаться ощущением шума в ушах, если ВПСП появляется, то свидетельствует о возможном влиянии шума на слуховую систему, однако не свидетельствует о формировании шумовой тугоухости [68].

При шуме в 90 дБА случаи ВСПС встречаются чаще, и изменения способны перейти в стойкое повышение порогов слуха (ПСПС), при шуме уровнем 85 дБА или ниже, риск появления ВСПС существенно уменьшается [68, 106].

Экспозиция шума с интенсивностью 115–128 дБА может вызвать развитие шум-индуцированной тугоухости уже через три года профессиональной деятельности, при уровнях шума 90–95 дБА у 50 % работников снижение слуха за первые 10 лет достигает 11–20 дБА на частоте 4 000 Гц и 2–5 дБА на частотах, необходимых для восприятия речи [68,106].

Интенсивность шума 85 дБА оказывает на слух меньший эффект, снижая его на 5 дБА на частоте 4 000 Гц и до 1 дБА на речевых частотах, при уровне шума 80 дБА потеря слуха оценивается в $2 \pm 0,5$ дБА за 10–40 лет трудового стажа [68 106].

Шум представляет собой сочетание звуков разной интенсивности, частоты и временных параметров, негативно воздействующих на организм. Различают широкополосные шумы с непрерывным спектром и тональные шумы, соответствующие дискретным тонам [161]. Превышение ПДУ шума выступает стрессовым фактором, а потеря слуха нередко превращается в эмоциональную травму, способствуя развитию неврозов и ухудшению качества жизни [57]. Продолжительное воздействие шума стимулирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, что приводит к усиленному выбросу биологически активных веществ, это вызывает спазмы сосудов, ишемию тканей, гипоксию и дистрофические изменения, которые при продолжительном воздействии становятся необратимыми. Наибольшая уязвимость отмечается в органах и системах с генетической или фенотипической предрасположенностью к повреждениям [10, 41, 68]. Интенсивный шум также нарушает баланс возбуждательных и тормозных процессов в нервной системе, усугубляя сосудистые нарушения, которые играют ключевую роль в патогенезе. К факторам, способным ухудшать слух, относятся инфразвук, вибрация, нагревающий микроклимат, психоэмоциональное напряжение и тяжёлые условия труда [104].

Слуховые расстройства могут быть вызваны в том числе воздействием

химических веществ (анилин, бензин, бензол, свинец, ртуть и др.), ототоксических препаратов, никотина, электромагнитных полей. Наиболее распространённой формой является тугоухость, связанная с шумо-вибрационным воздействием [68, 162, 193].

Нарушения, связанные с воздействием шума, могут проявляться специфическими признаками, указывающими на поражение слухового органа, однако шум может оказывать и общее (неспецифическое) влияние на организм, затрагивая нервную, эндокринную, сердечно-сосудистую системы, что приводит к нарушению их работы, в том числе описаны изменения центральной гемодинамики на фоне ПНСТ [63, 68, 108].

Зарубежные исследователи рассматривают шумовую потерю слуха как сложное заболевание, возникающее при сочетании шумового воздействия с ототоксическими веществами, вибрацией, гипертонией, высоким холестерином и генетической предрасположенностью [159, 177].

Генетические аспекты ПНСТ изучены недостаточно, но эксперименты на животных подтвердили наличие генетической взаимосвязи [226, 227, 228].

Изучение патогенеза ПНСТ сохраняет свою актуальность благодаря высокому социально-экономическому значению, особенно среди трудоспособного населения, оставаясь одной из наиболее значимых проблем медицины труда, требующей комплексного подхода к реабилитации лиц, работающих в условиях воздействия производственного шума. Дальнейшие исследования, в частности мультицентровые и крупномасштабные, способны существенно углубить понимание механизмов развития ПНСТ. Особое внимание направлено на молекулярно-генетические методы, которые открывают новые возможности для диагностики, профилактики и лечения этого заболевания, формируя базу для инновационных подходов.

1.2 Роль основных профессиональных критериев риска в развитии профессиональной нейросенсорной тугоухости

Шум признан одним из ключевых профессиональных факторов риска, вызывающим потерю слуха. Современные подходы к оценке профессионального риска требуют анализа его вероятности и разработки профилактических мер, согласно Конвенции Международной организации труда (МОТ) № 161, ответственность за управление риском лежит на работодателе, в то время как гигиенисты информируют и дают рекомендации на основе научно обоснованной методологии оценки риска [26, 32].

Понятие «риск» впервые появилось в гигиене труда в 1971 году благодаря рекомендации ISO R-1999, которая впоследствии стала международным стандартом (ГОСТ Р ИСО 1999-2017). Этот термин был расширен Конвенцией МОТ № 148 на другие факторы рабочей среды [22, 33, 169, 175].

В 1990-х годах началось формирование методологии оценки профессионального риска и управления им в России, основанной на международных практиках. Эти работы были систематизированы в справочниках, где формализованы принципы, методы и критерии [35, 43, 75, 84, 201, 224]. В Европе были разработаны руководства по оценке профессиональных рисков, включая выпуск дискуссионного документа в Великобритании. Спустя семь лет был принят стандарт ЕС, доступный также в переводе на русский язык [221, 131, 170, 173, 199].

С 2011 года в Российской Федерации (РФ) используется стандартизированный подход к оценке как профессиональных, так и индивидуальных рисков. Этот метод включает анализ риска получения травмы, фактических условий труда, эффективности использования средств индивидуальной защиты (СИЗ), состояния здоровья работников и учет случаев профессиональных заболеваний и производственного травматизма, с предварительным расчетом априорного риска, основанного на характеристиках рабочего места, использовании СИЗ, возрасте и стаже работника, а также

апостериорный риск, который учитывает зафиксированные несчастные случаи и заболевания за прошедший год [7, 45].

Оценивание рисков основывается на данных регулярных медицинских осмотров и анализа рабочих условий, также возможно использование информации из диспансеризации и мониторинга контроля производственной среды для более детального индивидуального анализа [45].

При этом остаются актуальными проблемы, связанные с анализом психосоциальных факторов, существенно влияющих на трудоспособность [50]. К концу XX века стресс занял лидирующую позицию среди причин утраты трудовой активности в развитых странах [50].

В странах ЕС к началу 1990-х годов число сотрудников, испытывающих стресс и трудности, связанные с организацией труда, превысило число тех, кто сталкивался с физическими нагрузками [180]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) совместно с МОТ обозначили стресс и психическое истощение как новые угрозы производственной среды, подчеркивая их значимость для медицины труда, эти аспекты были включены в Европейскую программу ВОЗ по охране здоровья на рабочем месте, став одной из приоритетных задач на ближайшие годы [180].

К. П. Каминский (2010) определяет профессиональный риск как вероятность утраты трудоспособности работником под влиянием вредных и опасных факторов, нарушений охраны труда, что влечёт расходы на реабилитацию и компенсацию утраченного дохода, а в случае смерти - обеспечение иждивенцев [30].

Г. И. Лукьянов (2006) рассматривает профессиональный риск как показатель, описывающий вероятность и тяжесть последствий воздействия вредных факторов на здоровье работников, основанный на комплексных данных с обратной связью [38].

Профессиональные заболевания, обусловленные воздействием физических факторов на производстве, составляют примерно половину всех случаев профессиональных патологий в Российской Федерации, при этом на долю ПНСТ

приходится от 50 до 60 % в течение последнего десятилетия [52]. Это связано с рядом причин: 66,4 % предприятий II и III классов санитарно-эпидемиологического благополучия оснащены рабочими места, которые не соответствующие действующим санитарным нормам (у 16,22 % предприятий зафиксировано превышение допустимых уровней шума, что увеличивает риск развития тугоухости. Также шум неизбежно выступает как фактор риска в таких сферах, как горнорудная, лёгкая, транспортная промышленность, металлургия. Улучшение методов диагностики слуховых нарушений у работников тоже играет свою роль, позволяя раньше выявлять профессиональные заболевания, однако недостаточная обоснованность некоторых экспертных решений о связи нарушения слуха с профессией может искусственно увеличивать долю тугоухости в структуре профессиональных заболеваний [52, 70].

За последние 10 лет структура профессий, наиболее подверженных профессиональной тугоухости, изменилась. Если ранее заболевание чаще регистрировалось у работников горнорудной и угольной отраслей, лёгкой и металлургической промышленности, то сегодня наибольший риск выявляется у авиационного персонала гражданской авиации России [59].

Треть всех ежегодно регистрируемых случаев профессиональной тугоухости приходится на работников гражданской авиации, причём спектр затронутых лётных профессий продолжает расширяться [3, 58].

Основные неблагоприятные факторы лётной работы включают акустическое и вибрационное воздействие, перепады барометрического давления, токсическое загрязнение воздуха, ионизирующее излучение, психоэмоциональное напряжение и другие [18, 44, 88].

Эти факторы усиливаются в зависимости от этапа полёта (руление, взлёт, снижение и т. д.) и конструктивных особенностей воздушного судна, а также дополнительной нагрузки, связанной с прослушиванием эфира и радиообменом [1, 6, , 27, 45].

Общие требования к регламентации шума на воздушных судах гражданской авиации определяются действующими гигиеническими нормативами,

ГОСТ 20296-2014, санитарные правила СП 2.5.3650-20, эти документы регулируют допустимые уровни шума в салонах и кабинах экипажа в зависимости от интенсивности и продолжительности воздействия [21, 90].

Признание связи заболевания слуха с профессией основывается на оценке параметров производственного шума, зафиксированных в санитарно-гигиенической характеристике условий труда рабочего места, которая служит официальным документом для установления профессионального заболевания [67, 73, 74].

Шум по своему спектру делится на два типа: широкополосный, имеющий непрерывный спектр шире одной октавы, и тональный, который определяется наличием дискретных тонов, где звуковое давление в одной частотной полосе превышает соседние на 10 дБА, для оценки параметров на рабочих местах измерения выполняются в спектрах частот, разделенных на три октавы [21].

С точки зрения временных характеристик шум делится на постоянный (когда в течение рабочего времени амплитуда звука меняется не более чем на 5 дБА), и непостоянный (изменения уровня звука превышают 5 дБА). Согласно требованиям ГОСТ 17187-2010, для оценки таких параметров используется специальный шумомер с настройкой характеристики «медленно» [20, 47].

Непостоянный шум делится на три типа: прерывистый – ступенчатые изменения звукового уровня на 5 дБА и более, с периодами стабильного уровня звука от 1 секунды и дольше. Импульсный – короткие звуковые сигналы (менее 1 секунды) с разницей уровней «медленно» и «импульс» и не менее 7 дБА. Колеблющийся – плавные и непрерывные изменения уровня звука [20, 47].

Для постоянного шума рабочие места характеризуются уровнями звукового давления в октавных полосах частот от 31,5 до 8000 Гц, рассчитываемыми по формуле $L = 20 \lg p/p_0$, где p – среднее квадратическое значение звукового давления. Па; p_0 – исходное значение звукового давления. В воздухе $p_0 = 2 \times 10^{-5}$ Па [20, 21].

Согласно ст. 212 Трудового кодекса РФ, работодатели обязаны проводить оценку профессиональных рисков в рамках системы управления охраной труда,

чтобы обеспечить соответствие нормативным требованиям и разработать защитные меры [99].

Оценка профессионального риска, связанного с воздействием шума, проводится по следующему алгоритму: идентификация шумных источников, оценка уровня его воздействия, определение класса условий труда и вычисление вероятности снижения слуха в соответствии с ГОСТ Р ИСО 1999-2017, выделение уязвимых групп работников и реализация профилактических мер, все эти этапы соответствуют мировой практике оценки профессионального риска для здоровья (ПРЗ) при шумовом воздействии [22].

Сложность в оценке профессионального риска заключается в отсутствии единой утверждённой методики на законодательном уровне, организации самостоятельно выбирают подходы, исходя из специфики своей деятельности и сложности операций [55].

В 2003 году был утвержден рекомендательный документ по оценке профессионального риска для здоровья работников (Р 2.2.1766-03), однако он содержит лишь общие положения, не детализируя методику проведения оценки, что затрудняет единообразное применение и может влиять на её точность [83].

Данная оценка профессионального риска осуществляется через расчёт интегрального индекса профзаболеваний (Ипз), который определяется как обратное произведение категории риска (Кр) и категории тяжести (Кт):
$$\text{Ипз} = 1 / (\text{Кр} \times \text{Кт})$$
 [83].

Современный подход в гигиене труда, основанный на доказательной медицине, предполагает оценку влияния превышения ПДУ шума (свыше 80 дБА) на работников. Это включает расчёт вероятности потери слуха и прогнозирование её риска на основе данных аудиометрического контроля, полученного в ходе периодических медосмотров [92, 95].

Е. Л. Белокрылова (2020) предлагает классифицировать тяжесть профессионального заболевания при воздействии производственного шума, учитывая снижение порога слышимости в зависимости от пола, возраста и стажа работы в шумных условиях [9].

Степень тугоухости выступает объективным индикатором воздействия шума на орган слуха. Для её оценки предлагается применять гармонизированные критерии, которые соответствуют международным и медико-социальным стандартам, обеспечивая единообразие в диагностике и экспертных решениях [68, 86].

Современные достижения в области аудиологии, включая электроакустические и нейрофизиологические методы, открывают возможности для ранней диагностики, определения групп риска и профилактики профессиональной тугоухости [5, 51, 68].

Для проведения дифференциальной диагностики нарушений слуха, а также для оперативного внедрения профилактических, реабилитационных и лечебных мероприятий, организуется обследование слуха у сотрудников, работающих в условиях интенсивного производственного шума (согласно приказу Минздрава России от 28.01.2021 № 29н «Об утверждении порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников, предусмотренных частью четвертой статьи 213 Трудового кодекса Российской Федерации, перечня медицинских противопоказаний к осуществлению работ с вредными и (или) опасными производственными факторами, а также работам, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры»), такие обследования проводятся ежегодно с обязательным участием оториноларинголога, терапевта и невролога, включая аудиометрию и исследование вестибулярного аппарата [75].

Исследование слухового анализатора включает сбор анамнеза, изучение стажа работы в шумных условиях, осмотр ЛОР-органов: акуметрию (расстояние восприятия речи, норма для шепотной речи – 6 метров), камертональные исследования; проведение тональной пороговой, высокочастотной и надпороговой аудиометрии; речевой аудиометрии; акустической импедансометрии; отоакустической эмиссии; объективной аудиометрии [68].

Производственная вибрация и высокое психоэмоциональное напряжение усиливают вредное воздействие шума. Наиболее повреждающим является

высокочастотный шум. Первичные нарушения слуха проявляются повышением порогов восприятия в диапазоне 12–16 кГц, что наблюдается уже в первые годы работы в условиях шума. По мере прогрессирования процесса тональное восприятие на частотах 18–20 кГц исчезает, затем снижение охватывает диапазон 12,5–16 кГц. Эти изменения в расширенном диапазоне частот появляются значительно раньше, чем снижение порогов, выявляемое при стандартной тональной аудиометрии, и быстро прогрессируют с ухудшением слуховой функции [25].

Для установления связи заболевания слуха с воздействием интенсивного производственного шума проводится анализ профессионального маршрута. Он основывается на данных трудовой книжки, санитарно-гигиенической характеристики условий труда (с указанием спектральной характеристики и уровней производственного шума), амбулаторной карты с результатами исследований слуха при периодических и предварительных (при трудоустройстве) медицинских осмотрах [15, 68].

В соответствии с регламентом экспертизы связи заболевания с профессиональной деятельностью (Приказ Минздрава России от 31.01.2019 № 36н от, с изменениями от 28.09.2020), оценка степени снижения слуха является одним из основных факторов при определении пригодности к профессии, установлении связи заболевания слуха с трудовой деятельностью и расчете компенсаций [76].

Согласно принятой классификации, на основе средних значений порогов слышимости, измеренных на частотах 500, 1 000, 2 000 и 4 000 Гц, шумовая тугоухость делится на степени. Диапазоны значений следующие: воздействие шума – 11–25 дБА, I степень (I «А» и I «Б») – 26–40 дБА, II степень – 41–55 дБА, III степень – 56–70 дБА, IV степень – 71–90 дБА [68].

Степень I «А» устанавливается при отсутствии у работника экстраауральной патологии, тогда как степень I «Б» диагностируется при наличии сосудистой патологии, при этом пороги слуха остаются в пределах первой степени тугоухости (26–40 дБА) [68].

Для каждой категории тяжести профессионального заболевания на основе аудиометрических данных и эмпирических расчётов вероятностей снижения слуха до определённых уровней, обозначенных в гармонизированной классификации тугоухости, определяется соответствующая вероятность/частота, которая в конечном итоге формирует категорию риска (согласно ГОСТ Р ИСО 1999–2017) [22].

Е. Л. Базарова и соавторы (2019) исследовали профессиональные риски от шума на 18 профессиональных групп предприятия по производству титановых сплавов, используя методологию НИИ медицины труда имени Н. Ф. Измерова. Результаты показали, что уровень риска варьировался от малого до высокого (классы 3.1–3.3), а Ипз достигал 0,25. Профессиональная тугоухость чаще всего регистрировалась у кузнецов и токарей. Шум способствовал развитию патологии уха, нервной и других систем, что способствует увеличению риска заболеваний в среднем на 1,1–1,7 раза, а в определённых профессиях – до 3,7 раза ($P < 0,05$). Нарушения здоровья возрастали пропорционально увеличению уровня шума [56].

В 1974 году Управление по охране труда США (OSHA) утвердило стандарты воздействия шума для промышленности (29 CFR 1910.95), а в 1979 году – для строительства (29 CFR 1926.52). Эти правила обязывают работодателей контролировать шум, предоставлять средства защиты, обучать сотрудников и внедрять программы сохранения слуха. Также были разработаны дополнительные нормативы для стройплощадок (29 CFR 1926.101) и критерии учета профессиональной потери слуха (29 CFR 1904.10) [135, 183].

Анализ нарушений стандартов OSHA за 1972–2019 годы показал, что наиболее частыми проблемами являются отсутствие мер контроля шума и недостаточные программы сохранения слуха. Эти проблемы одинаково характерны как для промышленности, так и для строительства [188].

Отличительной чертой российской системы оценки профессионального риска является использование количественных критериев, таких как априорные гигиенические и апостериорные медико-биологические показатели. Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников, стало основой для

реализации требований ст. 25 Федерального закона от 30.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» и укрепления концепции профессионального риска [83, 101].

Отечественные разработки в области профессионального риска базируются на правовых и нормативно-методических документах, таких как стратегия развития Российской Федерации, Трудовой кодекс, Руководство Р 2.2.2006-05, ГОСТ Р ИСО 31000-2019, а также учитывают концепции ВОЗ, МОТ и ISSA по предупреждению профессиональных рисков [23, 89, 99, 100].

Вторичная профилактика основана на своевременной диагностике, направленной на выявление заболеваний на стадиях, предшествующих клиническим проявлениям, направленном отборе специалистов для работы в условиях воздействия неблагоприятных факторов, организации систематического диспансерного наблюдения и установлении групп риска. Достижение этих целей требует современные методы диагностики высокой чувствительности для качественных предварительных и периодических медицинских осмотров [61, 68].

Методика оценки тяжести профессионального заболевания при воздействии шума, основанная на снижении порога слышимости, позволяет выявлять уязвимые группы работников и принимать обоснованные решения по снижению профессионального риска. Введение категорий снижения слуха в санитарно-гигиенические нормативы способствует более точной оценке риска и повышению безопасности условий труда [22, 95].

Таким образом, шум остаётся значимым профессиональным фактором риска. Работодатели обязаны минимизировать его влияние, создавая безопасные условия труда, что обеспечит сохранение здоровья сотрудников, снижение частоты профзаболеваний, рост эффективности и снижение экономических потерь. Анализ оценки профессионального риска подчёркивает важность концепции переносимости риска, основанной на превышении допустимых уровней воздействия и прогнозировании вероятности развития заболеваний, связанных с производственными факторами.

1.3 Роль молекулярно-биологических особенностей организма в развитии профессиональной нейросенсорной тугоухости

Внедрение биотехнологических методов молекулярной биологии за последние годы позволило идентифицировать гены и белки, связанные с нарушениями слуха. Это дало возможность глубже изучить молекулярно-генетические механизмы, лежащие в основе наследственной глухоты, а также патофизиологию тугоухости [110].

99,9 % генов у всех людей совпадают, а оставшиеся 0,1 % формируют генетический полиморфизм, проявляющийся через вариации, такие как полиморфизм единичного нуклеотида. На основании анализа этих вариаций возможно создание «генетического паспорта», отражающего уникальные особенности организма и предрасположенность к различным заболеваниям [11, 107].

Потеря слуха наследственного происхождения передаётся как рецессивным, так и доминантным путём, а также может быть связана с полом. Её причиной являются мутации в митохондриальной или клеточной ДНК и нередко сочетаются с возрастными изменениями слуха, в том числе на фоне шумового фактора [64, 87, 191, 198].

Каждый год выявляются новые генетические мутации, которые связаны с потерей слуха. В настоящее время обнаружено более 100 генов, отвечающих за нормальную работу элементов внутреннего уха (в том числе базилярной мембраны, волосковых клеток) [87].

В развитых странах генетическая нейросенсорная тугоухость встречается чаще, чем в развивающихся. Её частота зависит от применения ототоксичных препаратов, перенесённых инфекций (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирус, герпес – TORCH), популяционных, а также ряда других факторов. Проблемы со слухом выявляются у 30 % населения, причём около 70 миллионов человек страдают глухотой [87, 149].

Около 50 % врожденной глухоты имеет генетическую природу. Из них 70 %

– несиндромные, 30 % – синдромные. При несиндромных случаях 75–85 % обусловлены аутосомно-рецессивным наследованием, 15–20 % – аутосомно-доминантным, а 1–3 % связаны с X-хромосомой или мутациями митохондриальной ДНК [87, 156].

На сегодняшний день насчитывается около 140 генетических локусов, связанных с несиндромальной потерей слуха, и несколько десятков генов, кодирующих белки с различными функциями: ионного транспорта, внеклеточного матрикса, цитоскелета, клеточных мембран, адгезивные белки и транскрипционные факторы [36, 148, 176].

Современные исследования сосредоточены на изучении роли генетических факторов в возникновении и прогрессировании профессиональных заболеваний, установление связей между генетическими маркерами и профессиональной патологией способствует выявлению групп риска и разработке эффективных профилактических мероприятий [53, 87, 93].

Окислительный стресс выступает основным механизмом развития шумовой тугоухости [87, 172, 220]. Повышение концентрации активных форм кислорода и азота под воздействием шума повреждает митохондрии, инициируя апоптотические процессы и утрату слуховых клеток [19, 211, 142, 185].

Антиоксидантные ферменты, такие как глутатион-S-трансфераза (GST), глутатионпероксидаза (GPX1) и глутатионредуктаза (GSR), играют важную роль в нейтрализации активных форм кислорода и азота в улитке [216, 215, 196]. При снижении активности этих систем происходит повреждение тканей. Гены *GSTM1* и *GSTT1* из семейства GST обладают высокой степенью вариативности: нулевой генотип *GSTM1* встречается у 50 % европейцев, а *GSTT1* – у 25–40 %, что повышает их предрасположенность к окислительному стрессу [19, 87, 196, 215, 216,].

Антиоксидантные ферменты, включая каталазу (CAT), супероксиддисмутазы (SOD1, SOD2) и параоксоназу-2 (PON2), играют ключевую роль в разрушении супероксид-анионов и перекиси водорода, защищая ткани от окислительного стресса, тем не менее, связь между мутациями в генах этих

ферментов и развитие шумовой тугоухости остаётся предметом дискуссий [19, 87, 217, 120, 122, 166].

В работе S. Y. Liu и соавторов (2021) рассматривалось взаимодействие полиморфизмов генов *CAT* и *NRN1* с факторами шума и образа жизни у 307 рабочих занятых на машиностроительном и металлообрабатывающем производствах, группа контроля состояла из 307 человек не имевших профессионального контакта с шумом, было обнаружено, что определенные генетические варианты в гене *CAT* усиливают окислительный стресс, увеличивая вероятность развития шумовой потери слуха. Кроме того, аллели в гене *NRN1* были ассоциированы с нарушением нейротрофической функции, что усиливает повреждение слуховых нейронов. Взаимодействие генетических факторов с курением и употреблением алкоголя дополнительно повышало риск шум-индуцированной потери слуха. Однако необходимость учета этнических различий и факторов окружающей среды ограничивает обобщение этих данных [181].

В исследовании P. Rabinowitz и соавторов (2002), проведенном на 58 рабочих, подвергавшихся шумовому воздействию, было установлено, что полноразмерный ген *GSTM1* выполняет защитную функцию, однако ограниченный размер выборки не позволяет делать окончательные выводы [19, 87, 114]. В китайской популяции связь между делецией *GSTM1* и развитием тугоухости не подтвердилась, но была выявлена значительная ассоциация с делецией гена *GSTT1* [19, 87, 114].

В 2005 году P. I. Carlsson и соавторы провели исследование среди шведских рабочих, включавшее 103 человека с повышенной восприимчивостью к шуму и 114 устойчивых к нему, связь между шум-индуцированной тугоухостью и генами *GSTM1*, *GSTT1*, *CAT*, *GSTP1*, *GPX*, *SOD*, *GSR* не была выявлена. Однако в этой группе обнаружена ассоциация мутации *GSTM1* с фактом курения [19, 87, 215].

В итальянской популяции выявлена ассоциация генов *SOD2* и *PON2* с развитием ПНСТ [87, 19, 187]. Мутации rs12026 в гене *PON2* и rs4880 в гене *SOD2*, а также полиморфизмы гена *SOD1*, были выявлены в китайской популяции

и ассоциируются с воздействием шума высокой частоты [19, 87, 205].

Между полиморфизмом rs494024 гена *CAT* посредством проведенных исследований выявлена связь с развитием индуцируемой шумом тугоухости в шведской и польской популяциях, а также с полиморфизмами rs7943316 и rs769214 в китайской популяции [19, 87, 215, 147].

Под воздействием шума потеря волосковых клеток может быть связана с изменениями межклеточных контактов в кортиевом органе, приводящими к нарушению калиевого обмена [19, 87, 160].

Предрасположенность к шумовой тугоухости генетического характера связана с генами *GJB4*, *GJB2*, *GJB6*, *GJB1*, кодирующими белки коннексины, генами калиевых каналов *KCNJ10*, *KCNE1*, *KCNQ4*, *KCNQ3*, *KCNQ1*, *KCNMB2* [87, 19, 150, 212, 112], а также с генами *Cdh23* и *PCDH15*, отвечающими за клеточную адгезию [19, 87, 112, 213, 219].

В шведской популяции установлена ассоциация между полиморфизмами генов *KCNQ1*, *KCNQ4* и *KCNE1* и развитием шумовой потери слуха [87, 19, 212]. В исследовании М. Pawelczyk и соавторов (2009) была установлена связь риска шумовой потери слуха с мутациями в генах *GJB1*, *GJB2*, *GJB4*, *KCNJ10*, *KCNQ1*. Для полиморфизмов rs2070358 гена *KCNE1* и rs34287852 гена *KCNQ4* выявлена связь в польской популяции [19, 87, 112].

Ассоциация между полиморфизмами гена *Cdh23* и шум-индуцированной тугоухостью была установлена в китайской популяции, но в польской популяции подобной связи выявлено не было [19, 87, 151, 123].

В исследовании J. Jiao и соавторов (2024) были анализированы работники сталелитейного завода в Китае (1 117 человек, подвергавшихся шумовому воздействию). Основную группу составили 512 человек со средним пороговым значением слуха по данным аудиограммы ≥ 40 дБА, контрольная группа 605 человек, со средним значением порогового слуха по данным аудиограммы ≤ 25 дБА. Было получено, что определенные полиморфизмы (rs10762480, rs3802711, rs11592462) в гене *Cdh23*, связанном с межклеточной адгезией волосковых клеток улитки, существенно повышали риск шумовой потери слуха,

эти генетические изменения чаще встречались у пациентов основной группы при уровнях шумового воздействия более 85 дБА, кроме того, на риск потери слуха значительно влияли такие факторы, как возраст, длительность шумового воздействия и курение, для подтверждения результатов необходимы дальнейшие исследования с более разнообразной выборкой [223].

Исследования, проведенные на шведской и польской популяциях, подтвердили значимую связь однонуклеотидного полиморфизма (SNP) rs7095441 гена *PCDH15* с развитием тугоухости, вызванной шумовым воздействием, в то же время в китайской популяции установлено, что мутантный аллель SNP rs11004085 этого гена ассоциируется с более низким риском возникновения шумовой тугоухости [19, 87, 154].

Существуют универсальные защитные молекулы - белки теплового шока, которые участвуют в синтезе, сборке, структурировании и внутриклеточной транспортировке других белков, их экспрессия активируется в ответ на стрессовые факторы, такие как воздействие шума [19, 87, 125]. Умеренные уровни звукового воздействия способны стимулировать синтез этих белков, обеспечивая защиту внутреннего уха от повреждений [19, 87, 129, 163].

Исследования выявили, что однонуклеотидные полиморфизмы в генах, участвующих в синтезе белков теплового шока (*HSP70-2*, *HSP70-1*, *HSP70-hom/HSPA1L*), ассоциируются с развитием шум-индуцированной тугоухости. Данная связь была подтверждена в трех независимых популяциях: польской, китайской и шведской [19, 87, 126, 222].

По данным мета-анализа, проведенного S. Lei и соавторов (2020), который был посвящён исследованию ассоциации полиморфизмов генов, кодирующих белки теплового шока (*HSP70*) с риском развития шум-индуцированной потери слуха, в анализ были включены данные из нескольких независимых исследований, охватывающих различные популяции, результаты показали, что полиморфизмы rs1061581, rs2075799 и rs2763979 в генах *HSP70* связаны с повышенной чувствительностью к шуму, особенно у людей с высокой кумулятивной экспозицией, тем не менее, авторы отмечают необходимость

дальнейших исследований для учета этнических особенностей и влияния факторов окружающей среды [139].

Существует и ряд других генов, которые могут быть связаны с предрасположенностью к ПНСТ, однако сведения о них представлены лишь в отдельных немногочисленных исследованиях [19, 135].

Полиморфизмы SNP rs588035 и rs667907 гена *MYH14*, выявленные в исследованиях на польской популяции, были связаны с развитием ПНСТ. Данный ген кодирует белок, принадлежащий к суперсемейству миозинов, который вовлечен в актино-зависимые процессы, такие как регуляция цитокинов и поддержание полярности и подвижности волосковых клеток улитки [19, 87, 134].

В китайской популяции была установлена значимая связь между полиморфизмами SNP rs3777781 и rs212769 гена *EYA4* и повышенным риском шум-индуцированной тугоухости (данный ген отвечает за кодирование транскрипционного фактора, играющего важную роль в развитии кортиева органа) [19, 87, 128].

Мало исследований о связи гена метаболического глутаматного рецептора 7 (*GRM7*) с предрасположенностью к ПНСТ, глутамат является основным возбуждающим нейромедиатором в передаче сигналов от внутренних волосковых клеток и нейронов спирального ганглия I типа [19, 87].

Согласно исследованию P. Yu и соавторов (2018), полиморфизмы rs11928865 и rs11920109 в гене *GRM7* были связаны с ростом вероятности развития потери слуха, вызванной воздействием шума, среди работников китайской популяции [143].

Системы репарации ДНК, поддерживающие стабильность генома, играют ключевую роль в защите слуха. Интенсивный шум способен повреждать волосковые клетки улитки, что связано с разрушением ДНК под воздействием активных форм кислорода. Ген *hOGG1* отвечает за кодирование фермента, устраняющего 8-оксогуанин – соединение, возникающее при окислительном стрессе. Полиморфизм этого гена проявляется заменой серина-326 на цистеин, при этом снижается активность фермента, что, по данным исследований,

значительно увеличивает вероятность индуцируемой шумом тугоухости у носителей Cys-аллелей в китайской популяции [19, 87, 111, 167].

С повышенным риском шумовой потери слуха ассоциированы носители генотипа TT-656 гена *APE1*. Данный полиморфизм, был выявлен в исследовании S. Huanxi и соавторами (2016), что может увеличивать чувствительность к этому заболеванию в китайской популяции, причем эффект был заметнее при групповом анализе, тем не менее, для подтверждения полученных данных требуются масштабные проспективные популяционные исследования [152].

Региональные популяции могут содержать уникальные нуклеотидные полиморфизмы из-за глобального генетического дрейфа, поэтому значимость определённых SNP может варьироваться в зависимости от гаплотипической специфики популяции [208].

Исследование S. Wang и соавторов (2014) показало, что в китайской популяции существует модель множественных локусов, связанная с развитием шумовой тугоухости, в эту модель включены гены *CAT*, *GJB2*, *SOD2* [19, 87, 147].

Сочетание генов *GSTT1* и *GSTM1* с митохондриальной гаплогруппой L1 в бразильской популяции связано с повышенной вероятностью развития шум-индуцированной тугоухости, что подчеркивает необходимость комплексного подхода к анализу генетических факторов риска, ориентированных на изучение взаимодействия различных биохимических процессов [19, 87, 218].

В 2016 году R. Clifford и соавторы применили базу Reactome для исследования геномных и эпигеномных данных, связанных с шумовой тугоухостью, исследование охватило 130 генов, участвующих в 621 реакции на акустическую травму, наиболее значимыми оказались гены, связанные с клеточным стрессом, тепловым стрессом и активацией фактора теплового шока 1 ($p = 1 \cdot 10^{-12}$), а также сигнальные пути интерлейкина 6, адгерины и Толл-рецептор 4 ($p = 3,06 \cdot 10^{-6}$; $p = 6,07 \cdot 10^{-6}$; $p = 5,67 \cdot 10^{-6}$), эти данные предложены для дальнейшего изучения механизмов шумовой тугоухости [137].

Башмакова Е. Е. и соавторы (2021) изучали связь генетических полиморфизмов с ПНСТ у 288 работников АО «Красмаш». Носители аллеля Т

полиморфизма rs494024 в гене *CAT* имели почти в три раза повышенный риск ПНСТ (ОШ: 2,95; $p = 0,004$). Также выявлено, что сочетание rs494024 (*CAT*) и rs7598759 (*NCL*) увеличивает риск ПНСТ (ОШ: 2,19; $p = 0,019$). Авторы рекомендуют дополнительные исследования для подтверждения результатов [28].

Среди генетических факторов, влияющих на предрасположенность к ПНСТ, можно выделить ген аполипопротеина Е (*APOE*). Этот ген, регулируя транспорт липидов, участвует в ключевых биологических процессах и влияет на индивидуальную чувствительность к шумовой потере слуха, что делает его изучение особенно актуальным. *APOE* ассоциирован с широким спектром физиологических состояний и патологий, включая сердечно-сосудистые заболевания, когнитивные нарушения, сахарный диабет, болезнь Паркинсона, шизофрению, инсульт, а также повышенный риск нейросенсорной тугоухости, вызванной шумом [68, 109, 116, 117, 118, 168, 179, 200, 203, 210, 214].

APOE взаимодействует с липопротеиновыми рецепторами, включая рецепторы липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), играя важную роль в катаболизме триглицеридных липопротеинов [115]. Существует три основные изоформы белка: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ и $\epsilon 4$, встречающиеся в популяциях с частотами 6.4 %, 78.3 % и 14.5 % соответственно [140]. Изоформа $\epsilon 4$ связана с повышенным риском болезни Альцгеймера, в то время как $\epsilon 2$ оказывает защитный эффект [209]. Ген *APOE* локализован на 19-й хромосоме, включает 4 экзона и 3 интрона, и характеризуется высокой степенью полиморфизма. Различия изоформ *APOE* связаны с заменами аминокислот в позициях 112 и 158: Cys112 и Arg158 у *APOE4*, Cys112 и Cys158 у *APOE2*, а также Cys112 и Arg158 у *APOE3* [115]. Эти замены влияют на стабильность белка и его функциональные свойства. Например, у *APOE4* наблюдается дополнительная связь между доменами, что снижает способность белка связываться с липидами. У *APOE2* из-за изменения взаимодействий в области связывания рецептора ЛПНП его связывающая способность оказывается нарушенной. В результате изоформа *APOE4* является наименее стабильной, тогда как *APOE2* обладает наибольшей стабильностью [119].

S. Zhang и соавторы (2019) изучили влияние полиморфизмов гена *ATP2B2* на предрасположенность к нейросенсорной тугоухости у 760 китайских текстильщиков, работающих в условиях воздействия шума. Генотипирование трех полиморфизмов (rs1719571, rs14154 и rs3209637 C) показало, что полиморфизм rs3209637 C является фактором риска развития профессиональной нейросенсорной тугоухости. Этот полиморфизм может нарушать функцию кохлеарных волосковых клеток, что увеличивает вероятность развития ПНСТ. Белок, кодируемый геном *ATP2B2*, относится к семейству первичных ионных транспортных АТФаз Р-типа, которые регулируют кальциевый гомеостаз в клетках, поддерживая концентрационные градиенты и удаляя ионы кальция из клеток [141, 197].

1.4 Резюме

Работа в условиях шумового воздействия сопровождается развитием различных физиологических изменений. Клеточные реакции, возникающие в ответ на акустическую травму, могут изменяться под влиянием однонуклеотидных полиморфизмов в генах, ответственных за синтез ключевых белков, что в свою очередь может нарушить нормальное функционирование слухового аппарата. Для эффективной профилактики и лечения ПНСТ, необходимо исследовать не только те гены, которые напрямую вовлечены в развитие данной патологии, но и те, которые могут опосредованно влиять на ее возникновение через биохимические процессы [19, 87].

Гены, кодирующие белки, участвующие в активации и регуляции факторов теплового шока, нейтрализации активных форм кислорода и обеспечении сигнализации в иммунной системе, могут выступать мишенями предрасположенности к ПНСТ. Исследования последних лет показывают, что использование методов анализа ассоциаций и полногеномного секвенирования откроет возможности для более глубокого изучения различных популяций и, в перспективе, позволит внедрить подходы персонализированной медицины [19, 87].

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика обследованных лиц

Обследование больных проводилось на базе клиники профессиональной патологии и профилактики школьно-обусловленных заболеваний ФБУН «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Роспотребнадзора.

Молекулярно-генетические исследования проводили совместно с руководителем лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины» – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» доктором медицинских наук, профессором В. Н. Максимовым.

Проведено комплексное обследование 237 мужчин, подвергавшихся воздействию производственного шума. Среди них: 152 человека – больные ПНСТ. Средний возраст в группе составил 57 [52.75; 60.25] лет, средний стаж работы в контакте с шумом составил 29,5 [23; 34,25] года. Группа сравнения: 85 человек – работающие в условиях воздействия производственного шума, но не имеющие диагноза ПНСТ. Средний возраст – 57 [52; 63] лет, средний стаж работы в контакте с шумом составил 25 [19; 32] лет. От каждого обследованного было получено информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ.

Диагноз ПНСТ и степень заболевания определялись в полном соответствии с установленной классификацией и перечнем профессиональных заболеваний [68].

В исследуемой группе больных ПНСТ I степени диагностирована у 91 человека, ПНСТ II степени – у 31 человека, ПНСТ III степени – у 30 человек. В группе сравнения хроническая сенсоневральная тугоухость (не профессионального генеза) I степени диагностирована у 13 человек, II степени – у

4 человек, III степени – у 1 человека.

В работе использовались архивные данные, включающие амбулаторные карты, истории болезни и информацию из компьютерной базы данных клиники профессиональной патологии и профилактики школьно-обусловленных заболеваний ФБУН «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Роспотребнадзора.

В зависимости от сроков развития заболевания больные ПНСТ были разделены на две группы:

- заболевшие в ранние сроки (до 15 лет работы в условиях производственного шума) – 58 человек (средний возраст – 55,5 [51,25; 60] года).
- заболевшие в поздние сроки (более чем через 15 лет работы в условиях производственного шума) – 94 человек (средний возраст – 57 [52,75; 60,25] лет).

Диагностику сопутствующих соматических заболеваний проводили в соответствии с критериями ВОЗ, национальными клиническими рекомендациями и МКБ-10.

Критерии включения в исследование: наличие информированного согласия на участие в исследовании, наличие диагноза ПНСТ для пациентов основной группы, для группы сравнения отсутствие данного диагноза.

Критерии исключения из исследования: в обследование не включались пациенты с сопутствующей соматической патологией в стадии декомпенсации и обострения, не имеющие информированного согласия на участие в исследовании.

Анализ структуры сопутствующих непрофессиональных заболеваний у больных ПНСТ и группой сравнения показал, что между обследованными группами нет достоверных различий.

Структура сопутствующих заболеваний у больных ПНСТ с ранними и поздними сроками развития заболевания представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Структура сопутствующих заболеваний у больных ПНСТ с ранними и поздними сроками развития заболевания

Сопутствующие заболевания	Ранние сроки развития ПНСТ (стаж < 15 л) n = 58†	Поздние сроки развития ПНСТ (стаж > 15 л) n = 94†	P-value [95 % ДИ]‡	Все наблюдения, n = 152†
Остеохондроз поясничного отдела позвоночника	17 (29 %)	25 (27 %)	0,71 [–13, 19]	42 (28 %)
Остеохондроз шейного отдела позвоночника	16 (28 %)	33 (35 %)	0,38 [–24, 9]	49 (32 %)
Артериальная гипертензия	34 (59 %)	50 (53 %)	0,62 [–12, 23]	84 (55 %)
ИБС	5 (9 %)	4 (4 %)	0,30 [–5, 14]	9 (6 %)
Заболевания ЖКТ	8 (14 %)	9 (10 %)	0,44 [–8, 16]	17 (11 %)
Заболевания ЛОР-органов	0 (0 %)	5 (5 %)	0,16 [–11, 1]	5 (3 %)
Хр. церебральная ишемия	24 (41 %)	32 (34 %)	0,39 [–10, 25]	56 (37 %)
Сахарный диабет	6 (10 %)	2 (2 %)	0,05* [–2, 18]	8 (5 %)
Примечания: 1. †Число валидных наблюдений (определены сопутствующие заболевания); 2. ‡P-значения Точного теста Фишера [разница 95 % ДИ для пропорции]; 3. *P-value < 0,1; **P-value < 0,05; ***P-value < 0,001.				

Из представленной Таблицы видно, что среди пациентов с ранними и поздними сроками развития ПНСТ, распространенность сахарного диабета чаще встречается в группе с ранними сроками заболевания, чем у пациентов с поздними сроками развития тугоухости ($P = 0,05$).

Так как на работников воздействовал комплекс неблагоприятных производственных факторов у них были диагностированы и другие профессиональные заболевания. Структура сопутствующей профессиональной патологии у больных ПНСТ и группой сравнения представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Структура сопутствующих профессиональных заболеваний у больных ПНСТ и в группе сравнения

Сопутствующие профессиональные заболевания	Основная группа, n = 152†	Группа сравнения, n = 85†	P-value [95 % ДИ]‡	Все наблюдения, n = 237†
Профессиональный бронхит	7 (5 %)	18 (21 %)	< 0,001*** [6, 27]	25 (11 %)
Профессиональная ХОБЛ	12 (8 %)	32 (38 %)	< 0,001*** [18, 42]	44 (19 %)
Пневмокониоз	1 (1 %)	13 (15 %)	< 0,001*** [6, 23]	14 (6 %)
Профессиональная бронхиальная астма	1 (1 %)	4 (5 %)	0,06* [-2, 10]	5 (2 %)
Профессиональная вертеброгенная патология	43 (28 %)	59 (69 %)	< 0,001*** [28, 54]	102 (43 %)
Вибрационная болезнь	14 (9 %)	33 (39 %)	< 0,001*** [17, 42]	47 (20 %)
Примечания: 1. †Число валидных наблюдений (определены сопутствующие проф. заболевания); 2. ‡P-значения Точного теста Фишера [разница 95 % ДИ для пропорции]; 3. *P-value < 0,1; **P-value < 0,05; ***P-value < 0,001.				

Выявлены статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения по частоте встречаемости профессионального бронхита ($P < 0,001$), профессиональной ХОБЛ ($P < 0,001$), пневмокониоза ($P < 0,001$), профессиональной вертеброгенной патологии ($P < 0,001$), вибрационной болезни ($P < 0,001$). Таким образом, в группе сравнения все профессиональные заболевания встречались существенно реже, чем в основной группе. Лица основной группы и группы сравнения работали в схожих условиях труда, и профессиональные заболевания у них сформировались, по-видимому, с учетом индивидуальных рисков. Эти данные продемонстрированы на Рисунке 1.

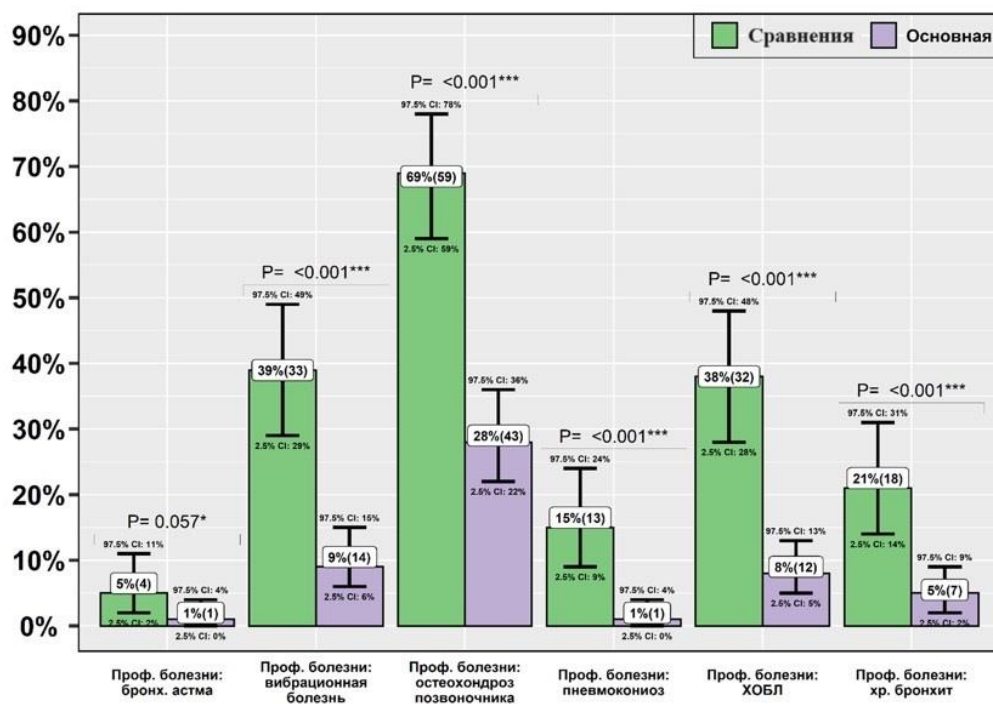


Рисунок 1 – Структура сопутствующих профессиональных заболеваний у больных ПНСТ и в группе сравнения

Анализ частоты встречаемости сопутствующей профессиональной патологии был проведен также в группах больных с ранними и поздними сроками развития ПНСТ. Данные представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Структура сопутствующих профессиональных заболеваний у больных ПНСТ с ранними и поздними сроками развития заболевания

Сопутствующие профессиональные заболевания	Ранние сроки развития заболевания (стаж < 15 л), n = 58†	Поздние сроки развития заболевания (стаж > 15 л), n = 94†	P-value [95 % ДИ]‡	Все наблюдения, n = 152†
Профессиональный бронхит	3 (5 %)	4 (4 %)	> 0,99 [–7, 9]	7 (5 %)
Профессиональная ХОБЛ	6 (10 %)	6 (6 %)	0,54 [–7, 15]	12 (8 %)
Пневмокониоз	0 (0 %)	1 (1 %)	> 0,99 [–4, 2]	1 (1 %)
Профессиональная бронхиальная астма	1 (2 %)	0 (0 %)	0,38 [–3, 6]	1 (1 %)

Продолжение Таблицы 3

Сопутствующие профессиональные заболевания	Ранние сроки развития заболевания (стаж < 15 л), n = 58†	Поздние сроки развития заболевания (стаж > 15 л), n = 94†	P-value [95 % ДИ]‡	Все наблюдения, n = 152†
Профессиональная вертеброгенная патология	20 (34 %)	23 (24 %)	0,20 [-6, 26]	43 (28 %)
Вибрационная болезнь	6 (10 %)	8 (9 %)	0,78 [-9, 13]	14 (9 %)
Примечания:				
1. †Число валидных наблюдений (определены сопутствующие проф. заболевания);				
2. ‡P-значения Точного теста Фишера [разница 95 % ДИ для пропорции];				
3. *P-value < 0,1; **P-value < 0,05; ***P-value < 0,001.				

Анализ данных Таблицы 3 свидетельствует о том, что статистически значимых различий по частоте сопутствующей профессиональной патологии между группами пациентов с ранними и поздними сроками развития ПНСТ не обнаружено.

В ходе анализа клинических характеристик обследованных лиц произведена оценка распределения пациентов по степени нейросенсорной тугоухости.

Распределение пациентов с ранними и поздними сроками развития ПНСТ по степеням тугоухости представлено в Таблице 4.

Таблица 4 – Распределение пациентов с ранними и поздними сроками развития ПНСТ по степени тугоухости

Степень НСТ	Ранние сроки развития заболевания (стаж < 15 л), n = 58†	Поздние сроки развития заболевания (стаж > 15 л), n = 94†	P-value‡	Все наблюдения, n = 152†
I степень	34 (59 %)	57 (61 %)	0,82	91 (60 %)
II степень	11 (19 %)	20 (21 %)		31 (20 %)
III степень	13 (22 %)	17 (18 %)		30 (20 %)
Примечания:				
1. †Число валидных наблюдений (верифицирована НСТ);				
2. ‡P-значения Точного теста Фишера;				
3. *P-value < 0,1; **P-value < 0,05; ***P-value < 0,001.				

Между группами больных с ранними и поздними сроками развития ПНСТ по степени тугоухости статистически значимых различий ($P = 0,82$) выявлено не было, что говорит об однородности обследованных групп.

В ходе работы был применён следующий исследовательский дизайн, представлен на Рисунке 2.

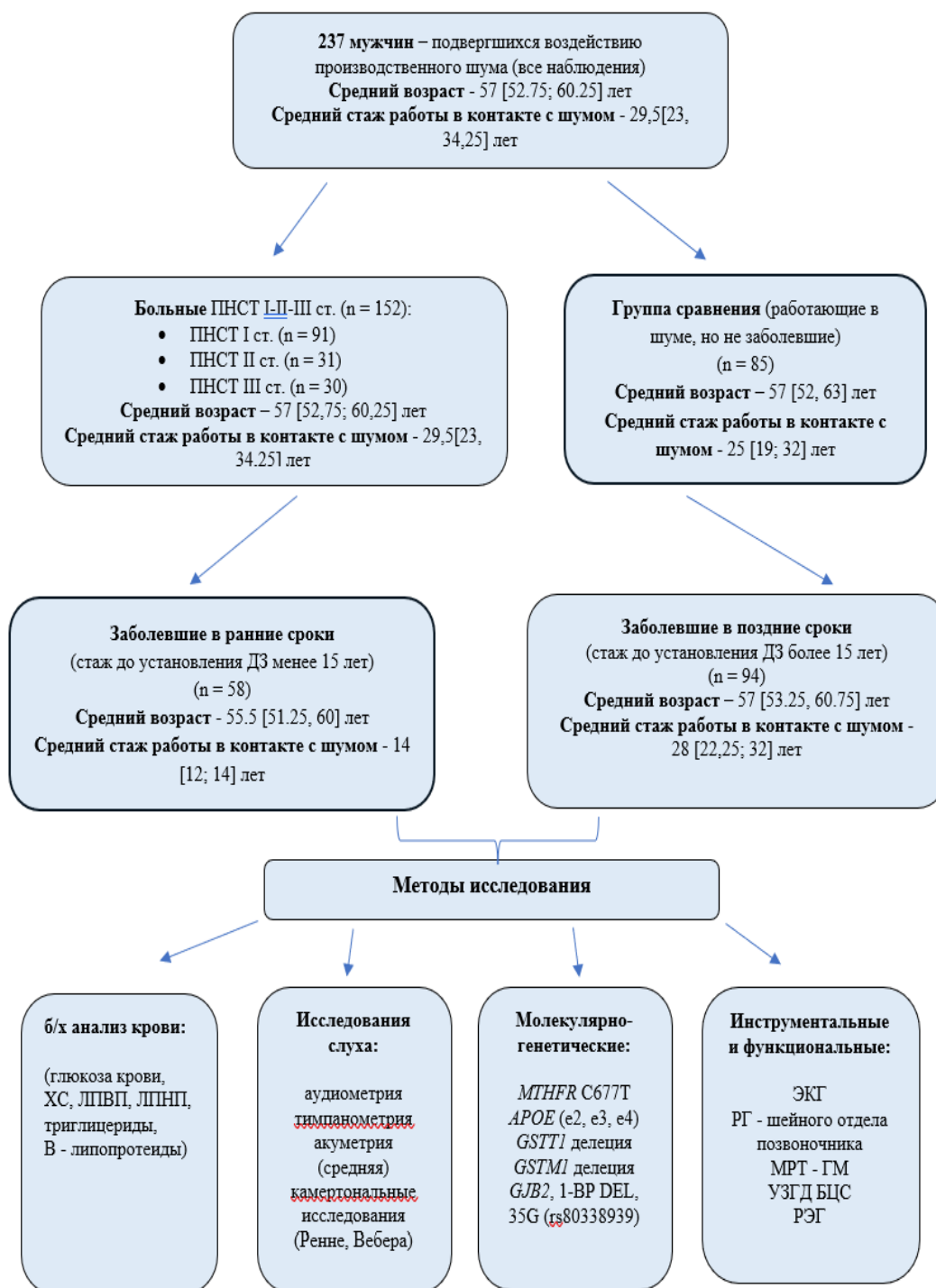


Рисунок 2 – Дизайн исследования

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клинико-функциональные и инструментальные методы исследования

Метод акуметрии. Проверка восприятия разговорной и шепотной речи проводилась в помещении длиной 6 метров, свободном от посторонних предметов, чтобы избежать отражения или поглощения звука, и в условиях тишины. Каждое ухо исследовалось отдельно, начиная с близкого расстояния, постепенно увеличивая его до максимального, с которого пациент мог четко повторить произносимые слова. Результаты фиксировались в метрах как максимальная дистанция, с которой пациент различал обычный или шепотный голос.

Камертональные методы. Для проведения проб Вебера и Ринне использовался низкочастотный камертон С128. После активации (ударом о локоть или колено) камертон прикладывали ножкой к сосцевидному отростку для оценки слуха. Этот метод позволяет различить кондуктивную (нарушение звукопроводения) и нейросенсорную (нарушение звуковосприятия) тугоухость. В пробе Вебера основание камертона размещали на середине лба пациента, который сообщал, с какой стороны звук воспринимается громче. Если звук одинаково слышен в обоих ушах («в центре» головы), т. е. латерализация звука отсутствует, это может указывать, что у пациента имеется одинаковое снижение слуха на оба уха, либо норму слуха. Латерализация звука в одну из сторон может быть вызвана следующими причинами: снижение слуха по типу звукопроводения в том ухе, куда латерализуется звук; снижение слуха по типу звуковосприятия в ухе, куда звук не латерализуется; асимметричная сенсоневральная тугоухость с обеих сторон, когда звук латерализуется в сторону лучше слышащего уха.

У всех исследованных пациентов основной группы и группы сравнения отсутствовала латерализация звука, имелось либо одинаковое снижение слуха на оба уха, либо слух был в норме.

При выполнении пробы Ринне сравниваются воздушная (ВП) и костная проводимость (КП). Камертон сначала прикладывается к сосцевидному отростку на две секунды, а затем перемещается вертикально на расстояние 1–2 см от наружного слухового прохода. Если пациент воспринимает звук через воздушную проводимость громче, это указывает на нормальный слух или нейросенсорную тугоухость, и результат теста считается положительным ($ВП > КП$). В случае, когда звук по костной проводимости слышен лучше, это свидетельствует о кондуктивной тугоухости, и тест считается отрицательным ($ВП < КП$).

У всех исследованных пациентов основной группы и группы сравнения опыт Ринне был положительным ($ВП > КП$), что свидетельствовало о нейросенсорной тугоухости, либо слух был в норме.

Метод тональной пороговой аудиометрии. Для измерения порогов слуха использовали прибор «АД 226» (Германия) в диапазоне частот от 125 до 8 000 Гц. Исследование определяло степень потери слуха в дБА. Для установления порога на определенной частоте пациенту подавался звук, который постепенно усиливался с шагом 5 дБА, пока не возникало слуховое восприятие. Процедура выполнялась отдельно для каждого уха, с применением излучателей для воздушной и костной проводимости.

Результаты аудиометрического исследования оценивали по Таблице количественных критериев оценки слуха, определяющих степень потери слуха в зависимости от состояния слуха рабочих.

Результаты исследования записывались на бланк тональной аудиограммы (графическое отображение способности больного слышать чистые тоны разных частот).

Степень снижения слуха у пациентов оценивали на основе результатов камертональных тестов, тональной пороговой аудиометрии, а также данных восприятия шепотной и разговорной речи. Для этого применялись стандартизированные критерии, основанные на количественных показателях потери слуха под воздействием производственного шума, соответствующие международным и медико-социальным стандартам. Такой подход обеспечивает

единообразие в диагностике и экспертизе нарушений слуха на этапах постановки предварительного и окончательного диагноза ПСНТ (КР609, 2024) [68].

Классификация потери слуха, вызванной шумом, представлена в Таблице 5.

Таблица 5 – Классификация потери слуха, вызванной шумом

Степень тяжести потери слуха (ПСНТ)	Среднее значение порогов слышимости по воздуху на частотах 500, 1 000, 2 000, 4 000 Гц (дБ)
Признаки воздействия шума на орган слуха	11–15
ПСНТ (I «А», I «Б»)*	26–40
ПСНТ II	41–55
ПНСТ III	56–70
ПСНТ IV	71–90
Примечание: *Степень тяжести ПСНТ I «А» характеризуется средним порогом слуха на частотах 500, 1 000, 2 000 и 4 000 Гц в диапазоне 26–40 дБ без экстраауральной патологии. Степень ПСНТ I «Б» определяется такими же порогоми слуха, но при наличии сопутствующих заболеваний, таких как гипертоническая болезнь (2 степени и выше), ишемическая болезнь сердца или хроническая ишемия головного мозга (2 степени и выше) [68].	

Метод тимпанометрии. Это исследование оценивает подвижность (эластичность) и внутреннее давление в среднем ухе. Во время процедуры через зонд в наружный слуховой проход подается низкочастотный звуковой сигнал (226 Гц), который используется для измерения эластичности системы среднего уха. Одновременно давление в ухе автоматически изменяется от +200 до –400 деПа. При необходимости обследование можно проводить с изменением давления в обратном направлении – от отрицательного к положительному.

Для получения тимпанограмм использовался автоматический диагностический тимпанометр (МАІСОМІ 34. Германия, г. Берлин).

Анализ результатов включал оценку градиента, максимальной эластичности, давления, объема слухового прохода, рефлексов и типа обследования. Диаграмма отражает подвижность среднего уха: горизонтальная ось показывает изменения давления, вертикальная – эластичность (в мл). Нормальный диапазон эластичности составляет 0,2–1,8 мл. Значения вне этого

диапазона могут указывать на патологии среднего уха.

Метод реоэнцефалографии (РЭГ). Это неинвазивный функциональный метод диагностики, позволяющий оценить пульсовое кровенаполнение, эластичность и тонус сосудов, состояние венозного оттока, а также симметричность изменений реографической кривой в бассейне позвоночных артерий. Метод основан на пропускании через исследуемую область тока высокой частоты (20–40 кГц) и низкой силы (10 мА) с графической регистрацией пульсовых колебаний электрического сопротивления.

Для получения реоэнцефалограмм использовался аппаратно-программный комплекс «Реоанализатор Кредо» с программным обеспечением «Репроцессор» (Россия, г. Москва).

Состояние сосудов головного мозга оценивали после пятиминутной адаптации пациента в положении лежа с окципито-мастоидальным отведением, что позволяет исследовать гемодинамику в вертебро-базилярной системе. Electrodes диаметром 2 см размещались симметрично: за ушной раковиной и на затылке с обеих сторон.

Анализ данных реоэнцефалографии включал следующие показатели:

Реографический систолический индекс (РИ) – отражает кровенаполнение исследуемой области. Интервал Q-A (начало РК) – характеризует эластичность сосудистой стенки. Угол $\angle$ – показывает тонус магистральных сосудов. Коэффициент венозного оттока (КВО) – определяет соотношение амплитуды диастолической волны к амплитуде реографической кривой в процентах, отражая венозный отток. Коэффициент асимметрии (КА) – вычисляется как отношение разницы амплитуд РЭГ с обеих сторон к амплитуде РЭГ с меньшим РИ.

Метод электрокардиографии (ЭКГ). Для проведения ЭКГ использовался стационарный аппарат «КардиоМастер» производства компании «Нейрософт». Проводилась регистрация электрических полей, возникающих при работе сердца. Для получения общей информации о состоянии сердца использовали регистрацию ЭКГ в трех стандартных отведениях.

Метод магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ) – Для

проведения МРТ использовался в большинстве случаев высокопольный томограф «Siemens Magnetom». Исследование проводилось в стандартных и дополнительных режимах сканирования, включая T1, T2-взвешенные изображения, режим FLAIR, а также, при необходимости, диффузионно-взвешенную визуализацию (DWI). Данный неинвазивный метод диагностики, основан на явлении ядерного магнитного резонанса. Процедура позволяет получать детализированные послойные изображения тканей, оценивая состояние серого и белого вещества, сосудов и ликворных пространств, а также выявлять патологические изменения, такие как опухоли, нарушения мозгового кровообращения и воспалительные процессы.

Метод дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий. Для оценки состояния брахиоцефальных артерий (БЦА) в большинстве случаев использовался ультразвуковой аппарат «Philips EPIQ 7». Исследование проводилось с пациентом, лежащим на спине, с повернутой в сторону головой. Линейный датчик 5–7 МГц использовался для сканирования в трёх плоскостях: передне-боковой, задне-боковой и поперечной. Начинали с сонных артерий через передне-боковой доступ, размещая датчик вдоль грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Для исследования дистального отдела общей сонной артерии (ОСА), её разветвления (бифуркации) и начальных отделов внутренней сонной артерии (ВСА), применялся заднебоковой доступ. Завершалось исследование поперечным сканированием, при котором датчик размещался перпендикулярно продольной оси сосуда под углом 40–60°.

Метод рентгенографии шейного отдела позвоночника. Для выполнения рентгенографии шейного отдела позвоночника в большинстве случаев использовался цифровой рентген-аппарат РЕНЕКС ФЦ (Россия). Исследование проводилось в положении стоя или лежа на боку, руки опущены вдоль тела, плечи максимально расслаблены. Для улучшения визуализации нижних шейных позвонков (С6-С7) просили опустить плечи вниз. Параметры экспозиции: напряжение 60–80 кВ, ток 5–10 мА, воздействие минимальное (0,01–0,1 сек).

2.2.2 Забор материала

Забор крови для исследований у больных проводился на базе клиники профессиональной патологии и профилактики школьно-обусловленных заболеваний ФБУН «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Роспотребнадзора.

Подготовка препаратов ДНК

Экстракция ДНК из крови проводилась методом фенол-хлороформной экстракции [39, 94]. К образцу крови (~10 мл) добавляли 5-6 объемов буфера А (10 mM трис-HCl, pH = 7,5; 10 mM NaCl; 3 mM MgCl₂) и растирали сгустки в гомогенизаторе. После центрифугирования при 2500g 15 мин осадки трехкратно промывали буфером А и ресуспендировали в 1мл буфера В (10mM ЭДТА; 100 mM NaCl; 50mM трис-HCl, pH = 8,5). После добавления SDS до 0,5 % и протеиназы Е до 200 мкг/мл смесь инкубировали в течение 12 часов при 56 °С. Депротеинизацию проводили последовательно смесью фенол – хлороформ (1 : 1), водонасыщенным фенолом, смесью фенол – хлороформ (1 : 1) и хлороформом. ДНК осаждали добавлением раствора NaCl до 1 М и 1 V изопропилового спирта. После этого раствор охлаждали 1 час при –20 °С. Осадок, полученный центрифугированием на микроцентрифуге «Eppendorf» при 12 000 g в течение 15 минут, промывали трехкратно 75 % этанолом с последующим центрифугированием 5 мин 12 000 g и после высушивания при 56 °С, растворяли в деионизованной воде до концентрации ДНК 0,5 мкг/мкл.

Забор крови для биохимического исследования производился натошак венопункцией локтевой вены в вакуумную пробирку с красной крышкой, исследовались показатели: глюкоза крови, общий холестерин, ЛПВП; ЛПНП; триглицериды, В-липопротеиды.

2.2.3 Методы исследования полиморфизма генов

Генотипирование C677T (rs1801133) гена *MTHFR*

Детекцию полиморфизма C677T проводили с помощью ПЦР с последующим расщеплением ПЦР продукта рестриктазой *HinfI* [138]. Структура праймеров (разрабатывались самостоятельно): прямой: 5-tggc-aggtt-acccc-aaagg-3, обратный 5-tgcct-tcaca-aagcg-gaaga-3. Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: 100 ng ДНК, 1×PCR буфер, 0,2 мол/л каждого праймера, 0,2 ммол/л каждого dNTP, 1,5 ммол/л $MgCl_2$, и 1 ед. Tag полимеразы. Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 95 °C/2мин – первый цикл, потом 35 циклов: 95 °C/30 сек, 60 °C/30 сек, 72 °C/30 сек, последний цикл 72 °C/5 мин. Рестрикцию ПЦР-продукта длиной 147 пн осуществляли 10 ед. рестриктазы *HinfI* инкубацией при 37 °C в течение 16 часов. Продукт разрезается рестриктазой при наличии аллеля T на два фрагмента 124 и 23 пн. Детекцию продуктов амплификации и рестрикции проводили методом электрофореза в 6 % полиакриламидном геле с последующим окрашиванием Et-Br.

Генотипирование 1-BP DEL, 35G (rs80338939) гена *GJB2*

Детекцию полиморфизма 35G проводили с помощью ПЦР с последующим расщеплением ПЦР продукта рестриктазой *Bst2UI* [207]. Структура праймеров: прямой: 5_-gctgg-tggag-tgttt-gttca-caccc-gc-3, обратный 5-tcttt-tccag-agcaa-acggc-3. Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: 100 ng ДНК, 1 × PCR буфер, 0,2 мол/л каждого праймера, 0,2 ммол/л каждого dNTP, 1,5 ммол/л $MgCl_2$, и 1 ед. Tag полимеразы. Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 95 °C/30 сек, 60 °C/30 сек, 72 °C/30 сек – 33 цикла. Рестрикцию ПЦР-продукта длиной 89 пн осуществляли 10 ед. рестриктазы *Bst2UI* инкубацией при 37 °C в течение 16 часов. Продукт разрезается рестриктазой при наличии аллеля I на два фрагмента 60 и 29 пн, при наличии аллеля D – не разрезается. Детекцию продуктов амплификации и рестрикции проводили методом электрофореза в 8 % полиакриламидном геле с последующим окрашиванием Et-Br.

Генотипирование полиморфизма кодирующей части гена *APOE*

Для полимеразной цепной реакции полиморфизма кодирующей части гена *APOE* использовали прямой праймер 5'- acaga-attcg-ccccg-gcctg-gtaca-c -3' и обратный праймер 5'- taagc-ttggc-acggc-tgtcc-aagga -3'. Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: буфер 2,5 мкл (Трис-НСI (рН 9,0), (NH₄) SO₄, Tween-20 10 %), каждого праймера по 3,0 мкл, по 0,2 мкл раствора каждого из четырех dNTP 10мМ, 25 мМ MgCl₂ 3,5 мкл, 6 единиц Taq-полимеразы, 100 % DMSO 2,0 мкл, глицерол 1,0 мкл, 0,5 мкг ДНК, вода до объема 25 мкл. Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 94 °С/1 мин, 60 °С/1 мин, 72 °С/1мин – 10 циклов, 95 °С/25 сек, 60 °С/25 сек, 72 °С/25 сек – 20 циклов. Визуализация продукта длиной 246 п.н. проводилась в 4 % полиакриламидном геле с последующей окраской бромистым этидием. На следующем этапе к амплификату добавляли 20 ед рестриктазы Asp LE с сайтом распознавания GCGC. Рестрикцию проводили при 37 °С не менее 8 часов. Визуализация продукта проводилась методом гель-электрофореза в 10 % полиакриламидном геле. Определение генотипов проводили по наличию в геле фрагментов ДНК определенной длины [164]: для генотипа E2/E2 основные фрагменты – 91, 83; для генотипа E2/E3 – 91, 83, 48; E2/E4 – 91, 83, 78; для E3/E3 – 91; для E3/E4 – 91, 72; для E4/E4 – 72.

Генотипирование делеционного полиморфизма в генах *GSTM1* и *GSTT1*

Генотипирование делеционного полиморфизма в генах *GSTM1* и *GSTT1* выполняли в стандартной смеси для ПЦР по следующей методике [157]: мультиплексная ПЦР с тремя парами праймеров – *GSTM1*d GAG GAA CTC CCT GAA AAG CTA AAG, *GSTM1*r CTC AAA TAT ACG GTG GAG GTC AAG, *GSTT1*d TTC CTT ACT GGT CCT CAC ATC TC, *GSTT1*r TCA CCG GAT CAT GGC CAG CA, CYP1A1d CTC CCT CTG GTT ACA GGA AGC TAT, CYP1A1r CAA CCA GAC CAG GTA GAC AGA GTC. Результат оценивали после электрофореза в 4 % полиакриламидном геле и окраски 0,1 % бромистым этидием: образцы позитивные (без делеции) по *GSTM1* и *GSTT1* имели фрагменты 216 и 459 п. н., соответственно, продукт CYP1A1 размером 349 п. н. был положительным контролем.

2.2.4 Статистический анализ результатов исследования

Статистическая обработка выполнялась с оценкой нормальности распределения для клинических характеристик, измеренных в количественных шкалах, с числом наблюдений более трех, производилась формально с использованием W-критерия Шапиро – Уилка. Нормально распределенные характеристики описывались значениями средней и стандартного отклонения в формате « $M \pm SD$ ». Для ненормально распределенных переменных использовались медиана, 1-й и 3-й квартили в формате « $Me [1\ stQ, 3\ rdQ]$ ». Категориальные данные представлены в виде числа наблюдений и долей в формате « $n (\%)$ ». Для оценки значимости различий средних нормально распределенных значений двух независимых групп использовался двухвыборочный t-критерий Стьюдента. При оценке значимости различий в Таблицах сопряженности типа «г на с» использовался точный тест Фишера. Дополнительно производился расчет разности 95 % доверительных интервалов для средних, медиан или пропорций методом Уилсона. При отклонении от условия нормальности распределения признака хотя бы в одной из групп значимость различий оценивалась с использованием U-критерия Манна – Уитни. Для оценки значимости различий между тремя и более независимыми группами, при условии соблюдения внутригрупповой нормальности распределения, использовался однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. При отклонении от условия нормальности распределения или иных базовых предположений дисперсионного анализа использовался критерий Краскелла-Уоллиса. При выявлении статистически значимых различий среди категориальных переменных апостериорные сравнения проводились с использованием доверительных интервалов. Во всех случаях различия признавались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $P < 0,05$. Статистический анализ проводился в программной среде RStudio software, Inc., Boston, MA, версия 1.2.1335. Для статистической оценки связи между ПНСТ и клиническими предикторами использовались логистическая регрессия с расчётом коэффициентов влияния и ROC-анализ для количественного выражения вероятности развития заболевания.

ГЛАВА 3 АНАЛИЗ УСЛОВИЙ ТРУДА И ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РИСКА

3.1 Санитарно-гигиеническая характеристика условий труда обследованных лиц

Санитарно-гигиеническая характеристика условий труда обследуемых лиц была составлена на основе данных, полученных в ходе проведённых исследований представленных Управлением Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Новосибирской области, а также по данным исследований, проведенных сотрудниками отдела медицины труда ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора. Гигиенический анализ условий труда проведен согласно Р 2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса». Оценка комбинированного воздействия нескольких вредных и опасных факторов производственной среды была проведена с учётом данных результатов специальной оценки условий труда, спектральных характеристик шума и его эквивалентных уровней, карт аттестации рабочих мест. Критерии и классификация условий труда определялись на основе интегрального анализа, показателей производственного шума [183].

Больные ПНСТ представлены следующими профессиональными группами: гражданская авиация (бортмеханики, пилоты, бортинженеры, бортрадисты, штурманы), работники предприятий металлургии (заливщики, клепальщики, шихтовщики, формовщики, заточники, фрезеровщики, слесари-сборщики, токари, машинисты котельных установок, электро-сварщики), работники горно-добывающей отрасли (подземные проходчики, машинисты буровых станков, горных вымочных машин, машинисты экскаватора, тепловоза, электровоза, автогрейдера, трактористы, бульдозеристы, водители карьерного большегрузного автотранспорта), работники водного транспорта (механик плавкрана, штурман, капитан-механик).

Шум на производстве возникает из-за работы различных станков, механизмов, ручных механизированных инструментов, электрических машин, компрессоров, кузнечно-прессового и подъемно-транспортного оборудования. Также его источниками являются вспомогательные устройства, такие как вентиляционные системы и кондиционеры, пневмо- и гидроагрегаты, работа газовых турбин, двигателей, винтов, а также объекты, вызывающие вибрацию, поскольку колебания твердых тел передаются воздушной среде. Дополнительную звуковую нагрузку создают прослушивание эфира и речевой обмен.

Трудовые условия обследуемых включают воздействие таких вредных факторов, как вибрация, пыль, нагревающий микроклимат, химические агенты и вынужденная рабочая поза. При этом различия обусловлены уровнем шумового воздействия (в дБА) и продолжительностью контакта с шумом в течение рабочей смены.

В ходе анализа профессиональных характеристик произведена оценка принадлежности пациентов к профессиональным категориям (Таблицы 6 и 7).

Таблица 6 – Структура профессиональных категорий пациентов в группе больных ПНСТ и в группе сравнения

Профессиональная категория	Основная группа, n = 152†	Группа сравнения, n = 85†	P-value‡	Все наблюдения, n = 237†
Водный транспорт	5 (3 %)	0 (0 %)	< 0,001***	5 (2 %)
Горнодобывающая отрасль	25 (17 %)	50 (59 %)		75 (32 %)
Гражданская авиация	76 (50 %)	5 (6 %)		81 (34 %)
Предприятия металлургии	46 (30 %)	30 (35 %)		76 (32 %)
Примечания:				
1. †Число валидных наблюдений (верифицирована проф. группа);				
2. ‡P-значения Точного теста Фишера;				
3. *P-value < 0,1; **P-value < 0,05; ***P-value < 0,001.				

Выявлены статистически значимые различия ($P < 0,001$) между основной и

группой сравнения по принадлежности к различным профессиональным категориям. При проведении процедуры попарных интервальных сравнений обнаружено, что различия обусловлены статистически значимым преобладанием в группе сравнения представителей горнодобывающей отрасли – 59 % [95 % ДИ: 48, 69], в отличие от основной – 16 % [95 % ДИ: 11, 23], а также статистически значимым преобладанием в основной группе представителей гражданской авиации – 50 % [95 % ДИ: 42, 58] относительно группы сравнения 6 % [95 % ДИ: 3, 13].

Оценка частоты встречаемости различных профессий была проведена и в группах больных ПНСТ с ранними и поздними сроками развития заболевания.

Таблица 7 – Структура профессиональных категорий пациентов в группах больных ПНСТ с ранними и поздними сроками развития заболевания

Профессиональная группа	Ранние сроки развития заболевания (стаж < 15 л), n = 58†	Поздние сроки развития заболевания (стаж > 15 л), n = 94†	P-value‡	Все наблюдения, n = 152†
Водный транспорт	2 (3 %)	3 (3 %)	0,75	5 (3 %)
Горнодобывающая отрасль	10 (17 %)	15 (16 %)		25 (17 %)
Гражданская авиация	26 (45 %)	50 (53 %)		76 (50 %)
Предприятия металлургии	20 (35 %)	26 (28 %)		46 (30 %)
Примечания:				
1. †Число валидных наблюдений (верифицирована проф. группа);				
2. ‡P-значения Точного теста Фишера				
3. *P-value < 0,1; **P-value < 0,05; ***P-value < 0,001.				

Как видно из Таблицы 7 между группами пациентов с ранними и поздними сроками развития заболевания статистически значимых различий ($P = 0,75$) по принадлежности к различным профессиональным категориям не выявлено.

В лётных профессиях гражданской авиации основными источниками шума

являются звуки, возникающие в кабинах воздушных судов из-за работы бортового оборудования и силовых установок, а также звуковое воздействие от использования переговорных гарнитур [209].

Условия труда экипажей связаны с воздействием широкополосного шума, частыми сменами часовых поясов и климатических зон, ночными перелетами, ранними или поздними вылетами, внеплановыми рейсами, длительной работой в статичной позе, а также стрессом и ограниченным временем на выполнение задач [4].

Вредные производственные факторы, влияющие на членов лётных экипажей, также включают высокую напряжённость труда, уровень которой соответствует классам 3.2–3.3 согласно Р 2.2.2006-05 [89].

Летный состав подвергается не только шумовому фактору, но и общей вибрации, уровень которой в кабинах вертолётов может достигать 113,5–120 дБ. Кроме того, она сопровождается снижением парциального давления кислорода, колебаниями атмосферного давления, переменными перегрузками, температурными колебаниями, неблагоприятным составом воздуха, а также влиянием неионизирующего и ионизирующего излучений [2].

Санитарно-гигиеническая характеристика лётного состава обязательно содержит данные о фактическом ежемесячном налёте, взятые из лётной книжки пилота, которые используются для расчётов и дополняются определением уровня авиационного шума в кабине за рассматриваемый период [2].

Работа бортмехаников и штурманов связана с ограничением времени и высокой эмоциональной нагрузкой. Перед взлётом бортмеханик выполняет тщательную проверку гидравлических и электрических систем самолёта, двигателей и силовых установок, а также контролирует техническое состояние воздушного судна на протяжении полёта. Штурман, находясь в кабине экипажа, работает с навигационно-пилотажным оборудованием и радионавигационной аппаратурой, поддерживает двустороннюю радиосвязь и принимает сигналы радиостанций [2].

Пилот управляет самолётом и принимает важные решения в сложных

условиях. Во время работы он подвергается значительной акустической нагрузке, вызванной внутрикабинным шумом. Основными источниками такого шума являются обтекание самолёта встречным воздушным потоком, работа газовых турбин двигателя, вращение винтов, смешивание струй выхлопных газов с воздухом, возникающее при работе двигателей, вибрация корпуса самолёта, а также дополнительная нагрузка от прослушивания радиосообщений и речевого взаимодействия [2].

На большинстве отечественных воздушных судов использование авиагарнитур типа АГ-2 сопровождалось уровнями шума при переговорах, значительно превышающими допустимые нормы. На качество радиосвязи влиял ряд факторов, которые не поддавались регулированию во время полёта. Даже при уровне внутрикабинного шума в пределах ПДУ, пилоты, командиры и другие члены экипажа подвергались воздействию эфирных шумов, создающих значительное напряжение для органа слуха. На современных воздушных судах с новыми типами гарнитур уровень шума снизился. Обычно лётный состав начинал карьеру на более шумных самолётах, таких как АН-12 или АН-24, а к завершению работы переходил на современные модели, такие как ТУ-154 или Boeing 737, где уровни шума соответствуют нормативам [2].

В группу работников предприятий металлургии вошли: шихтовщики, машинисты котельных установок, токари, электросварщики, слесари-сборщики, клепальщики, обрубщики, заливщики, заточники, формовщики, фрезеровщики. Несмотря на широкий спектр профессий, входящих в эту группу: вибрация, шум, высокая физическая нагрузка и промышленные аэрозоли остаются ключевыми вредными факторами, которые в большинстве случаев характерны для всех.

Клепальщики-сборщики выполняют операции по подгонке и сборке деталей, включая сверление, опиловку, подрезку и клепку с использованием алюминиевых заклепок. Кроме того, они устраняют дефекты клепки, снижающие прочность соединений, а также проводят монтаж и демонтаж авиационных узлов после обработки [93].

Во время выполнения этих работ, особенно при клепке тонкостенных

оболочек, специалисты подвергаются воздействию шума высокого уровня. Уровень звука при таких операциях нередко превышает установленные гигиенические нормативы на 20–30 дБА, в зависимости от типа оболочки (например, цилиндрической, конической или полуцилиндрической).

В своей работе клепальщики используют ручной механизированный ударный инструмент, например, клепальные молотки (КМП-21, КМП-6, КМП-31, КМП-5) и различные типы дрелей, подвергаясь воздействию локальной вибрации. Процесс работы осуществляется в стоячем положении с наклоном корпуса на 30–40°. В октавных полосах частот 16, 63, 125 и 250 Гц вибрационные характеристики основного пневматического инструмента часто превышают санитарные нормы на 4–21 дБ [93].

В обязанности котельщиков входит монтаж, сборка, изготовление и ремонт котлов и агрегатов высокого давления, а также теплообменных аппаратов и резервуаров под давлением, установка трубопроводной системы, сборка и обшивка экспериментальных котлов и изготовление деталей для воздухопроводов, бойлеров и других крупногабаритных изделий, а также проведение гидравлических испытаний и устранение неисправностей [93].

Обрубщик выполняет работы по опиловке, зачистке и удалению неровностей и дефектов на поверхностях отливок, труб и деталей с использованием пневматических молотков, зубил, абразивных кругов и шлифовальных машинок. Он удаляет остатки стержней и каркасов из сложных отливок, вырубают дефекты в металле для последующей заварки. На рабочем месте обрубщика отмечено превышение допустимых уровней локальной вибрации на 3–29 дБ. Эквивалентный уровень шума достигает 109 дБА при работе с пневмомолотком и 94 дБА при зачистке шлифовальной машиной. Концентрация пыли кремния при обрубке отливок пневмомолотком составляет 13,09–110,8 мг/м³ (при ПДК 2,0 мг/м³).

У слесарей механосборочных работ источником локальной вибрации служит пневматический инструмент вращательного действия, такой как шкурочные машины, дрели (например, ИП-2009-А, ИП-2201 и другие),

используемые примерно 27,2 % рабочего времени. Уровень вибрации зависит от характера выполняемых операций и часто превышает допустимые значения на высоких и средних частотах на 4–18 дБ. Производственный шум в рабочей зоне варьируется в зависимости от места выполнения работы, материала изделия и состояния инструмента, превышая нормы на 5–20 дБА.

Рабочие места формовщиков, заливщиков и шихтовщиков в литейных цехах характеризуются воздействием таких факторов, как запыленность, загазованность, шум, вибрация, тепловое излучение, параметры микроклимата и освещенности. Сложность условий усугубляется разнообразием оборудования, развитой транспортной сетью и большим количеством трудоемких ручных операций, требующих значительных физических усилий.

Формовщики подвергались воздействию локальной и общей вибрации. Широкополосный шум в рабочей зоне превышал допустимые нормы на 15–25 дБА, оборудование с ударным режимом работы создавало непостоянный шум с максимальной мощностью в диапазоне средних и высоких частот. Рабочий процесс отличался значительной физической нагрузкой: более 80 % времени сотрудники находились в положении «стоя», а частые наклоны корпуса под углом более 30 ° стали основанием для классификации условий труда как класс 3.2. Уровни локальной вибрации также превышали гигиенические нормы на 3–25 дБ.

Основными источниками шума для дробильщика являются грейферный мостовой кран, конвейер-питатель, вибрлоток и дробилки первичного и вторичного дробления. Шум носит широкополосный, непостоянный характер и воздействует до 80 % времени рабочей смены. Эквивалентный уровень шума на рабочем месте превышает нормы на 5–10 дБА.

Работа токаря заключается в обработке деталей на токарном станке. Детали устанавливаются в станок вручную. Обработываемый материал: сталь. Также выполнялась самостоятельная заточка режущего инструмента (резцов) на точильно-шлифовальном станке (наждаке). Эквивалентный уровень звука составлял 81,3 дБА.

Заточник выполняет обдирку резцов, фрез, ножей на наждаке (модель

ЗК-634) и заточку подрубов. Работа ведется стоя у станка, детали массой от 200 г до 15 кг прижимаются руками, а тяжелые размещаются на локотнике. Эквивалентный уровень шума составлял 88 дБА на большом наждаке и 84 дБА на заточном станке. Уровни локальной вибрации превышали нормативы на 4–17 дБ. Класс условий труда оценен как 3.3.

Электросварщик в трубоэлектросварочном цехе загружает рулон стали в накопитель с помощью консольного крана или вручную и запускает его по конвейеру для сварки стыков, обеспечивая непрерывную подачу заготовки в стан. В процессе работы шум воздействует около 60 % рабочего времени, эквивалентный уровень которого составляет 91 дБА. Условия труда классифицируются как 3.3.

В состав группы работников горнодобывающей отрасли вошли подземные проходчики, трактористы, машинисты буровых станков, горных вымочных машин, экскаваторов, бульдозеристы, водители карьерных большегрузных автомобилей, машинисты тепловозов, электровозов и автогрейдеров.

Работа в подземных условиях угольной промышленности характеризуется воздействием различных вредных факторов, включая производственный шум, высокую запылённость, вибрацию, значительные физические нагрузки, неудобное рабочее положение и психоэмоциональное напряжение [93]. Шум, создаваемый электросверлами, струговыми установками, проходческими комбайнами и перфораторами, варьируется в диапазоне 83–98 дБА, что соответствует условиям труда класса 3.1–3.3.

Не только влияние шума, но и воздействие аэрозолей, в основном фиброгенного характера (АПФД), испытывают практически все подземные работники угольных шахт, концентрация которых часто значительно превышает ПДУ [93].

Основными источниками пылеобразования являются погрузка и отбойка угля, очистка забоев, буровзрывные работы и использование проходческих комбайнов. По пылевому фактору условия труда для данной категории работников обычно относят к 3 классу 4 степени [93].

ГРОЗы и проходчики подвергаются воздействию локальной вибрации во время работы с ручным инструментом, таким как электросверла и перфораторы и отбойные молотки, превышая нормы на 7–15 дБ. Общая вибрация чаще всего воздействует на подземных машинистов электровозов.

Подземные работы, как правило, сопровождаются значительной физической нагрузкой, обусловленной использованием бурового оборудования, перемещением и удержанием тяжёлых грузов, а также выполнением работы в вынужденных позах [93].

Высокие уровни вибрации, повышенные концентрации АПФД и шума, оказывают неблагоприятное воздействие на организм подземных рабочих, которое дополнительно усугубляется неблагоприятным микроклиматом и психоэмоциональными нагрузками. Взаимодействие этих факторов может приводить к серьёзным нарушениям здоровья и способствовать развитию производственно обусловленных и профессиональных заболеваний [93].

Машинист экскаватора управляет одноковшовыми экскаваторами с ковшами ёмкостью 2,0–4,6 м³, выполняя вскрышные, добычные, погрузочно-разгрузочные работы, перемещение и укладку грунта, профилирование трасс, проверку оборудования, заправку и техническое обслуживание экскаватора. Во время смены суммарная масса перемещаемых грузов составляет 1,25 кг × м (класс 1), статистическая нагрузка одной рукой – 34 320 (класс 2), количество наклонов корпуса – до 65 (класс 2), фиксированная рабочая поза занимает 80 % времени смены (класс 3.2). Условия труда осложняются воздействием угольной пыли (5,8 мг/м³), углеводородов нефти (менее 100 мг/м³), шума (83 дБА) и вибрации (виброускорение 118–119 дБ, на сиденье 114–116 дБ).

Машинист бульдозера управляет техникой при планировке участков в карьере, отвалах и складах щебня. Его задачи включают перемещение горной массы и грунта, зачистку пласта, выравнивание породы, очистку территории, рыхление грунта и снегоочистку. Также он выполняет профилактический ремонт, смазывает детали, устраняет неисправности и заправляет бульдозер горюче-смазочными материалами. Физическая нагрузка включает перемещение

груза более 5 м с усилием 60 кг·м (класс 1), подъем тяжестей до 3 кг за смену (класс 1), стереотипные движения с участием рук и плечевого пояса – 3 300 раз за смену (класс 1). В фиксированной позе работник проводит 60 % смены (класс 3.2). Эквивалентный уровень шума достигает 85 дБА, виброускорения – 123–125 дБ.

Работа машиниста бурового станка включала бурение скважин глубиной от 4 до 40 м в грунтах различной категории крепости для выполнения карьерных работ. В процессе бурения машинист контролирует ход работы, а во время вспомогательных операций, таких как наращивание и разборка станка, перехват штанги или перемещение оборудования, управляет механизмами с помощью кнопок и рычагов. В эти моменты бурение прекращалось, и станок находился в нерабочем состоянии. Эквивалентный уровень звука составлял 82 дБА, а уровни виброускорения – от 105 до 116 дБ.

Трактористы, работающие на ДТ-54, подвергались воздействию повышенных уровней вибрации и шума: эквивалентный уровень звука составлял 94 дБА, а уровни виброускорения достигали 116 дБ. Водители транспортных средств (ГАЗ-51, ГАЗ-66, ЦА-320, Урал-375, АНЦ-320) также испытывали воздействие вибрации и шума, с эквивалентным уровнем звука от 75 до 84 дБА и виброускорением в диапазоне от 116 до 125 дБ.

Работники водного транспорта (капитан-механик, штурман, механик плавкрана). В процессе трудовой деятельности на сменного капитана-механика отмечается комплексное воздействие вредных факторов судовой среды: шума, вибрации, электромагнитных полей радиочастот, высокой и низкой температуры воздуха, загазованности, а также высокой интеллектуальной, сенсорной и эмоциональной нагрузки.

Рабочее место сменного капитана и механика включает рулевую рубку и машинное отделение. В рубке капитан управляет судном, обеспечивает безопасность плавания, контролирует работу оборудования и двигателей, ведет документацию, устраняет мелкие неисправности и руководит экипажем. Пребывание в рубке занимает 420 минут. В машинное отделение сменный

капитан-механик спускается на 5–10 минут каждый час (всего 60 минут за смену) для проверки работы двигателя и механизмов.

В машинном отделении уровень шума достигает 92–105 дБА, в рулевой рубке – 55–85 дБА. Шум вблизи машинного отделения создается структурными вибрациями через корпусные конструкции, а в удаленных помещениях – за счет вибрации ограждающих конструкций. Уровень вибрации в машинном отделении превышал ПДУ на 3 дБА на частотах 32–63 Гц в течение 30 % рабочего времени [90].

В рулевой рубке уровни виброускорения находятся в пределах ПДУ согласно СП 2.5.3650-20. В капитанской каюте уровни виброускорения превышают допустимые значения на 3 дБ на частотах 32–63 Гц, согласно тем же санитарным нормам [90].

Таким образом, условия труда обследованных характеризовались наличием на рабочем месте, кроме производственного шума, общей и локальной вибрации, также промышленной пылью, физических или статико-динамических перегрузок. Важно подчеркнуть комплексный подход к оценке условий труда, учитывая влияние множественных факторов, таких как вибрация, шум и иные вредные условия производства.

3.2 Гигиеническая оценка профессионального риска

Профессиональный риск представляет собой вероятность вреда для здоровья или жизни работника из-за воздействия опасных или вредных производственных факторов в процессе выполнения его трудовых обязанностей. Этот риск учитывает возможные последствия для здоровья и определяется в соответствии с Трудовым кодексом Российской Федерации [99].

Оценка профессионального риска проводится с учетом величины экспозиции, показателей функционального состояния, состояния здоровья и утраты трудоспособности работников [103].

Для изучения влияния профессионального риска на развитие ПНСТ был выполнен подробный анализ условий труда исследуемых групп.

Гигиеническая оценка условий труда проведена в соответствии с документом Р.2.2.2006-05, действующим на момент исследования [89].

Обследованные работники подвергались воздействию производственного шума, вибрации, инфразвука и пыли. Клинические и экспериментальные исследования подтверждают, что вибрация значительно увеличивает негативное воздействие шума на орган слуха, ускоряя развитие тугоухости, вибрация в сочетании с шумом усиливает патологические изменения в сердечно-сосудистой и нервной системах, нарушает центральную и церебральную гемодинамику, вызывает изменения на ЭКГ и сбои в нейрогуморальной регуляции. Вибрация приводит к изменениям в улитке, особенно в её апикальных отделах, что снижает микрофонный потенциал на низких частотах. Стабильный шум и инфразвук оказывают выраженное повреждающее воздействие, способствуя значительной потере слуха, вплоть до глухоты [14, 17, 81].

Основные вредные производственные факторы, влияющие на работников, подвергающихся воздействию производственного шума, приведены в Таблице 8.

Таблица 8 – Уровни воздействующих производственных факторов у больных ПНСТ и в группе сравнения

Производственный фактор	Группа сравнения	Основная	P-value [95 % ДИ]‡	Все наблюдения
Вибрация общая (дБ)	115 [110,75; 118,25]	113 [103; 119,5]	0,26 [–2; 7]	113,3 [108; 119]
Вибрация локальная (дБ)	123 [115; 130]	121 [114; 129]	0,39 [–2; 8]	122 [115; 129,75]
Инфразвук (дБ)	95 [91; 102,5]	97 [90; 103,5]	> 0,99 [–9; 14]	97 [90; 104]
Пыль мг/м ³	7,1 [3,94; 16,3]	4,5 [2,78; 9,8]	0,10 [–0,3; 5]	6,7 [3,15; 11,8]
Уровень шума (дБА)	85,1 [82; 92]	92,5 [87; 101]	< 0,001*** [–8; –4]	91 [84; 99,62]
Примечания:				
1. ‡P-значения U-критерия Манна – Уитни [разница 95 % ДИ для медианы];				
2. *P-value < 0,1; **P-value < 0,05; ***P-value < 0,001.				

Как видно из Таблицы 8, между группами больных ПНСТ и группой

сравнения обнаружены статистически значимые различия по уровню воздействующего шума. Так в группе больных эквивалентный уровень производственного шума составил 92,5 дБА, а в группе сравнения 85,1 дБА ($P < 0,001$). Следовательно, в группе больных ПНСТ профессиональный риск был выше, чем в группе здоровых рабочих шумоопасных профессий. По уровню остальных сопутствующих производственных факторов статистически значимых различий между группами больных ПНСТ и группой сравнения получено не было.

Далее был проведен анализ уровня производственных факторов в группах больных с ранними и поздними сроками развития ПНСТ. Данные представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Уровни воздействующих производственных факторов у больных с ранними и поздними сроками развития ПНСТ

Производственный фактор	Ранние сроки развития заболевания (стаж < 15 л)	Поздние сроки развития заболевания (стаж > 15 л)	P-value [95 % ДИ]‡	Все наблюдения
Вибрация общая (дБ)	112 [103; 120]	113,5 [103,75; 118,5]	0,89 [–7,7; 7]	113 [103; 119,5]
Вибрация локальная (дБ)	128 [110; 131,4]	120,5 [116,25; 127,75]	0,70 [–7; 10]	121 [114; 129]
Инфразвук (дБ)	97 [97; 102]	97 [72; 106]	0,56 [–7; 26]	97 [90; 103,5]
Пыль (мг/м ³)	3,15 [2,08; 4,5]	7,03 [3,94; 11,7]	0,04** [–9; –0,1]	4,5 [2,78; 9,8]
Уровень шума (дБА)	91 [86; 98]	95,5 [89; 102]	0,05* [–6; 0]	92,5 [87; 101]
Примечания:				
1. ‡P-значения U-критерия Манна – Уитни [разница 95 % ДИ для медианы].				
2. *P-value < 0,1; **P-value < 0,05; ***P-value < 0,001.				

Оказалось, что по эквивалентному уровню производственного шума в группах больных с ранними и поздними сроками развития ПНСТ были статистически значимые различия. Так в группе больных с поздними сроками

развития заболевания средний эквивалентный уровень шума составил 95,5 дБА, а в группе с ранними сроками – 91 дБА ($P = 0,05$). Таким образом, можно предположить, что профессиональный риск влияет на развития ПНСТ, но не влияет на сроки ее формирования.

Обнаружены статистически значимые различия по уровню промышленного аэрозоля ($P = 0,04$) между группами больных с ранними и поздними сроками развития заболевания. Так у больных с ранними сроками развития ПНСТ уровень воздействующей производственной пыли был достоверно выше, чем у пациентов с поздними сроками развития заболевания. Этот факт может объясняться тем, что группы различаются между собой по профессиональному составу.

В ходе анализа условий труда произведена оценка распределения пациентов по классам условий труда в зависимости от уровней производственного шума. Распределение пациентов по классам условий труда представлено в Таблицах 10 и 11.

Таблица 10 – Распределение пациентов основной и группы сравнения по классам условий труда

Класс УТ	Основная группа, n = 152†	Группа сравнения, n = 85†	P-value‡	Все наблюдения, n = 237†
3.1	32 (21 %)	22 (26 %)	0,61	54 (23 %)
3.2	92 (61 %)	47 (55 %)		139 (59 %)
3.3	23 (15 %)	15 (18 %)		38 (16 %)
3.4	5 (3 %)	1 (1 %)		6 (2 %)
Примечания:				
1. †Число валидных наблюдений (верифицирован класс УТ);				
2. ‡P-значения Точного теста Фишера [разница 95 % ДИ для пропорции];				
3. *P-value < 0,1; **P-value < 0,05; ***P-value < 0,001.				

Таблица 11 – Распределение пациентов с ранними и поздними сроками развития

заболевания по классам условий труда

Класс УТ	Ранние сроки развития заболевания (стаж < 15 л) n = 58†	Поздние сроки развития заболевания (стаж > 15 л) n = 94†	P-value‡	Все наблюдения, n = 152†
3.1	10 (17 %)	22 (23 %)	0,68	32 (21 %)
3.2	38 (66 %)	54 (58 %)		92 (61 %)
3.3	9 (15 %)	14 (15 %)		23 (15 %)
3.4	1 (2 %)	4 (4 %)		5 (3 %)
Примечания:				
1. †Число валидных наблюдений (верифицирован класс УТ);				
2. ‡P-значения Точного теста Фишера [разница 95 % ДИ для пропорции];				
3. *P-value < 0,1; **P-value < 0,05; ***P-value < 0,001.				

Как видно из Таблиц 10 и 11 статистически значимых различий по классам условий труда между группами обследованных обнаружено не было.

Далее было проведено сравнение воздействующих вредных факторов в зависимости от профессиональной группы в исследуемой выборке (Таблица 12).

Таблица 12 – Распределение профессиональных групп (пациенты всей исследуемой выборки) по воздействующим вредным факторам

Производственные факторы	Водный транспорт	Горнодобывающая отрасль	Гражданская авиация	Предприятия металлургии	P-value†
Вибрация общая (дБ)	108 [82,5, 118,5]	114 [110, 118]	116 [111, 120,5]	106,5 [96,75, 113,975]	0,02**
Вибрация локальная (дБ)	—	121,5 [116,25, 128]	129 [119,5, 130,75]	120,5 [112,25, 131,75]	0,34
Инфразвук (дБ)	—	105 [101, 108,5]	97 [90, 102]	90 [90, 97]	0,04**
Пыль мг/м ³	—	6,5 [3, 15]	3,96 [2,49, 5,43]	6,75 [3,88, 11,05]	0,51

Продолжение Таблицы 12

Производственные факторы	Водный транспорт	Горнодобывающая отрасль	Гражданская авиация	Предприятия металлургии	P-value†
Уровень шума (дБА)	102 [101, 102]	86 [82,75, 93]	97,84 [91, 107]	86,5 [83, 93,55]	< 0,001***
Примечания:					
1. †P-значения теста Краскелла – Уолиса;					
2. *P-value < 0,1; **P-value < 0,05; ***P-value < 0,001.					

Обнаружены статистически значимые различия между профессиональными группами по уровням воздействующей общей вибрации ($P = 0,02$), инфразвука ($P = 0,04$), производственного шума ($P < 0,001$). Оказалось, что наиболее интенсивные уровни производственного шума были у работников водного транспорта и составили 102 [101, 102] дБА, а наименьшими у работников предприятий металлургии – 86,5 [83, 93,55] дБА и горнодобывающей отрасли – 86 [82,75, 93] дБА. Уровни общей вибрации наиболее интенсивными были у работников горнодобывающей отрасли – 114 [110, 118] дБА и гражданской авиации – 116 [111; 120,5] дБА. При сравнении уровней вредных производственных факторов в группах больных с ранними и поздними сроками развития ПНСТ статистически значимых различий не выявлено ($P = 0,75$).

Таким образом, анализ условий труда обследованных и гигиеническая оценка профессиональных факторов риска показала, что все обследованные подвергались воздействию комплекса вредных производственных факторов: производственный шум, вибрация, инфразвук, промышленный аэрозоль и прочее.

Анализ вредных производственных факторов показал, что основная группа и группа сравнения отличались между собой только по эквивалентному уровню производственного шума. Оказалось, что уровень производственного шума в группе больных ПНСТ достоверно выше, чем в группе рабочих шумоопасных профессий ($P < 0,001$). Этот факт может свидетельствовать о том, что уровень производственного шума влияет на развитие ПНСТ. Имелась тенденция к наличию статистически значимых различий по среднему уровню производственного шума в группе больных с ранними и поздними сроками

развития заболевания. Так, средний эквивалентный уровень производственного шума был выше в группе больных с поздними сроками развития ПНСТ, что косвенно свидетельствует об их индивидуальной устойчивости ($P = 0,05$). Следовательно, на сроки формирования заболевания профессиональный риск влияния не оказывал, так как у заболевших в ранние сроки средний уровень производственного шума был ниже, по сравнению с лицами с поздними сроками развития ПНСТ [7].

Статистически значимые различия между группами пациентов с ПНСТ и группой сравнения, а также между пациентами с ранними и поздними сроками развития заболевания по классам условий труда не выявлены.

Были получены достоверные различия по условиям труда между различными профессиональными группами. Наиболее интенсивные уровни производственного шума обнаружены у работников водного транспорта и гражданской авиации. Наиболее интенсивное воздействие инфразвука и общей вибрации отмечалось у работников горнодобывающей отрасли и гражданской авиации.

ГЛАВА 4 КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ

Клинико-функциональная характеристика пациентов была составлена на основании данных современных функциональных, клинических, инструментальных и рентгенологических методов диагностики.

Для анализа были использованы дополнительные архивные материалы, включая истории болезней прошлых лет, амбулаторные карты пациентов и данные из компьютерной базы клиники профессиональных заболеваний ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора.

Обследование пациентов начиналось с анализа их жалоб и сбора анамнеза. Характерной особенностью ПНСТ является отсутствие выраженных симптомов на ранних стадиях заболевания. Критерием стажа для формирования ПНСТ считается работа в условиях шума на протяжении 10 и более лет. Постепенное развитие ПНСТ, обусловленной воздействием интенсивного шума, которое превышает ПДУ. Даже при выявленных изменениях на аудиограмме слух на разговорных частотах, как правило, остаётся сохранным. При подозрении на профессиональное поражение слухового аппарата рекомендуется изучить амбулаторную карту пациента и, при наличии, проанализировать аудиограммы, выполненные в динамике [61, 68].

Чаще всего пациенты отмечают симметричное, двустороннее снижение слуха, появление шума или звона в ушах, а также снижение разборчивости речи. Анализ жалоб показал, что ухудшение слуха начинает активно беспокоить, когда расстояние восприятия шепотной речи уменьшается до 2–3 метров. Кроме того, могут быть такие симптомы, как раздражительность, нарушение сна и головокружение. Частота основных жалоб представлена в Таблице 13.

Таблица 13 – Частота встречаемости основных жалоб в группах больных с ранними и поздними сроками развития заболевания

Симптомы	Ранние сроки развития заболевания (стаж < 15 л), n = 58	Поздние сроки развития заболевания (стаж > 15 л), n = 94	P-value‡	Все наблюдения, n = 152†
Снижение слуха	57 (98,28 %)	93 (98,94 %)	< 0,001	150 (98,68 %)
Снижение разборчивости речи	26 (44,8 %)	40 (42,5 %)	0,23	66 (43,42 %)
Шум	54 (93,1 %)	86 (91,5 %)	< 0,001	140 (92,11 %)
Головокружение	44 (75,9 %)	80 (85,1 %)	< 0,001	124 (81,58 %)
Примечания: 1. †Число валидных наблюдений (встречаемости основных жалоб). 2. ‡P-значения Точного теста Фишера [разница 95 % ДИ для пропорции]. 3. *P-value < 0,1; **P-value < 0,05; ***P-value < 0,001.				

Из представленной Таблицы видно, что частота жалоб на снижение слуха, шум в ушах и головокружение чаще встречается у пациентов с поздними сроками развития заболевания и сопровождается статистически значимыми различиями от группы с ранними сроками развития заболевания ($P < 0,001$). Снижение разборчивости речи встречается с одинаковой частотой в обеих группах, что может свидетельствовать об общем характере этого симптома ПНСТ ($P = 0,23$).

Нарушение липидного обмена при действии шума обуславливают высокую распространенность дислипидемий среди работников «шумовых» профессий и рассматривается как один из факторов риска развития ПНСТ. К прогностически неблагоприятным факторам риска профессиональных нарушений слуха ряд авторов относят снижение содержания липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и аполипопротеина Е в периферической крови [68, 96, 192].

Произведена оценка результатов биохимического исследования крови у пациентов основной и группы сравнения (Таблица 14).

Таблица 14 – Показатели биохимического исследования крови у больных ПНСТ и

в группе сравнения.

Характеристики	Группа сравнения, n = 85	Основная группа, n = 152††	P-value [95 % ДИ]‡	Все наблюдения, n = 237†
ТГ (ммоль/л)	1,11 [0,86; 1,48]	1,36 [0,96; 1,79]	0,004** [-0,3; -0,1]	1,27 [0,94; 1,62]
Глюкоза (ммоль/л)	5,5 [5,2; 6]	5,4 [4,8; 5,8]	0,05** [0; 0,4]	5,5 [4,9; 5,9]
В-ЛП ммоль/л	48 [43; 55]	47 [41,75; 53]	0,21 [-1; 4]	48 [43; 54]
Общий холестерин (ммоль/л)	5,01 [4,3; 5,79]	4,93 [4,2; 5,6]	0,47 [-0,2; 0,4]	5 [4,2; 5,7]
ЛПНП (ммоль/л)	3,44 [2,68; 4]	2,84 [2,5; 3,44]	0,003** [0,1; 0,7]	2,93 [2,54; 3,69]
ЛПВП (ммоль/л)	1,21 [1; 1,5]	1,36 [1; 1,6]	0,34 [-0,2; 0,1]	1,3 [1; 1,6]
Примечания: 1. †Число валидных наблюдений (было проведено БХ). 2. ‡P-значения U-критерия Манна – Уитни [разница 95 % ДИ для медианы]. 3. *P-value < 0,1; **P-value < 0,05; ***P-value < 0,001.				

Как видно из Таблицы 14, обнаружены статистически значимые различия между основной и группой сравнения по уровню триглицеридов (ТГ) ($P = 0,004$), глюкозы ($P = 0,05$), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) ($P = 0,003$). Так в группе здоровых рабочих шумоопасных профессий, достоверно выше был уровень глюкозы и ЛПНП по сравнению с группой больных ПНСТ, а уровень ТГ достоверно ниже. При этом средний уровень глюкозы и ТГ в обеих группах соответствовал нормальным значениям, а средний уровень ЛПНП в группе сравнения превышал норму.

Биохимические показатели липидного профиля анализировали в группах больных с ранними и поздними сроками заболевания. Данные представлены в Таблице 15.

Таблица 15 – Показатели биохимического исследования крови у больных с

ранними и поздними сроками развития ПНСТ.

Характеристики	Ранние сроки развития заболевания (стаж < 15 л), n = 58†	Поздние сроки развития заболевания (стаж > 15 л), n = 94†	P-value [95 % ДИ]‡	Все наблюдения, n = 152†
ТГ (ммоль/л)	1,41 [0,96; 1,68]	1,35 [0,96; 1,83]	0,86 [–0,2; 0,2]	1,36 [0,96; 1,79]
Глюкоза (ммоль/л)	5,4 [4,75; 5,9]	5,35 [4,8; 5,8]	0,78 [–0,2; 0,3]	5,4 [4,8; 5,8]
В-ЛПД ммоль/л	47 [43; 55,75]	46 [41; 52]	0,35 [–2; 5]	47 [41,75; 53]
Общий холестерин (ммоль/л)	5 [4,3; 5,77]	4,9 [4,2; 5,5]	0,70 [–0,3; 0,4]	4,93 [4,2; 5,6]
х/с-ЛПНП (ммоль/л)	2,89 [2,4; 3,68]	2,8 [2,55; 3,28]	0,62 [–0,2; 0,3]	2,84 [2,5; 3,44]
х/с-ЛПВП (ммоль/л)	1,25 [1; 1,53]	1,38 [1; 1,64]	0,25 [–0,2; 0,1]	1,36 [1; 1,6]
Примечания: 1. †Число валидных наблюдений (проведенного биохимического исследования). 2. ‡P-значения U-критерия Манна – Уитни [разница 95 % ДИ для медианы]. 3. *P-value < 0,1; **P-value < 0,05; ***P-value < 0,001.				

Как видно из Таблицы 15, статистически значимых различий по результатам биохимического исследования крови среди пациентов с ранними и поздними сроками развития ПНСТ не обнаружено.

Оценка слуховой функции у работников, подвергающихся воздействию интенсивного производственного шума, проводится для определения остроты слуха, степени его снижения, а также для дифференциальной диагностики нарушений в различных отделах звукового анализатора. Аудиометрия представляет собой метод, направленный на изучение слуховой остроты. Является обязательной процедурой для всех пациентов и считается основным инструментом диагностики заболеваний органа слуха [68].

В группах обследованных была проведена тональная пороговая аудиометрия с оценкой на различных частотах (250, 500, 1 000, 2 000, 4 000, 6 000

и 8 000 Гц) для воздушного и костного звукопроведения, как для правого (AD), так и для левого уха (AS), были оценены изменения порогов слышимости у лиц с ПНСТ в группах с ранними и поздними сроками развития заболевания [105].

Результаты аудиометрического исследования в группах больных с ранними и поздними сроками развития ПНСТ представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Результаты аудиометрии у пациентов с ранними и поздними сроками развития ПНСТ

Характеристики	Ранние сроки развития заболевания (стаж < 15 л), n = 58†	Поздние сроки развития заболевания (стаж > 15 л), n = 94†	P-value [95 % ДИ]‡	Все наблюдения, n = 152†
AD: 250 Гц (дБ)	22,5 [20; 30]	20 [15; 30]	0,33 [0; 5]	20 [15; 30]
AD: 500 Гц (дБ)	25 [20; 35]	20 [16,25; 30]	0,17 [0; 5]	22,5 [20; 30]
AD: 1 000 Гц (дБ)	30 [20; 40]	25 [20; 35]	0,22 [0; 5]	25 [20; 35]
AD: 2 000 Гц (дБ)	35 [25; 50]	30 [25; 50]	0,16 [0; 10]	35 [25; 50]
AD: 4 000 Гц (дБ)	55 [45; 70]	55 [50; 70]	0,95 [-5; 5]	55 [45; 70]
AD: 6 000 Гц (дБ)	60 [50; 73,75]	60 [50; 70]	0,48 [-5; 10]	60 [50; 70]
AD: 8 000 Гц (дБ)	55 [45; 73,75]	60 [45; 75]	0,68 [-10; 5]	60 [45; 75]
AS: 250 Гц (дБ)	20 [20; 33,75]	20 [15; 30]	0,34 [0; 5]	20 [15; 30]
AS: 500 Гц (дБ)	25 [20; 35]	22,5 [20; 35]	0,30 [0; 5]	25 [20; 35]
AS: 1 000 Гц (дБ)	30 [20; 40]	25 [20; 35]	0,07* [0; 5]	25 [20; 40]
AS: 2 000 Гц (дБ)	40 [26,25; 60]	35 [25; 48,75]	0,11 [0; 10]	35 [25; 50]
AS: 4 000 Гц (дБ)	60 [50; 70]	60 [50; 70]	0,58 [-5; 5]	60 [50; 70]
AS: 6 000 Гц (дБ)	65 [50; 78,75]	65 [50; 80]	0,95 [-5; 5]	65 [50; 80]
AS: 8 000 Гц (дБ)	60 [50; 80]	65 [50; 80]	0,73 [-10; 5]	60 [50; 80]
Примечания: 1. †Число валидных наблюдений (была проведена аудиометрия). 2. ‡P-значения U-критерия Манна – Уитни [разница 95 % ДИ для медианы]. 3. P-value < 0,1; **P-value < 0,05; ***P-value < 0,001.				

Как видно из Таблицы 16, статистически значимых различий между

группами пациентов с ранними и поздними сроками развития заболевания выявлено не было. Это объясняется тем, что между этими группами также нет различий и по степени ПНСТ.

Для правого уха (AD), значения медианы порогов слышимости в основном были выше в группе с более длительным стажем, особенно заметно это на низких и средних частотах (250–2 000 Гц), а также на высоких частотах (4 000–8 000 Гц), хотя различия не достигают статистической значимости.

Для левого уха (AS), аналогичная тенденция наблюдается почти на всех частотах, с увеличением медианных значений порогов слышимости в группе с более длительным стажем, включая значительные изменения на частотах 1 000, 2 000, 4 000, 6 000 и 8 000 Гц, хотя статистическая значимость достигнута только на частоте 1 000 Гц.

В целом, данные свидетельствуют о том, что воздействие шума на рабочем месте приводит к ухудшению порогов слышимости, что особенно заметно на средних и высоких частотах, что характерно для ПНСТ.

У всех пациентов обследованных групп была выполнена тимпанометрия, объективный метод для оценки эластичности и давления в среднем ухе.

У всех обследованных была зафиксирована тимпанограмма типа «А», что указывает на нормальное давление в барабанной полости, равное атмосферному, что обеспечивает максимальную податливость барабанной перепонки при давлении, условно равном «0» в наружном слуховом проходе. Этот результат свидетельствовать об отсутствии патологии среднего уха или о возможных нарушениях звуковоспринимающего аппарата.

На основе данных реоэнцефалографии (РЭГ) проводилась оценка состояния сосудов головного мозга, включая их тонус, эластичность стенок, реактивность, а также периферическое сосудистое сопротивление и объем пульсового кровенаполнения. Полученные результаты позволяли косвенно определить наличие и степень выраженности атеросклеротических изменений мозговых сосудов, а также оценить коллатеральное кровоснабжение.

Распределение пациентов по результатам РЭГ исследования представлено в

Таблице 17.

Таблица 17 – Результаты РЭГ исследования у больных ПНСТ и в группе сравнения

Характеристики	Группа сравнения, n = 48†	Основная, n = 140†	P-value [95 % ДИ]‡	Все наблюдения, n = 188†
Снижение суммарного наполнения ВСА	17 (35 %)	47 (34 %)	0,86 [–15; 19]	64 (34 %)
Повышение суммарного наполнения ВСА	19 (40 %)	63 (45 %)	0,61 [–23; 12]	82 (44 %)
Повышенный тонус артерий	39 (81 %)	122 (87 %)	0,34 [–20; 8]	161 (86 %)
Лабильный тонус артерий	2 (4 %)	6 (4 %)	> 0,99 [–7; 7]	8 (4 %)
Тонус артерий не изменен	7 (15 %)	13 (9 %)	0,29 [–7; 18]	20 (11 %)
Экстракраниальные влияния	14 (29 %)	61 (44 %)	0,09* [–31; 2]	75 (40 %)
Венозный застой	19 (40 %)	63 (45 %)	0,61 [–23; 12]	82 (44 %)
Снижение эластичности стенок сосудов	15 (31 %)	49 (35 %)	0,73 [–20; 13]	64 (34 %)
Снижение периф. Сопр. Сосудов гм	1 (2 %)	4 (3 %)	> 0,99 [–6; 5]	5 (3 %)
Повышение периф. Сопр. Сосудов гм	29 (60 %)	64 (46 %)	0,09* [–3; 32]	93 (49 %)
Нарушение симметрии наполнения сосудов	20 (42 %)	43 (31 %)	0,215 [–6; 28]	63 (34 %)
Примечания: 1. †Число валидных наблюдений (было проведено РЭГ). 2. ‡P-значения Точного теста Фишера [разница 95 % ДИ для пропорции]. 3. P-value < 0,1; **P-value < 0,05; ***P-value < 0,001.				

Как видно из Таблицы 17 достоверных различий между группами больных ПНСТ и группой сравнения не получено.

В этих же группах провели анализ реографического индекса. Реографический систолический индекс (РИ) – дает информацию о величине кровенаполнения исследуемой зоны. Данные исследования представлены в Таблице 18.

Таблица 18 – Показатели РИ у больных ПНСТ и в группе сравнения

Характеристики	Группа сравнения, n = 6†	Основная, n = 9†	P-value [95 % ДИ]‡	Все наблюдения, n = 15†
РИ правой ВСА	0,4 [0,24; 0,47]	1,04 [0,59; 1,51]	0,01** [-1,5; -0,1]	0,59 [0,47; 1,27]
РИ левой ВСА	0,33 [0,29; 0,59]	1,09 [0,6; 1,61]	0,03** [-1,5; -0,1]	0,67 [0,39; 1,2]
РИ правой ПА	0,38 [0,28; 0,49]	0,86 [0,61; 1,16]	0,08* [-0,9; 0]	0,62 [0,36; 0,95]
РИ левой ПА	0,45 [0,32; 0,46]	0,55 [0,33; 0,97]	0,65 [-0,7; 0,2]	0,45 [0,29; 0,7]
Примечания: 1. †Число валидных наблюдений (было проведено РЭГ). 2. ‡P-значения U-критерия Манна – Уитни [разница 95 % ДИ для медианы]. 3. P-value < 0,1; **P-value < 0,05; ***P-value < 0,001.				

Выявлены статистически значимые различия между основной и группой сравнения по реологическим индексам правой ВСА ($P = 0,01$), левой ВСА ($P = 0,03$). Оказалось, что в группе больных ПНСТ РИ правой и левой ВСА достоверно выше, чем в группе здоровых. То есть, гемодинамически значимых стенозов в группе больных нет. Этот факт может косвенно свидетельствовать о том, что сосудистый фактор не внес значительного вклада в развитие ПНСТ у данной группы пациентов.

При исследовании этих показателей в группах больных с ранними и поздними сроками развития ПНСТ достоверных отличий получено не было.

Всем пациентам проводили ЭКГ исследование. Статистически значимых различий между пациентами основной группы и группы сравнения по результатам ЭКГ исследования выявлено не было. Метаболические изменения миокарда в группе больных с ранними сроками развития ПНСТ встречались у 24 % обследованных по сравнению с 40 % в группе с поздними сроками развития заболевания ($P = 0,05$) [105].

Для исключения влияния сосудистого фактора на формирование ПНСТ всем пациентам обследованных групп проводили МРТ головного мозга.

Результаты МРТ исследования в группах пациентов с ранними и поздними сроками развития ПНСТ представлены в Таблице 19.

Таблица 19 – Результаты МРТ исследования у пациентов с ранними и поздними

сроками развития ПНСТ

Характеристики	Ранние сроки развития заболевания (стаж < 15 л), n = 41†	Поздние сроки развития заболевания (стаж > 15 л), n = 61†	P-value [95 % ДИ]‡	Все наблюдения, n = 102†
Признаки очагов ишемии	7 (17 %)	9 (15 %)	0,79 [-14; 19]	16 (16 %)
Дисциркуляторная энцефалопатия	9 (22 %)	15 (25 %)	0,82 [-21; 16]	24 (24 %)
Гидроцефалия	16 (39 %)	26 (43 %)	0,84 [-25; 18]	42 (41 %)
Очаги глиоза	10 (24 %)	6 (10 %)	0,06* [-3; 32]	16 (16 %)
Внутричерепная гипертензия	7 (17 %)	4 (7 %)	0,112 [-5; 26]	11 (11 %)
Примечания: 1. †Число валидных наблюдений (было проведено МРТ головы). 2. ‡P-значения Точного теста Фишера [разница 95 % ДИ для пропорции]. 3. P-value < 0,1; **P-value < 0,05; ***P-value < 0,001.				

Как видно из Таблицы 19, статистически значимых различий среди пациентов с ранними и поздними сроками развития ПНСТ по результатам МРТ исследования не выявлено. Очаги глиоза встречались в группе больных ПНСТ с ранними сроками развития заболевания в 24 % случаев, а в группе с поздними сроками у 10 % обследованных ($P = 0,06$). Статистически значимых различий между основной и группой сравнения получено не было [105].

Всем пациентам проводили дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий.

Распределение пациентов по результатам исследования дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий в группах больных ПНСТ и группой сравнения, а также в группах с ранними и поздними сроками развития заболевания представлено в Таблицах 20 и 21.

Таблица 20 – Результаты дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий у

больных ПНСТ и в группе сравнения

УЗИ характеристики	Основная группа, n = 106†	Группа сравнения, n = 9†	P-value [95 % ДИ]‡	Все наблюдения, n = 115†
Атеросклероз БЦА	58 (55 %)	7 (78 %)	0,30 [-12; 58]	65 (57 %)
Утолщение КИМ	33 (31 %)	2 (22 %)	0,72 [-43; 26]	35 (30 %)
Нарушение кровотока в БЦА	5 (5 %)	0 (0 %)	> 0,99 [-13; 4]	5 (4 %)
Примечания: 1. †Число валидных наблюдений (выполнено УЗИ). 2. ‡P-значения Точного теста Фишера [разница 95 % ДИ для пропорции]. 3. *P-value < 0,1; **P-value < 0,05; ***P-value < 0,001.				

Таблица 21 – Результаты дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий у больных с ранними и поздними сроками развития ПНСТ

УЗИ характеристики	Ранние сроки развития заболевания (стаж < 15 л), n = 41†	Поздние сроки развития заболевания (стаж > 15 л), n = 65†	P-value [95 % ДИ]‡	Все наблюдения, n = 106†
Атеросклероз БЦА	22 (54 %)	36 (55 %)	>0,99 [-23; 19]	58 (55 %)
Утолщение КИМ	13 (32 %)	20 (31 %)	>0,99 [-18; 20]	33 (31 %)
Нарушение кровотока в БЦА	2 (5 %)	3 (5 %)	>0,99 [-8; 9]	5 (5 %)
Примечания: 1. †Число валидных наблюдений (выполнено УЗИ). 2. ‡P-значения Точного теста Фишера [разница 95 % ДИ для пропорции]. 3. *P-value < 0,1; **P-value < 0,05; ***P-value < 0,001.				

Статистически значимых различий по результатам УЗИ брахиоцефальных артерий среди пациентов основной и группы сравнения, а также в группах пациентов с ранними и поздними сроками развития заболевания обнаружено не было.

Анализ клинико-функциональных особенностей ПНСТ показал, что у здоровых работников шумоопасных профессий уровень глюкозы и атерогенной

фракции холестерина-ЛПНП был значительно выше, чем у пациентов с ПНСТ, тогда как уровень ТГ оказался достоверно ниже. При этом средние значения глюкозы и ТГ в обеих группах соответствовали норме, тогда как средний уровень холестерина-ЛПНП в группе сравнения превышал референсные показатели. Повышение данных параметров представляет собой значимый фактор риска развития атеросклероза. Таким образом, можно предположить, что отсутствие ПНСТ у этих работников связано с их индивидуальной устойчивостью [105].

Между группами больных с ранними и поздними сроками развития заболевания достоверных различий по уровню биохимических показателей получено не было.

Результаты объективных методов исследования показали, что в группе больных ПНСТ РИ правой и левой ВСА достоверно выше, чем в группе здоровых. То есть, гемодинамически значимых стенозов в группе больных нет. Этот факт может косвенно свидетельствовать о том, что сосудистый фактор не внес значительного вклада в развитие ПНСТ.

Для оценки наличия связи между ПНСТ и клиническими предикторами, и количественным выражением вероятности развития заболевания (индивидуального профессионального риска) использовался метод логистической регрессии. Точность дискриминации между группой сравнения и основной группой определялась с помощью ROC-анализа. Переменные включались в модель при уровне значимости (P) бета-коэффициентов < 0.1 . Для получения наивысшего качества модели производилась ее перестройка с пошаговым исключением статистически незначимых регрессоров. Статистический анализ проводился в программной среде RStudio software, Inc., Boston, MA, версия 1.2.1335.

По результатам регрессионного анализа статистически значимый вклад в вероятность наличия ПНСТ среди оцениваемых предикторов вносят длительность трудового стажа, уровень шума на рабочем месте, наличие гипертрофии левого желудочка по данным ЭКГ и уровень ТГ при биохимическом исследовании крови [7].

Свободный член и коэффициенты регрессионной модели прогноза наличия

ПНСТ представлены в Таблице 22.

Зависимая переменная – наличие ПНСТ. Указаны статистически значимые предикторы, влияющие на вероятность наличия ПНСТ, их бета-коэффициенты (β), стандартная ошибка бета-коэффициентов, отношение шансов (OR) с 95 % доверительными интервалами

Таблица 22 – Результаты логистической регрессии

(Intercept)		β exp	SE β	OR [95 % ДИ]
		–7,663***	1,761	
Трудовой стаж (лет)		0,052**	0,018	1,053 [1,017–1,093]
Шум (дБА)		0,071***	0,017	1,074 [1,039–1,113]
Наличие гипертрофии левого желудочка (ЭКГ)		+0,768*	0,35	0,464 [0,228–0,907]
Уровень ТГ (ммоль/л)		0,665*	0,262	1,944 [1,198–3,36]
Общая оценка модели	Общая оценка модели: Отношение правдоподобия $P < 0,001$ ***, тест Хосмера – Лемешоу $P = 0,313$, псевдо R^2 : 0,213, конкордантность 73,9 %, AUC = 0,739, пороговая вероятность 52 %, чувствительность 84,9 %, специфичность 51,8 %.			
Примечание: P-value: $< 0,1$; * $< 0,05$; ** $< 0,01$; *** $< 0,001$.				

Исходя из полученного регрессионного уравнения, вероятность наличия ПНСТ (индивидуальный профессиональный риск) определяется как $p = 1/(1 + \exp(-(-7,663 + 0,052x + 0,071y + 0,768z + 0,665k)))$, где «x» – длительность трудового стажа (лет), «y» – уровень шума на рабочем месте (дБА), «z» – гипертрофия левого желудочка по данным ЭКГ («1» – присутствует, «0» – отсутствует), «k» – уровень ТГ по данным биохимического исследования крови (ммоль/л), exp – экспонента. При повышении вышеназванных количественных показателей вероятность наличия ПНСТ возрастает [7].

Также значимо влияет на повышение вероятности нейросенсорной тугоухости наличие гипертрофии левого желудочка. Наиболее высокие значения чувствительности и специфичности модели получены при пороговой вероятности принятия решения в 52,0 %. Модель обладает высокой чувствительностью

(84,9 %) при относительно низкой специфичности (51,8 %).

Пример расчета. Пациент с трудовым стажем 34 года, уровнем шума на рабочем месте 109 дБА с наличием гипертрофии левого желудочка по данным ЭКГ и уровнем ТГ 1,47 ммоль/л. Согласно полученному регрессионному уравнению, вероятность наличия ПНСТ у данного пациента определяется как $p = 1/(1+\exp(-(-7.663+0.052*34+0.071*109+0.768*0+0.665*1,47))) = 0,943$ или 94,3 %. С учетом принятой пороговой вероятности принятия решения в 52,0 %, пациент квалифицируется, в соответствии с регрессионной моделью, как имеющий ПНСТ [7].

Полученные данные продемонстрированы на Рисунке 3.

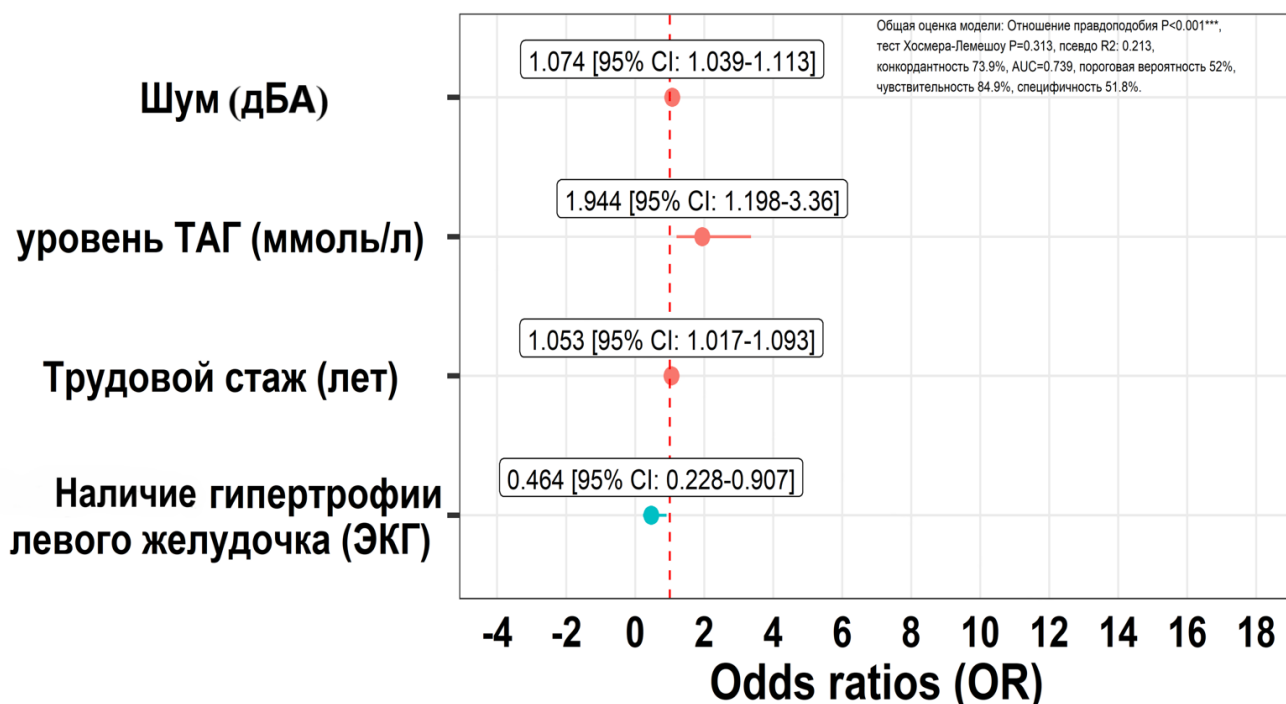


Рисунок 3 – Отношения шансов значимых предикторов логистической модели вероятности наличия ПНСТ

Указаны опытные значения отношений шансов с 95 % доверительными интервалами.

Предложенные критерии могут быть использованы для прогнозирования развития у пациентов ПНСТ в дополнение к стандартным методам.

При построении логистической модели вероятности развития ПНСТ было обнаружено, что на развитие ПНСТ влияет длительность трудового стажа, уровень шума на рабочем месте, наличие гипертрофии левого желудочка по данным ЭКГ и уровень ТГ при биохимическом исследовании крови [7].

На основании результатов логистической регрессии можно сделать заключение о том, что риск развития ПНСТ у лиц с длительным стажем работы в условиях повышенного шума обусловлен не только профессиональными факторами, но и возрастными изменениями. Многолетний контакт с шумом оказывает значительное воздействие на сердечно-сосудистую систему, включая формирование артериальной гипертензии, на фоне которой развивается гипертрофия левого желудочка, что подтверждено данными ЭКГ. Этот процесс, в сочетании с возрастными инволютивными изменениями организма, повышает вероятность негативных последствий для здоровья. Выявленная корреляция между уровнем ТГ и стажем работы также указывает на роль метаболических изменений, которые могут быть связаны с воздействием шума и общим состоянием сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, полученные данные демонстрируют важность учёта как профессиональных, так и возрастных факторов в оценке индивидуального риска для здоровья у лиц с большим стажем работы в контакте с шумом.

ГЛАВА 5 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ У БОЛЬНЫХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ НЕЙРОСЕНСОРНОЙ ТУГОУХОСТЬЮ С ГРУППОЙ СРАВНЕНИЯ И С РАННИМИ И ПОЗДНИМИ СРОКАМИ РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Для выявления факторов, влияющих на раннее развитие ПНСТ, было проведено молекулярно-генетическое исследование ряда генов. В рамках работы анализировались варианты нуклеотидных последовательностей (ВНП), исследование было сосредоточено на выявлении ассоциаций полиморфизмов с риском развития ПНСТ. Полиморфизмы отбирались на основании актуальных данных, свидетельствующих об их возможной роли в патогенезе и генетической предрасположенности к шумовой нейросенсорной тугоухости.

Генетические исследования проводили на базе лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний (руководитель – доктор медицинских наук, профессор В. Н. Максимов) НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН.

5.1 Вариант нуклеотидной последовательности rs1801133 (C677T) гена метилентетрагидрофолатредуктаза

Метилентетрагидрофолатредуктаза (*MTHFR*) – ген, играющий важную роль в метаболизме гомоцистеина. Нарушения в работе *MTHFR*, вызванные полиморфизмом C677T (замена цитозина на тимин) приводят к снижению активности одноименного фермента и повышению уровня гомоцистеина (у носителей генотипа ТТ активность фермента падает до 30–35 %), что связано с риском сердечно-сосудистых заболеваний и ряда других патологий [195].

Изучалась ассоциация ВНП гена *MTHFR* с сердечно-сосудистыми заболеваниями, раком, внезапной нейросенсорной тугоухостью, шизофренией, болезнью Меньера, но в литературе отсутствуют результаты исследований ассоциации rs1801133 с ПНСТ [127, 174, 178, 195, 202].

Нами проведен анализ частот генотипов и аллелей ВНП rs1801133 (C677T) гена *MTHFR* в группе больных ПНСТ и группой сравнения.

При сравнении частот генотипов и аллелей в группе больных ПНСТ с группой сравнения по частотам генотипов и аллелей ВНП rs1801133 (C677T) гена *MTHFR* достоверных различий не получено (результаты представлены в Таблице 23).

Таблица 23 – Частоты генотипов и аллелей C677T гена *MTHFR* у больных ПНСТ и в группе сравнения

Ген <i>MTHFR</i> (C677T)	Основная группа (n = 122)‡	Группа сравнения (n = 78)
Генотипы		
CC	61 (50 %)	40 (51 %)
CT	46 (38 %)	33 (42 %)
TT	15 (12 %)	5 (7 %)
Достоверность различий, P	0,40	
Аллели		
C	69 %	72 %
T	31 %	28 %
Носители генотипов		
CC	61 (50 %)	40 (51 %)
CT+TT	61 (50 %)	38 (49 %)
Двусторонний тест Фишера	0,89	
Отношение шансов	0,95	
95 % ДИ ОШ	0,52–1,74	
Примечания:		
1. † <i>MTHFR</i> – Метилентетрагидрофолатредуктаза (CC – нет замены, CT – гетерозиготная замена цитозина (C) на тимин (T) в положении 667, TT – гомозиготная замена цитозина (C) на тимин (T) в положении 667).		
2. ‡Данные представлены в формате «число наблюдений (пропорция наблюдений в группе)».		

Далее проведен анализ частот генотипов и аллелей rs1801133 (C677T) гена *MTHFR* в группе больных ПНСТ с ранними и поздними сроками развития

заболевания (данные представлены в Таблице 24).

Таблица 24 – Частоты генотипов и аллелей ВВП С677Т гена *MTHFR* у больных с ранними и поздними сроками развития ПНСТ

Ген <i>MTHFR</i> (C677T)†	Ранние сроки развития заболевания, стаж < 15 л (n = 49)‡	Поздние сроки развития заболевания, стаж >15 л (n = 73)‡
Генотипы		
CC	35 (72 %)	26 (35 %)
CT	9 (18 %)	37 (51 %)
TT	5 (10 %)	10 (14 %)
Достоверность различий, P	< 0,001	
Аллели		
C	81 %	61 %
T	19 %	39 %
Носители генотипов		
CC	35 (71 %)	26 (36 %)
CT+TT	14 (29 %)	47 (64 %)
Двусторонний тест Фишера	< 0,001	
Отношение шансов	4,46	
95 % ДИ ОШ	1,94–10,74	
Примечания:		
1. † <i>MTHFR</i> – Метилентетрагидрофолатредуктаза (CC – нет замены, CT – гетерозиготная замена цитозина (C) на тимин (T) в положении 667, TT – гомозиготная замена цитозина (C) на тимин (T) в положении 667).		
2. ‡Данные представлены в формате «число наблюдений (пропорция наблюдений в группе)».		

При проведении процедуры апостериорных интервальных сравнений обнаружено, что наибольший значимый вклад в общее межгрупповое различие обеспечивает носительство генотипа СС – 72 % [95 % ДИ: 58; 82] среди пациентов с ранними сроками развития заболевания и 35 % [95 % ДИ: 26; 47] среди пациентов с поздними сроками развития заболевания ПНСТ ($P < 0,001$), что

является риском в отношении раннего развития заболевания. Гетерозиготная замена цитозина на тимин (СТ) реже встречается среди пациентов с ранними сроками развития заболевания 18 % [95 % ДИ: 10; 31], по сравнению с поздними сроками развития заболевания 51 % [95 % ДИ: 39; 62] ($P < 0,001$), что напротив, можно считать условно протективным фактором, препятствующим раннему развитию ПНСТ. Полученные результаты продемонстрированы на Рисунке 4.

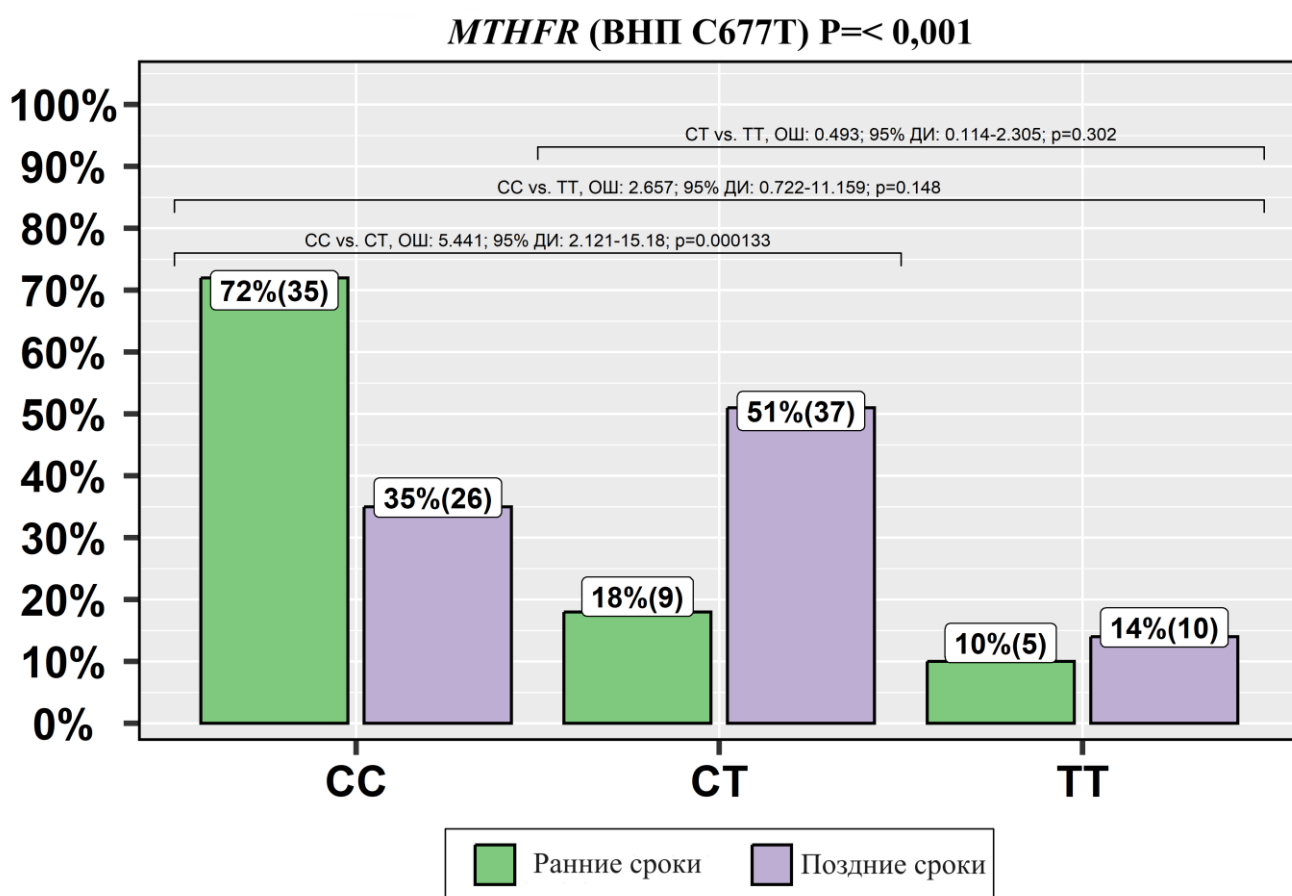


Рисунок 3 – Частоты генотипов и аллелей ВНП C677T гена *MTHFR* у больных с ранними и поздними сроками развития ПНСТ

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что ВНП rs1801133 гена *MTHFR* в гетерозиготном состоянии СТ может носить защитный характер, препятствуя раннему развитию ПНСТ. Генотип CC – нормальный вариант нуклеотидной последовательности в гомозиготной форме может повышать

вероятность развития ПСНТ. Статистически значимых различий по частотам генотипов и аллелей rs1801133 гена *MTHFR* среди пациентов в дополнительных подгруппах, сформированных по возрасту пациентов, стажу и уровню шума, не обнаружено.

Далее проведен анализ rs1801133 гена *MTHFR* в отдельных подгруппах в зависимости от наличия сердечно-сосудистого заболевания, с ранними и поздними сроками развития ПНСТ, где имеются статистически значимые различия (данные представлены в Таблице 25).

Таблица 25 – Частоты генотипов rs1801133 гена *MTHFR* в подгруппах наблюдений, имеющих артериальную гипертензию и ишемическую болезнь сердца (ИБС)

Клинические характеристики / генотипы	Ранние сроки развития заболевания (стаж < 15 л)‡			Поздние сроки развития заболевания (стаж > 15 л)‡			P-value§
	СС†	СТ†	ТТ†	СС†	СТ†	ТТ†	
СЗ: артериальная гипертензия							
Да	22 (69 %)	5 (16 %)	5 (16 %)	15 (38 %)	19 (49 %)	5 (13 %)	0,01**
Нет	13 (76 %)	4 (24 %)	0 (0 %)	11 (32 %)	18 (53 %)	5 (15 %)	0,01**
СЗ: ИБС							
Да	2 (40 %)	3 (60 %)	0 (0 %)	2 (50 %)	1 (25 %)	1 (25 %)	0,71
Нет	33 (75 %)	6 (14 %)	5 (11 %)	24 (35 %)	36 (52 %)	9 (13 %)	< 0,001***
Примечания:							
1. †Ген <i>MTHFR</i> – Метилентетрагидрофолатредуктаза (СС – нет замены, СТ – гетерозиготная замена цитозина (С) на тимин (Т) в положении 667, ТТ – гомозиготная замена цитозина (С) на тимин (Т) в положении 667).							
2. ‡Данные представлены в формате «число наблюдений (пропорция наблюдений в группе)».							
3. §Р-значения точного теста Фишера).							
4. *P-value < 0,1; **P-value < 0,05; ***P-value < 0,001.							

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что генотип СС чаще встречался в группе с ранними сроками заболевания с артериальной

гипертензией (69 %), в то время как генотип СТ чаще встречался в группе с поздними сроками заболевания (49 %), что может говорить о том, что носители генотипа СС с артериальной гипертензией могут иметь более высокий риск развития ПНСТ, а носители генотипа СТ имеют защитный фактор в отношении раннего развития ПНСТ ($P = 0,01$).

Такая зависимость не наблюдается у пациентов с ИБС, что позволяет предположить, что носительство генотипов rs1801133 *MTHFR* не ассоциировано с развитием этого заболевания в условиях продолжительного воздействия шума.

Полученные данные могут свидетельствовать о том, что определённые генетические варианты могут быть связаны с увеличением риска развития артериальной гипертензии и могут влиять на адаптацию к шумовому воздействию. То есть индивидуальные генетические характеристики могут быть важными факторами риска профессиональных заболеваний, связанных с шумом.

5.2 Вариант нуклеотидной последовательности гена *APOE* (ε2, ε3, ε4)

Ген *APOE* расположен на длинном плече 19-й хромосомы и формирует кластер с аполипопротеинами ApoC1 и ApoC2. Структура гена включает 6 экзонов, 5 интронов и состоит из 3598 пар нуклеотидов, характеризуясь высоким уровнем полиморфизма, прочно связан с многочисленными физиологическими состояниями и нарушениями. В европеоидных популяциях выявлены три основные изоформы белка: ε2, ε3 и ε4, встречающиеся с частотами 6,4 %, 78,3 % и 14,5 % соответственно [146].

Проведен анализ частоты встречаемости генотипов и аллелей ВНП гена *APOE* в группах больных ПНСТ, среди пациентов с ранними и поздними сроками развития заболевания, и группой сравнения.

Статистически значимых различий по частотам генотипов и аллелей *APOE* среди пациентов основной группы и группы сравнения не обнаружено.

Однако, выявлены статистически значимые различия ($P = 0,03$) по частотам генотипов в группах больных ПНСТ с ранними и поздними сроками развития заболевания, как показано в Таблице 26 и на Рисунке 6.

Таблица 26 – Частоты генотипов и аллелей ВНП гена *APOE*

<i>АРОЕ</i> †	Ранние сроки развития заболевания, стаж < 15 л (n = 49)‡	Поздние сроки развития заболевания, стаж > 15 л (n = 73)‡
<i>Носители E3</i>	35 (71 %)	64 (88 %)
<i>Носители E4</i>	14 (29 %)	9 (12 %)
Двустор. тест Фишера	0,03	
Отношение шансов	0,36	
95 % ДИ ОШ	0,12–0,98	
Примечание:		
1. † <i>АРОЕ</i> – Аполипопротеин Е.		
2. ‡Данные представлены в формате «число наблюдений (пропорция наблюдений в группе)».		

Обнаруженные статистически значимые различия представлены в сопроводительном графике на Рисунке 5.

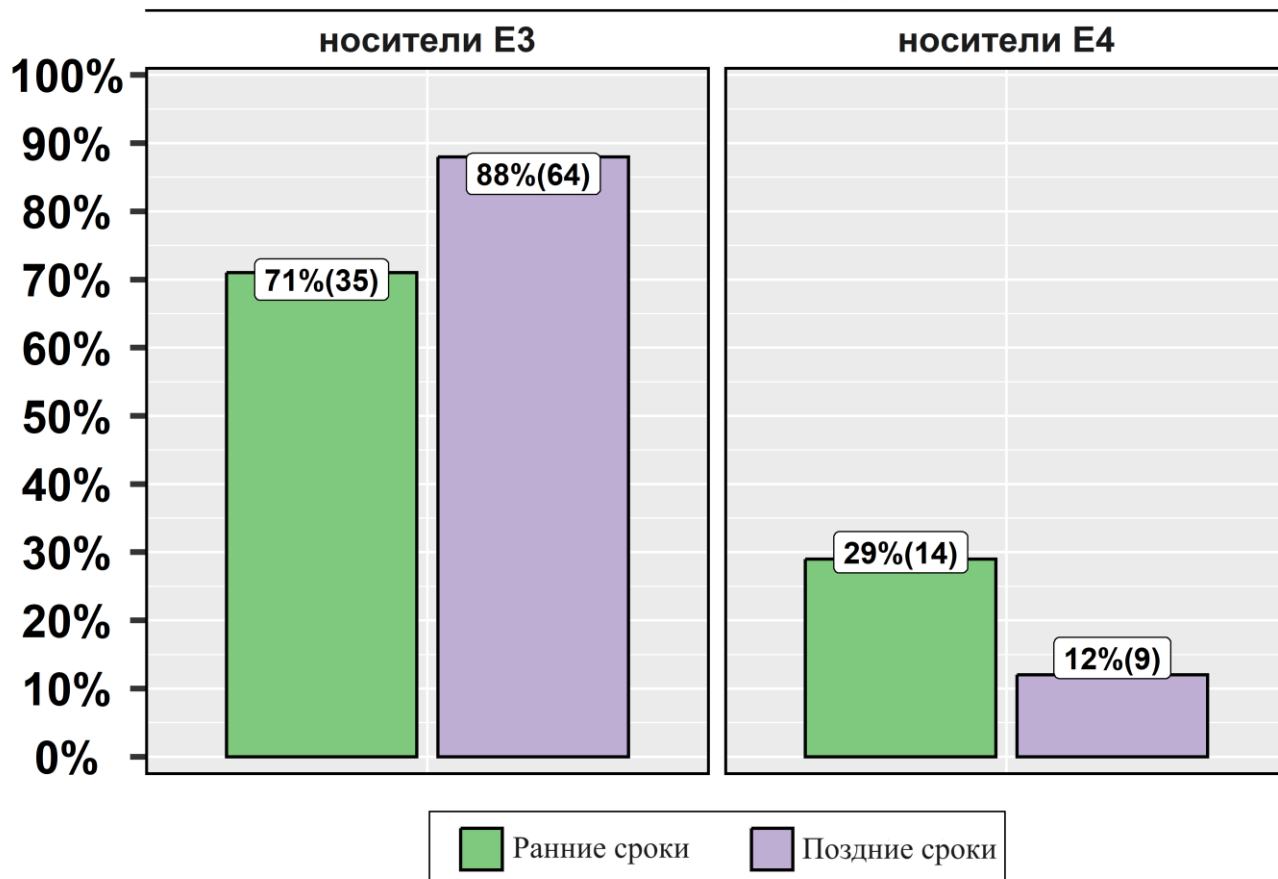
APOE (P = 0,03)

Рисунок 4 – Распределение пациентов с ранними и поздними сроками развития заболевания по ВНП гена *APOE*

Полученные результаты демонстрируют статистически значимые различия, при которых аллель E4 встречается чаще среди пациентов с ранними сроками развития заболевания, составляя 29 % (14 из 49), а среди пациентов с поздними сроками – 12 % (9 из 73). При носительстве аллеля E4 и генотипов с этим аллелем, имеется повышенный риск раннего развития ПНСТ. А отсутствие аллеля E4 гена *APOE*, наоборот ассоциировано с поздними сроками ее развития.

Таким образом, ВНП гена *APOE* может иметь связь с устойчивостью к развитию ПНСТ в условиях воздействия определённых факторов риска и может быть рассмотрен как потенциальный биомаркер для оценки риска развития заболевания при относительно небольшом стаже работы в условиях производственного шума.

5.3 Вариант нуклеотидной последовательности в генах *GSTM1* и *GSTT1*

Глутатион-S-трансферазы (GST) представляют собой крупное семейство ферментов, подразделяемое на 4 класса: α , μ , π , θ . Они участвуют во второй фазе биотрансформации как эндогенных, так и экзогенных ксенобиотиков. Эти ферменты характеризуются широкой субстратной специфичностью и способны метаболизировать множество различных веществ. Полиморфизм генов, кодирующих глутатион-S-трансферазы, определяет их изоферментный состав, что объясняет различия в способности к детоксикации у разных людей. Такие особенности могут влиять на индивидуальную предрасположенность к заболеваниям, связанным с воздействием факторов окружающей среды [225].

Делеции генов *GSTM1* и *GSTT1* ассоциируются с повышенной вероятностью развития бесплодия, онкологических заболеваний, сахарного диабета, сердечно-сосудистых нарушений и болезни Паркинсона. Однако влияние этих генетических изменений на профессиональную тугоухость остается предметом дискуссий из-за противоречивых результатов исследований [186, 189, 204, 206].

По данным Huanxi Shen и соавт. (2012), были получены данные, что нулевой генотип *GSTM1* был связан с восприимчивостью к ПНСТ [153].

R. Rabinowitz и соавт. (2002) провели анализ влияния делеций в генах *GSTM1* и *GSTT1*. Установлено, что наличие полноразмерного гена *GSTM1* может выступать в качестве защитного фактора от потери слуха. Однако связь между делециями гена *GSTM1* и шумовой тугоухостью не подтвердилась в китайской популяции, тогда как было выявлено значительное влияние делеций в гене *GSTT1* [114].

Проведен анализ ВНП генов *GSTM1* и *GSTT1* между исследуемыми группами. При сравнении групп больных с ранними и поздними сроками развития ПНСТ достоверных различий не получено.

Однако получены статистически значимые различия ($P = 0,02$) между группой пациентов с поздними сроками развития ПНСТ и группой сравнения по

частоте встречаемости генотипов в генах *GSTT1/GSTM1*. Результаты продемонстрированы в Таблице 27 и на Рисунке 6.

Таблица 27 – Частоты генотипов в генах *GSTT1/GSTM1* у больных с поздними сроками развития ПНСТ и группе сравнения

Генотип по <i>GSTT1/GSTM1</i> †	Поздние сроки развития, стаж > 15 л (n = 73)‡	Группа сравнения (n = 79)‡
Двойная делеция	6 (8 %)	15 (19 %)
Делеция <i>GSTT1</i> /Норма	11 (15 %)	2 (3 %)
Норма	37 (51 %)	39 (49 %)
Норма/Делеция <i>GSTM1</i>	19 (26 %)	23 (29 %)
Достоверность различий, p	0,02	
Примечания:		
1. <i>GSTT1</i> – тета-1 глутатион S-трансфераза. <i>GSTM1</i> – мю-1 глутатион S-трансфераза.		
2. †Наличие или отсутствие полиморфизма в генах <i>GSTT1</i> и <i>GSTM1</i> .		
3. ‡Данные представлены в формате «число наблюдений (пропорция наблюдений в группе)».		

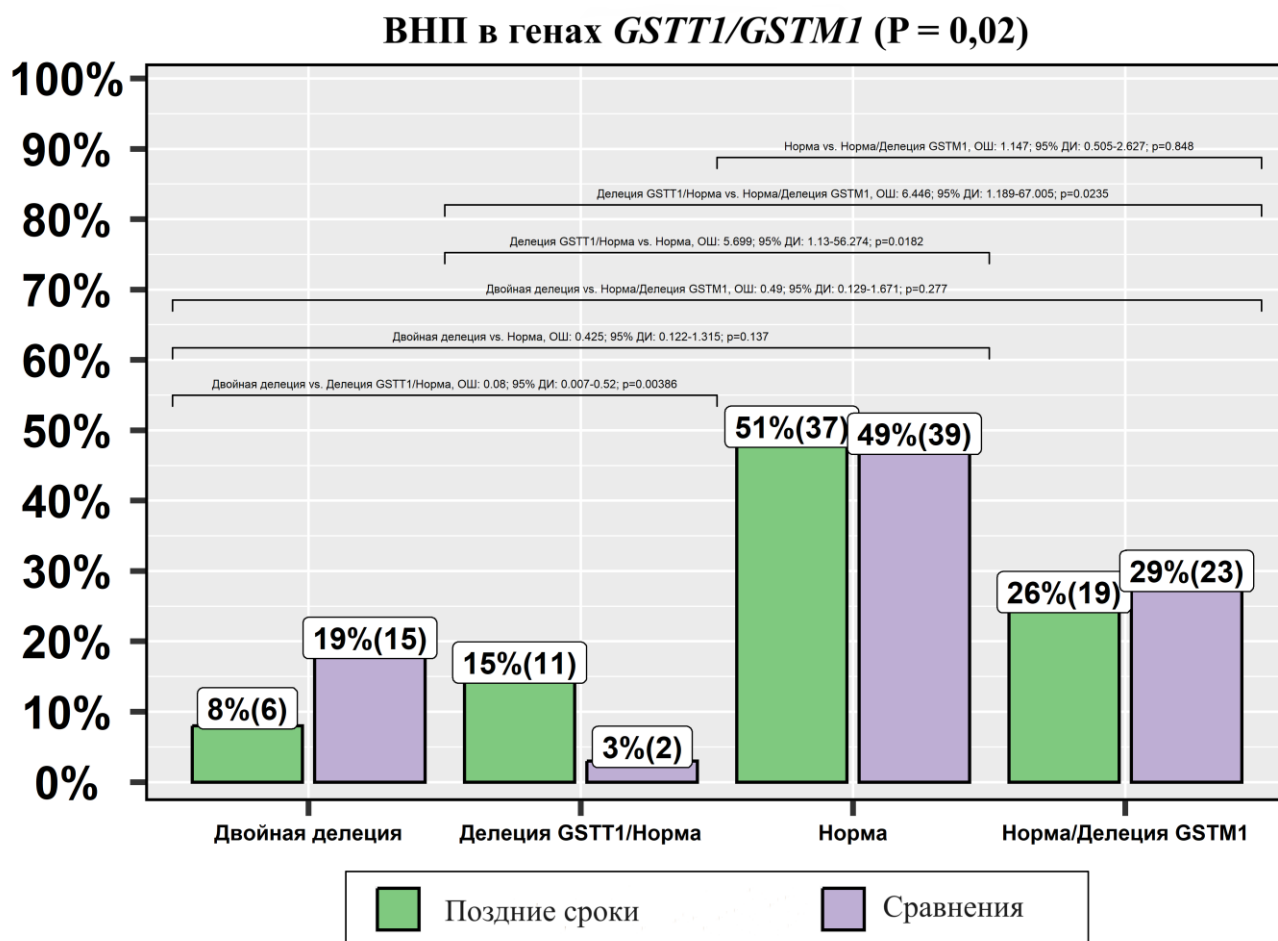


Рисунок 5 – Частоты генотипов в генах *GSTT1/GSTM1* у больных с поздними сроками развития ПНСТ и в группе сравнения

Так в группе сравнения двойная делеция в обоих генах встречается в 19 % случаев, а в группе больных ПНСТ у 8 % ($P = 0,02$), что может являться условно протективным фактором в отношении развития ПНСТ.

Носители генотипа с делецией в гене *GSTT1* и нормальным геном *GSTM1* среди пациентов с ПНСТ встречаются в 15 % случаев, по сравнению с группой сравнения 3 % ($P = 0,02$). Следовательно, такая генетическая конфигурация ассоциирована с развитием ПНСТ, но в более поздние сроки (более 15 лет работы в контакте с производственным шумом).

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что двойная делеция *GSTT1/GSTM1* встречается чаще в группе сравнения, что можно считать условно протективным фактором (защитным) в отношении развития ПНСТ.

Делеция в гене *GSTT1* при её отсутствии в гене *GSTM1* напротив, встречалась чаще в группе с поздними сроками развития ПНСТ.

Наличие двойной делеции *GSTT1/GSTM1* может играть роль в снижении риска развития ПНСТ, в то время как сочетание делеции *GSTT1* с нормальным *GSTM1* может ассоциироваться с развитием этого заболевания в более поздние сроки.

Таким образом, исследование свидетельствует о возможной ассоциации между специфическими генетическими профилями в генах *GSTT1/GSTM1* и отсутствием заболевания у рабочих шумоопасных профессий (низкий риск развития), а также с поздними сроками развития ПНСТ. Эти данные могут быть полезны для дальнейшего изучения механизмов развития заболевания и разработки стратегий профилактики и лечения.

5.4 Мутации в гене *GJB2*

Ген *GJB2* кодирует белок коннексин 26 (Cx26), который участвует в образовании межклеточных каналов щелевых соединений (gap junctions). Этот белок экспрессируется в тканях внутреннего уха, коже и ряде других органов. Коннексин 26 формирует межклеточные каналы, обеспечивающие ионный обмен в тканях внутреннего уха, что является необходимым условием для нормального восприятия звуков. Патогенные изменения в гене *GJB2* нарушают структуру и функцию коннексина 26, что приводит к сбоям в звуковосприятии и необратимой потере слуха [207].

Проведен анализ rs80338939 в гене *GJB2* (1-BP DEL, 35G) в группе больных ПНСТ и группе сравнения. При сравнении группы больных ПНСТ с группой сравнения по частотам генотипов rs80338939 гена *GJB2* статистически значимых различий не получено (Таблица 28).

Таблица 258 – Частоты генотипов и аллелей rs80338939 гена *GJB2* у больных ПНСТ и в группе сравнения

Ген <i>GJB2</i> †	Основная группа (n = 122)‡	Группа сравнения (n = 79)‡
Аллели		
<i>D</i>	2 %	1 %
<i>I</i>	98 %	99 %
Генотипы		
<i>I/D</i> (гетерозиготная мутация)	6 (5 %)	2 (3 %)
<i>I/I</i> (нет мутации)	116 (95 %)	77 (97 %)
Двустор. тест Фишера	0,48	
Отношение шансов	1,99	
95 % ДИ ОШ	0,34–20,61	
Примечания:		
1. † <i>GJB2</i> – Коннексин 26 (<i>I/I</i> – нет мутаций, <i>I/D</i> – гетерозиготная мутация).		
2. ‡Данные представлены в формате «число наблюдений (пропорция наблюдений в группе)».		

При сравнении пациентов с ранними и поздними сроками развития заболевания и мутации гена *GJB2* статистически значимых различий не получено.

Полученные результаты на нашей выборке пациентов позволяют сделать вывод об отсутствии существенного вклада rs80338939 гена *GJB2* (1-ВР DEL, 35G) в развитие ПНСТ. С учётом размера исследуемых групп нельзя исключить наличия слабого влияния этого ВНП на развитие ПНСТ. Но для того, чтобы подтвердить или опровергнуть эту гипотезу требуются большие по размеру группы обследованных.

5.5 Резюме

Частоты генотипов и аллелей ВНП C677T гена *MTHFR* в группе сравнения и в группе больных ПНСТ достоверно не различались. Получены статистически

значимые различия между группами с поздними сроками ПНСТ и ранними сроками ПНСТ. Так носители генотипа СС среди пациентов с ранними сроками развития ПНСТ встречались в 72 %, а среди поздних сроков ПНСТ в 35 % случаев ($P < 0,001$), что является потенциальным маркером индивидуального риска в отношении раннего развития заболевания. Гетерозиготная замена цитозина на тимин (СТ) реже встречается среди пациентов с ранними сроками ПНСТ (18 %, по сравнению с пациентами с поздними сроками развития ПНСТ 51 %), что напротив, можно считать условно протективным фактором, препятствующим раннему развитию ПНСТ ($P < 0,001$).

При сравнении групп больных ПНСТ и сравнения по частотам генотипов и аллелей ВНП гена *APOE* статистически значимых различий не получено. Однако, выявлены статистически значимые различия ($P = 0,03$) по частотам генотипов *APOE* (e2, e3, e4) в группах больных ПНСТ с ранними и поздними сроками развития заболевания. При носительстве аллеля E4 и генотипов с этим аллелем, имеется повышенный риск развития ПНСТ. А при отсутствии аллеля E4 гена *APOE*, наоборот имеется пониженный риск ее развития.

При анализе ВНП генов *GSTM1* и *GSTT1* в группе больных ПНСТ с поздними сроками развития заболевания и группой сравнения выявлены статистически значимые различия ($P = 0,02$) по частоте встречаемости ВНП в генах *GSTT1/GSTM1*, что может говорить о возможной ассоциации между специфическими генетическими профилями в генах *GSTT1/GSTM1*. Носительство двойной делеции *GSTT1/GSTM1* чаще встречается в группе сравнения, что можно считать условно протективным фактором в отношении развития ПНСТ.

Носительство делеции в гене *GSTT1* при отсутствии делеции в гене *GSTM1* напротив, чаще встречалось в группе с поздними сроками развития ПНСТ, что может являться индивидуальным фактором развития заболевания (спустя 15 лет работы в контакте с производственным шумом).

При изучении rs80338939 в гене *GJB2* (1-BP DEL, 35G) в группе больных ПНСТ и группе сравнения, а также в группах с ранними и поздними сроками развития ПНСТ статистически значимых различий не обнаружено. Хотя S. Wang

и соавторы (2014) в китайской популяции обнаружили «модель множественного локуса», состоящего из генов *GJB2*, *SOD2* и *CAT*, ассоциированных с индуцируемой шумом нейросенсорной тугоухостью [147].

Результаты настоящего исследования в части генетических маркёров следует рассматривать как пилотный проект. Относительно небольшой размер группы обследованных накладывает ограничения на оценку умеренных влияний генетических маркёров на развитие ПНСТ. Поэтому полученные результаты нуждаются в воспроизведении на больших по размеру выборках. Что является стандартным подходом для генетических ассоциативных исследований.

ГЛАВА 6 ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Вопрос сохранения здоровья трудоспособного населения остается одной из важных задач медицины труда.

В РФ состояние здоровья работающего населения свидетельствует о том, что уровень профессиональных заболеваний остаётся сравнительно высоким, как в основных отраслях промышленности, так и в целом по стране (0,96 случая на 10 000 работников в 2023 году). За период с 2014 по 2023 годы в России наблюдается снижение абсолютного числа впервые выявленных случаев профессиональных заболеваний и отравлений на 47,73 % (с 7 891 случая в 2014 году до 4 125 случаев в 2023 году) [52].

Основным фактором риска развития профессиональных заболеваний у работников является контакт с вредными производственными факторами. Минимизация их воздействия на протяжении трудовой деятельности до допустимых уровней способствует сохранению профессионального здоровья и увеличению трудового потенциала [12].

Профессиональная нейросенсорная тугоухость продолжает занимать ведущее место в структуре профессиональных заболеваний, что акцентирует ее высокую социальную значимость. [52, 68].

Несмотря на значительное количество исследований, посвящённых патогенезу, клиническим проявлениям и диагностике ПНСТ, вопросы, касающиеся факторов риска ее развития, остаются недостаточно изученными. При этом предполагается, что индивидуальная предрасположенность к этому заболеванию у работников, подвергающихся воздействию профессионально-вредных факторов, может быть обусловлена их молекулярно-генетическими особенностями [19, 87].

На данном этапе современные исследования направлены на создание критериев для раннего выявления воздействия вредных факторов рабочей среды, включая клинико-лабораторные, иммунологические, биохимические и

молекулярно-генетические подходы. Анализ патогенетических механизмов на молекулярном уровне позволяет разрабатывать новые диагностические алгоритмы, прогнозировать развитие ПНСТ, снижать риски и подбирать оптимальные стратегии лечения и реабилитации. Особое внимание уделяется разработке медико-генетических методов первичной профилактики и прогнозирования индивидуальной предрасположенности к заболеваниям [8, 19, 37, 87, 93].

Риск формирования ПНСТ, а также характер, степень выраженности и сроки развития патологического процесса зависят не только от влияния неблагоприятных производственных факторов и условий труда, но и от индивидуальной восприимчивости организма. Согласованное взаимодействие белковых продуктов генов обеспечивает устойчивость регуляторных систем организма и их адаптацию к условиям внешней среды. Мутации в генах могут приводить к нарушению гомеостаза, снижению устойчивости организма к воздействию факторов окружающей среды и трудового процесса [87, 93, 49].

Принцип персонализированной медицины в России закреплен в Стратегии развития медицинской науки до 2025 года (утверждено распоряжением Правительства РФ от 28.12.2012). Персонализированная медицина определяется как стремительно развивающаяся область здравоохранения, основанная на индивидуальном подходе к анализу причин и течения заболеваний, включая разработку средств лечения на основе геномных данных, тестирование предрасположенности к заболеваниям, профилактику, интеграцию диагностики с лечением и мониторинг терапевтических мероприятий [79, 85].

Необходимость изучения комплекса маркеров обусловлена синергическим взаимодействием неблагоприятных генетических вариантов, увеличивающим риск развития и тяжесть ПНСТ. Генетическая предрасположенность открывает возможности персонализированной медицины, позволяя оценивать риск заболевания при контакте с вредными факторами. Это может стать основой для профилактики профессиональных болезней, разработки рекомендаций по

трудоустройству и углубленному обследованию работников из групп риска для раннего выявления патологии [54].

Целью исследования явился поиск информативных молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с повышенным риском развития ПНСТ, для разработки персонифицированного плана профилактических мероприятий с учетом индивидуальных особенностей организма.

В соответствии с целью и задачами работы исследования были направлены на оценку молекулярно-генетических маркеров развития ПНСТ от воздействия производственного шума: rs1801133 (C677T) гена *MTHFR*, ВНП гена *APOE* (e2, e3, e4), ВНП генов *GSTM1* и *GSTT1*, rs80338939 в гене *GJB2* (1-BP DEL, 35G) у больных с различными сроками формирования ПНСТ.

Для сопоставления нами было выделено две группы пациентов с ПНСТ: с ранними сроками развития заболевания (стаж до установления диагноза менее 15 лет), и поздними (стаж до установления диагноза более 15 лет). В группу сравнения были отнесены работающие в условиях воздействия производственного шума, но не имеющие диагноза ПНСТ.

Изначально был проведен анализ структуры сопутствующих заболеваний как профессионального, так и непрофессионального происхождения среди групп пациентов. Поскольку обе группы подвергались воздействию комплекса неблагоприятных производственных факторов, у них также диагностировались другие профессиональные заболевания. Были выявлены статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения по частоте профессионального бронхита ($P < 0,001$), ХОБЛ ($P < 0,001$), пневмокониоза ($P < 0,001$), вертеброгенной патологии ($P < 0,001$) и вибрационной болезни ($P < 0,001$), которые достоверно чаще встречались в группе сравнения. Учитывая сходные условия труда в обеих группах, развитие профессиональных заболеваний, вероятно, связано с индивидуальными особенностями организма.

Шум как акустический раздражитель вызывает изменения в периферическом отделе слухового анализатора, приводя к развитию ПНСТ. Кроме того, шум обладает высокой биологической активностью, вызывая

экстраауральные нарушения в различных органах и системах. Длительное воздействие шума и вибрации истощает адаптационные резервы организма, повышая риск кардио- и цереброваскулярных осложнений. У работников шумо- и виброопасных производств заболевания сердечно-сосудистой системы занимают ведущие позиции в общей заболеваемости и могут рассматриваться как профессионально-обусловленные. В то же время такие заболевания способны способствовать развитию нейросенсорной тугоухости за счет гемодинамических нарушений в ее патогенезе [54, 63, 108].

При анализе структуры сопутствующей соматической патологии было получено, что достоверных различий между группами нет. Обнаружена лишь тенденция к наличию статистически значимых различий по частоте встречаемости сахарного диабета. Так в группе больных с ранними сроками развития заболевания сахарный диабет был диагностирован у 10 % больных, а в группе с поздними сроками – у 2 % ($P = 0,05$) [105].

Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод о том, что сопутствующая патология существенно не влияет на сроки формирования ПНСТ.

Также был выполнен анализ санитарно-гигиенических условий труда обследуемых, основанный на данных, полученных в результате проведения специальной оценки условий труда, представленных Управлением Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Новосибирской области.

В состав обследованных входили представители различных профессиональных групп: гражданской авиации (штурманы, пилоты, бортрадисты, бортмеханики), металлургической отрасли слесари, токари, фрезеровщики, электросварщики, формовщики), горнодобывающей промышленности (проходчики, машинисты буровых станков, экскаваторов, трактористы, водители большегрузов), а также водного транспорта (механик плавкрана, штурман, капитан-механик).

Была проведена оценка принадлежности пациентов к профессиональным категориям.

Выявлены статистически значимые различия ($P < 0,001$) между основной и группой сравнения по принадлежности к различным профессиональным категориям. При проведении процедуры попарных интервальных сравнений обнаружено, что различия обусловлены статистически значимым преобладанием в группе сравнения представителей горнодобывающей отрасли – 59 %, в отличие от основной – 16 %, а также статистически значимым преобладанием в основной группе представителей гражданской авиации – 50 %, в группе сравнения 6 %.

Между группами пациентов с ранними и поздними сроками развития заболевания (по стажу работы в условиях воздействия производственного шума) статистически значимых различий ($P = 0,75$) по принадлежности к различным профессиональным категориям не выявлено.

Для оценки влияния профессионального риска на развитие ПНСТ был проведен анализ условий труда обследованных. Гигиеническая оценка выявила, что помимо производственного шума, работники подвергались воздействию вибрации, инфразвука и пыли. Установлено, что сочетание вибрации и шума усиливает их негативное воздействие на орган слуха, потенцируя развитие тугоухости.

Большинство исследований указывают на то, что вибрация является значимым фактором риска потери слуха при воздействии шума. Разделить влияние вибрации и шума непросто, так как основной источник шума зачастую связан с вибрирующими инструментами, такими как бензопилы, электро- и пневмоинструменты [60, 68, 98].

Все еще есть основания полагать, что у тех работников, у кого проблемы с кровообращением и есть «синдром белого пальца», более подвержены развитию потери слуха из-за шума [136].

Условия труда обследуемых характеризовались рядом общих факторов вредного воздействия, таких как вибрация, пыль, нагревающий микроклимат, химические вещества и вынужденная рабочая поза. В то же время они различались по уровню шумового воздействия (в дБА) и общей продолжительности контакта с шумом в рамках рабочей смены [7].

Анализ вредных производственных факторов показал, что основная группа и группа сравнения отличались между собой только по эквивалентному уровню производственного шума.

Нами, была предпринята попытка, определить значимость уровней производственного шума на сроки формирования ПНСТ. С этой целью были изучены уровни воздействующих производственных факторов у больных ПНСТ и в группе сравнения, а также в группах больных с ранними и поздними сроками развития заболевания.

Между группами больных ПНСТ и группой сравнения обнаружены статистически значимые различия по уровню воздействующего шума. Так в группе больных эквивалентный уровень производственного шума составил 92,5 дБА, а в группе сравнения 85,1 дБА ($P < 0,001$). Следовательно, в группе больных ПНСТ профессиональный риск был выше, чем в группе здоровых рабочих шумоопасных профессий. По уровню остальных сопутствующих производственных факторов статистически значимых различий между группами больных ПНСТ и группой сравнения получено не было [7].

По эквивалентному уровню производственного шума в группах больных с ранними и поздними сроками развития ПНСТ имелись статистически значимые различия. Так в группе больных с поздними сроками развития заболевания средний эквивалентный уровень производственного шума был выше и составил 95,5 дБА, а в группе с ранними сроками – 91 дБА ($P = 0,05$). Что может косвенно свидетельствовать об индивидуальной устойчивости пациентов с поздними сроками развития заболевания. Таким образом, можно предположить, что профессиональный риск влияет на развития ПНСТ, но не влияет на сроки ее формирования [7].

Наши данные не противоречат результатам, полученным в ранее проведенных исследованиях. Bergstrom В. и Nystrom В. в 1986 г. обследовали шведских работников целлюлозно-бумажной промышленности ($N = 319$) в возрасте 26–40 лет. На момент начала исследования работники, подвергавшиеся ежедневному воздействию шума в диапазоне от 80 до 100 дБА, проходили

повторные аудиометрические обследования начиная с 1959 года на протяжении последующих 20 лет. Наибольшая потеря слуха наблюдалась на частоте 4 кГц, составляя около 15 дБА. Различия в уровне слуха между участниками с высоким и низким уровнем шумового воздействия были незначительными. Авторы предположили, что эта небольшая разница может быть связана с воздействием химических факторов у работников с более низким уровнем шума. Возможное влияние возраста на потерю слуха в данном исследовании не обсуждалось [132].

В проспективном исследовании за период 1983–1989 гг. Lee-Feldstein сравнил потерю слуха в диапазоне 2–4 кГц у 11435 работников автомобильной промышленности США на пяти заводах за 5-летний период с 331 контрольной группой, не подвергавшейся воздействию шума. Уровень воздействия шума составлял от $L_{ex, 8h} = 85–144$ дБА. На четырех из пяти заводов разница в уровне слуха между контактировавшими с производственным шумом и контрольной группой была незначительной [171].

Важную роль в диагностике ПНСТ имеют клинические, функциональные, инструментальные и рентгенологические методы исследований.

У пациентов с ПНСТ показатели периферической крови, как правило, находятся в нормальных значениях, но обнаруживаются изменения липидного профиля, может быть повышен уровень общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов. Аудиологическая картина характеризуется постепенным нисходящим рельефом симметричного, двустороннего нарушения звуковосприятия, с характерным «зубцом» на частоте 4 000 Гц, а также с постепенным повышением порогов на частотах 1 000, 2 000 или 3 000 Гц. При этом отсутствует костно-воздушный разрыв, а тимпанометрическая кривая соответствует типу «А» [90].

О связи между потерей слуха и высоким уровнем липидов в крови сообщали Axelsson A. и Lindgren F. в 1985 г., которые исследовали слух у 78 человек с уровнем холестерина $> 7,0$ ммоль / л и у 75 человек с уровнем холестерина $< 5,6$ ммоль / л и сообщили, что повышенный уровень холестерина может быть связан с нарушением слуха [230].

Fuortes L. и соавт. в 1995 г. сообщили, что потеря слуха среди 665 работников подвергавшихся воздействию производственного шума была связана с высоким уровнем холестерина, артериальным давлением, курением и избыточным весом [193].

Chang N. и соавт. в 2007 г. сообщили о слабой связи между высоким уровнем триглицеридов в крови и потерей слуха (OR 1,28), но не о высоком уровне холестерина (OR 0,95) среди 4 071 мужчин и женщин, прошедших медицинские осмотры [165].

Исследование Amiri H. и соавт. (2023) выявило влияние параметров липидного профиля на потерю слуха, вызванную шумом. Установлено, что дислипидемия, включая повышенные уровни холестерина и триглицеридов, может усиливать риск возникновения нейросенсорной тугоухости при воздействии профессионального шума [144].

В ходе анализа лабораторных показателей данного исследования, произведена оценка результатов биохимического исследования крови у пациентов основной группы и группы сравнения, а также у пациентов с ранними и поздними сроками развития заболевания.

Обнаружены статистически значимые различия между основной и группой сравнения по уровню ТГ ($P = 0,004$), глюкозы ($P = 0,05$), ЛПНП ($P = 0,003$). Так в группе здоровых рабочих шумоопасных профессий, достоверно выше был уровень глюкозы и ЛПНП по сравнению с группой больных ПНСТ, а уровень ТГ достоверно ниже. При этом средний уровень глюкозы и ТГ в обеих группах соответствовал нормальным значениям, а средний уровень ЛПНП в группе сравнения превышал норму. Увеличение этих показателей является значимым фактором риска развития атеросклероза. Следовательно, можно предположить, что отсутствие у этих пациентов ПНСТ связано с их индивидуальной устойчивостью. Статистически значимых различий по результатам биохимического исследования крови среди пациентов с ранними и поздними сроками развития ПНСТ не обнаружено [54, 105].

Картина ПНСТ на аудиометрической кривой характеризуется типичными изменениями. Под воздействием шума ранние изменения в слуховом органе сначала проявляются повышением порога восприятия звука на частотах 12, 14 и 16 кГц. С течением времени наблюдается характерный «провал» на частоте 4 000 Гц, реже на 3 000 Гц, с некоторым улучшением слуха на 8 000 Гц. Эти изменения не сказываются на способности воспринимать шепотную и разговорную речь и могут быть выявлены только с помощью аудиометрии [68].

В обследованных группах была проведена тональная пороговая аудио-метрия с оценкой на различных частотах (250, 500, 1 000, 2 000, 4 000, 6 000 и 8 000 Гц) для воздушного и костного звукопроведения, как для правого (AD), так и для левого уха (AS), были оценены изменения порогов слышимости у лиц с ПНСТ в группах с ранними и поздними сроками развития заболевания.

Статистически значимых различий между группами пациентов с ранними и поздними сроками развития заболевания выявлено не было. Это объясняется тем, что между этими группами также нет различий и по степени ПНСТ [194].

В целом, данные свидетельствуют о том, что воздействие шума на рабочем месте с течением времени приводит к ухудшению порогов слышимости, что особенно заметно на средних и высоких частотах, что характерно для ПНСТ.

Всем пациентам обследованных групп проводили тимпанометрию. Это объективное обследование мобильности (эластичности) среднего уха и давления внутри среднего уха. У всех обследованных типанограмма была представлена типом «А», что указывает либо на поражение звуковоспринимающего аппарата, либо норму.

Из инструментальных исследований были выполнены: ЭКГ, РЭГ, МРТ головного мозга, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, рентгенография шейного отдела позвоночника.

По данным РЭГ выявлены статистически значимые различия между основной и группой сравнения по реологическим индексам правой ВСА ($P = 0,01$), левой ВСА ($P = 0,03$). Оказалось, что в группе больных ПНСТ РИ правой и левой ВСА достоверно выше, чем в группе здоровых. То есть,

гемодинамически значимых стенозов в группе больных нет. Этот факт может косвенно свидетельствовать о том, что сосудистый фактор не внес значительного вклада в развитие ПНСТ. При исследовании этих показателей в группах больных с ранними и поздними сроками развития ПНСТ достоверных отличий получено не было.

По данным МРТ головного мозга, статистически значимых различий среди пациентов основной и группы сравнения, а также среди пациентов с ранними и поздними сроками развития ПНСТ не выявлено.

Статистически значимых различий по результатам УЗИ брахиоцефальных артерий среди пациентов основной и группы сравнения, а также в группах пациентов с ранними и поздними сроками развития заболевания обнаружено не было.

Всем пациентам проводили ЭКГ исследование. Статистически значимых различий между группами пациентами с ранними и поздними сроками развития заболевания по результатам ЭКГ исследования выявлено не было. Обнаружена лишь тенденция к наличию статистически значимых различий по частоте метаболических изменений миокарда. Метаболические изменения миокарда в группе больных с ранними сроками развития ПНСТ встречались у 24 % обследованных по сравнению с 40 % в группе с поздними сроками развития заболевания ($P = 0,05$) [105].

По имеющимся данным, был проведен логистический регрессионный анализ, были изучены факторы, оказывающие влияние на вероятность развития ПНСТ. В качестве зависимой переменной выступало наличие ПНСТ у работников. В исследовании были использованы следующие предикторы: трудовой стаж, уровень шума на рабочем месте, наличие или отсутствие гипертрофии левого желудочка (по данным ЭКГ) и уровень ТГ в крови.

Статистически значимые предикторы и их вклад: Каждый дополнительный год трудового стажа увеличивает вероятность наличия ПНСТ на 5,3 %. Этот предиктор статистически значим на уровне $P = 0,01$. При увеличении уровня шума на рабочем месте на каждые 1 дБА вероятность наличия ПНСТ

увеличивается на 7,4 %. Предиктор является статистически значимым на уровне $P < 0,001$. Наличие гипертрофии левого желудочка повышает вероятность наличия ПНСТ в 2,15 раза по сравнению с отсутствием гипертрофии. Этот предиктор статистически значим на уровне $P = 0,05$. Увеличение уровня триглицеридов в крови удваивает риск наличия ПНСТ. Этот предиктор статистически значим на уровне $P = 0,05$ [7].

Общая оценка модели: отношение правдоподобия: $P < 0,001$, что указывает на хорошее соответствие модели. Псевдо R^2 : 0,213, указывает на то, что модель объясняет примерно 21,3 % вариабельности зависимой переменной. Конкордантность: 73,9 % и $AUC = 0,739$, что свидетельствует о хорошей дискриминационной способности модели. Пороговая вероятность: 52 %, при которой модель оптимально разделяет случаи наличия и отсутствия ПНСТ. Чувствительность: 84,9 %, показывает, что модель хорошо определяет наличие ПНСТ у лиц, действительно имеющих это заболевание.

Специфичность: 51,8 %, указывает на то, что модель достаточно точно определяет отсутствие ПНСТ у лиц, не страдающих этим заболеванием.

Трудовой стаж и уровень шума на рабочем месте являются значимыми предикторами развития ПНСТ. Их влияние на вероятность заболевания статистически подтверждено и имеет практическую значимость для разработки профилактических мероприятий.

Наличие гипертрофии левого желудочка является фактором, повышающим риск развития ПНСТ. Это указывает на роль сердечно-сосудистой системы в механизмах адаптации к шумовому воздействию, а также инволютивных изменений у пациентов с большим стажем работы. Однако следует учитывать то, что обследование пациентов проводилось на разных сроках послеконтактного периода. Поэтому у обследованных с длительным послеконтактным периодом сосудистая патология и, как следствие, гипертрофия левого желудочка могли сформироваться после диагностики ПНСТ. Следовательно, сложно судить о влиянии этих изменений на формирование ПНСТ.

Уровень триглицеридов также вносит вклад в вероятность развития ПНСТ, что может свидетельствовать о связи метаболических нарушений с ухудшением функции слуха под влиянием производственных факторов.

Важно продолжить изучение взаимосвязей между метаболическими показателями и воздействием производственного шума, а также исследовать возможные механизмы, через которые гипертрофия левого желудочка может влиять на предрасположенность организма к поражению органа слуха при шумовых нагрузках.

Эти сведения и рекомендации могут способствовать разработке более эффективной стратегии по охране труда и профилактике профессиональных заболеваний, особенно в отраслях с интенсивным шумовым воздействием.

В работе Михайлуца А. П. и соавторов (2017), по влиянию класса условий труда на стаж работников при возникновении профессиональных заболеваний в Кемеровской области, использовали многофакторный корреляционно-регрессионный анализ. Были выявлены количественные зависимости между стажем работников, при котором развивается ПЗ, и степенью вредных условий труда 3 класса. Определены потери профессионального стажа под влиянием различных факторов производственной среды и трудового процесса. С вероятностью 69–81 % стаж работников до развития нейросенсорной тугоухости, вибрационной болезни, пылевых бронхитов или заболеваний опорно-двигательного аппарата при условиях труда 3 класса 1–4 степеней может составлять 12–30 лет. Потери стажа из-за преждевременного ухода из профессии могут достигать 5–20 лет. Полученные результаты рекомендуется учитывать как при постановке диагноза ПЗ, так и при санитарно-эпидемиологическом расследовании случаев ПЗ [46].

На сегодняшний момент существуют общепризнанные способы прогнозирования (риска) ПНСТ, это Руководство Р 2.2.1766-03, которое в настоящий момент является единственным документом, содержащим признанный подход к гигиенической оценке профессионального риска, а также национальный стандарт РФ ГОСТ Р ИСО 1999-2017 [22, 83].

В руководстве изложены лишь общие положения оценки профессионального риска, без детального описания методики, что затрудняет унифицированный подход и снижает точность результатов. Национальный стандарт основан на статистических данных, поэтому его использование для прогнозирования или оценки потери слуха у отдельных людей остается вероятностным. Для изучения индивидуальных факторов риска требуется разработка более комплексных подходов, изучение генетических полиморфизмов и поиск новых ассоциаций. Установление наследственной предрасположенности к шумовому воздействию может улучшить отбор в профессию, повысить качество медицинских осмотров, лечения, реабилитации и трудоустройства.

Учитывая данные потребности, нами были изучены варианты нуклеотидной последовательности генов, которые могут участвовать в индивидуальном развитии ПНСТ: rs1801133 (C677T) гена *MTHFR*, ВНП гена *APOE* (e2, e3, e4), ВНП генов *GSTM1* и *GSTT1*, rs80338939 гена *GJB2* (1-BP DEL, 35G) у больных с различными сроками формирования ПНСТ и в группе сравнения.

Современные успехи молекулярной биологии и медицины создают условия для разработки эффективных мер профилактики и реабилитации с учётом генетических особенностей организма, позволяя исследовать механизмы развития заболеваний на молекулярном уровне. Изучение генетических полиморфизмов является важным методом для оценки неблагоприятного течения ПНСТ и риска ее раннего развития [28, 87, 93]. Исследования ряда ученых подтверждают целесообразность выявления генетических маркеров, связанных с предрасположенностью к развитию ПНСТ [114, 122, 124, 152, 196, 197, 212].

В исследовании, проведенном Р. Rabinowitz и соавторами (2002), был проведен анализ делеции генов *GSTT1* и *GSTM1* у 58 работников, подвергавшихся воздействию шума на производстве. Вывод данного исследования показал, что полноразмерный ген *GSTM1* оказывает защитный эффект от потери слуха ассоциированной шумовой травмой. Однако в китайской популяции связь между делецией гена *GSTM1* и ПНСТ не подтвердилась, но была обнаружена значимая ассоциация с делецией гена *GSTT1*, это пилотное исследование было разработано

для проверки гипотезы о том, что антиоксидантный статус в группе людей, подвергающихся воздействию шума, будет связан с функцией слуха [19, 87, 114]. Антиоксидантный статус оценивали путем измерения общего содержания витамина С и витамина Е в сыворотке, а также анализа ДНК генотипов *GSTM1* и *GSTT1*. Функцию улитки оценивали с помощью аудиометрии, а также отоакустической эмиссии продуктов искажения, которые отражают целостность функции наружных волосковых клеток [114].

В своем исследовании в 2005 году М. Yang и соавторы выполнили обследование 194 работников занятых на шумном производстве (автомобильной промышленности) в Ките. По данным аудиометрии участники были разделены на две группы: 93 человека, у которых наблюдалась восприимчивость к шуму, и 101 человек с нормальным слухом, выступавших в роли контрольной группы. Анализ частот генотипов и аллелей не выявил статистически значимых различий между группами. Далее был выполнен анализ гаплотипов, который показал, что два из шести гаплотипов (GGT, GGC) значительно чаще встречались у работников с шумовой тугоухостью по сравнению с контрольной группой [19, 87, 196].

В нашем исследовании проведен анализ ВНП генов *GSTM1* и *GSTT1* между исследуемыми группами и получены статистически значимые различия ($P = 0,02$) между поздними сроками развития ПНСТ и пациентами из группы сравнения по частоте встречаемости генотипов в генах *GSTT1/GSTM1*.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что генотип с двойной делецией *GSTT1/GSTM1*, встречающийся чаще в группе сравнения, оказывает защитное действие для развития ПНСТ. Это соответствует представлению о том, что отсутствие обеих форм глутатион S-трансферазы может снижать образование реактивных форм кислорода, предотвращая окислительный стресс, способствующий формированию тугоухости. Делеция в гене *GSTT1*, при отсутствии делеции в гене *GSTM1* напротив, чаще обнаруживалась в группе с поздними сроками развития заболевания чем в группе сравнения, что может ассоциироваться с риском развития ПНСТ у этих пациентов, но в более поздние

сроки. Это может быть связано с недостаточной компенсацией потери функции одного фермента другим, что приводит к увеличению уровня оксидативного стресса и, как следствие, формирование ПНСТ.

Ген *APOE* у человека имеет два распространенных и клинически значимых однонуклеотидных полиморфизма (SNP) в позициях 112 и 158, наследуемых кодоминантно. В зависимости от их сочетания различают три аллеля: *APOE2* (cys112, cys158), *APOE3* (cys112, arg158), *APOE4* (arg112, arg158). Распространенность их варьирует в различных популяциях и составляет около 5–10 %, 60–70 % и 12–20 % соответственно. В российской популяции распространенность аллеля *APOE4* составляет 12–13 % [65, 66].

В рамках нашего исследования был проведен анализ частоты генотипов и аллелей ВНП гена *APOE* в группах пациентов с ранними и поздними сроками развития ПНСТ, а также в группе сравнения.

Статистически значимых различий по частотам генотипов и аллелей *APOE* среди пациентов основной группы и группы сравнения не обнаружено.

Однако выявлены статистически значимые различия ($P = 0,03$) по частотам генотипов в группах больных ПНСТ с ранними и поздними сроками развития заболевания.

Полученные результаты демонстрируют статистически значимые изменения, при которых аллель E4 встречается чаще среди пациентов с ранними сроками развития заболевания, составляя 29 % (14 из 49), а среди пациентов с поздними сроками – 12 % (9 из 73). При носительстве аллеля E4 и генотипов с этим аллелем, имеется повышенный риск раннего развития ПНСТ. А отсутствие аллеля E4 гена *APOE*, наоборот ассоциировано с поздними сроками ее развития.

В 2006 году Van L. и соавторы обнаружили, что в шведской популяции предрасположенность к шумовой тугоухости ассоциируется с полиморфизмами в генах *KCNQ4*, *KCNQ1* и *KCNE1*. Полиморфизмы rs34287852 *KCNQ4* и rs2070358 *KCNE1* также продемонстрировали значимую связь с этим заболеванием в польской популяции. Кроме того, в том же исследовании было установлено, что

риск шумовой тугоухости повышается при наличии мутаций в генах *GJB4*, *GJB2*, *GJB1*, *KCNQ1* и *KCNJ10* [19, 87, 212].

В нашем исследовании проведен анализ rs80338939 в гене *GJB2* (1-BP DEL, 35G) в группах больных с ранними и поздними сроками развития ПНСТ и в группе сравнения. При сравнении группы больных ПНСТ с группой сравнения по частотам генотипов rs80338939 гена *GJB2* статистически значимых различий не получено.

Полученные результаты на нашей выборке пациентов позволяют сделать вывод об отсутствии существенного вклада rs80338939 гена *GJB2* (1-BP DEL, 35G) в развитие ПНСТ. С учётом размера исследуемых групп нельзя исключить наличия слабого влияния этого ВНП на развитие ПНСТ. Но для того, чтобы подтвердить или опровергнуть эту гипотезу требуется проведение дальнейших исследований на больших группах.

Известно, что нарушение работы *MTHFR* связано с повышением уровня концентрации гомоцистеина в крови – состояния, ассоциированного с риском сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваний, патологии периферических сосудов. Анализ существующих литературных данных показал, что на сегодняшний день отсутствуют публикации, посвящённые изучению взаимосвязи между ПНСТ и ВНП C677T гена *MTHFR* [174, 178, 194, 202].

Рядом авторов выявлена связь данного полиморфизма с внезапной нейросенсорной потерей слуха. В исследованиях Uchida Y. и соавт. (2010) и Shu J. и соавт. (2015) установлено, что носители гомозиготного генотипа TT демонстрируют значительное повышение уровня гомоцистеина в плазме крови, что может быть связано с сосудистыми нарушениями во внутреннем ухе, приводящими к острой потере слуха [121, 186].

Нами были изучены частоты генотипов и аллелей ВНП rs1801133 (C677T) гена *MTHFR*.

При сравнении больных ПНСТ с группой сравнения по частотам генотипов и аллелей ВНП rs1801133 (C677T) гена *MTHFR* достоверных различий не получено. Однако при проведении процедуры апостериорных интервальных

сравнений обнаружено, что наибольший значимый вклад в общее межгрупповое различие обеспечивает носительство генотипа СС – 72 % среди пациентов с ранними сроками развития заболевания и 35 % среди пациентов с поздними сроками развития заболевания ПНСТ, что является риском в отношении раннего развития заболевания. Гетерозиготная замена цитозина на тимин (СТ) реже встречается среди пациентов с ранними сроками развития заболевания (18 %), по сравнению с поздними сроками развития заболевания (51 %), что напротив, можно считать условно протективным фактором, препятствующим раннему развитию ПНСТ ($P < 0,001$).

Далее проведен анализ rs1801133 (C677T) гена *MTHFR* в отдельных подгруппах в зависимости от наличия сердечно-сосудистого заболевания, с ранними и поздними сроками развития ПНСТ, где имеются статистически значимые различия. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что генотип СС чаще встречался в группе с ранними сроками заболевания с артериальной гипертензией, в то время как генотип СТ чаще встречался в группе с поздними сроками заболевания ($P = 0,01$), что может говорить о том, что носители генотипа СС с артериальной гипертензией могут иметь более высокий риск возникновения ПНСТ, а носители генотипа СТ имеют защитный фактор в отношении раннего развития ПНСТ.

Таким образом, полученные результаты позволили выявить гигиенические и клинико-генетические маркеры ранних и поздних сроков развития профессиональной нейросенсорной тугоухости и разработать алгоритм рационального профотбора, формирования групп риска и профилактики заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Количество впервые зарегистрированных профессиональных заболеваний в последние годы демонстрирует тенденцию к снижению, однако проблемы, связанные с их развитием и течением, сохраняют актуальность. ПНСТ занимает ведущие позиции в структуре профессиональной патологии в РФ. Вопросы воздействия производственного шума на организм работников остается предметом научных исследований на протяжении многих лет.

Несмотря на значительное количество исследований, влияние гигиенических условий труда и молекулярно-генетических факторов на сроки формирования ПНСТ остается недостаточно изученным. Между тем, выявление гигиенических и клинико-генетических маркеров, связанных с ранними и поздними сроками развития заболевания, способствует совершенствованию подходов к рациональному профессиональному отбору, определению групп риска и реализации профилактических мероприятий.

В представленной работе рассматриваются особенности формирования ПНСТ в зависимости от производственных факторов риска и молекулярно-генетических особенностей с учетом сроков формирования заболевания.

Анализ условий труда показал, что больные профессиональной нейросенсорной тугоухостью подвергались воздействию более интенсивного производственного шума, эквивалентный уровень которого в этой группе составил 92,5 дБА, по сравнению с 85,1 дБА в группе работников, не имеющих установленного диагноза ($P < 0,001$). В группе больных с ранними сроками развития заболевания эквивалентный уровень производственного шума составил 91 дБА, а в группе с поздними сроками развития профессиональной нейросенсорной тугоухости – 95,5 дБА ($P = 0,05$). Таким образом, интенсивность производственного шума определяет формирование профессиональной нейросенсорной тугоухости, но не влияет на сроки ее развития.

На основании изучения клинико-функциональных показателей и построения логистической модели вероятности ПНСТ выявлено, что на

заболевание ассоциировано с гипертрофией левого желудочка (по данным ЭКГ) и повышенным уровнем ТГ. Это можно объяснить тем, что пациенты были обследованы в послеконтактном периоде и имели сопутствующую патологию сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия (55 %), ИБС (6 %), хроническая церебральная ишемия (37 %). Статистически значимых различий между группами больных ПНСТ, группой сравнения и пациентов с ранними и поздними сроками развития заболевания по частоте встречаемости сопутствующей соматической патологии не выявлено.

Изучены некоторые генетические маркеры, влияющие на сроки развития ПНСТ. Генетическими маркерами, ассоциированными с ранними сроками развития профессиональной нейросенсорной тугоухости, являются: 1) носительство генотипа СС С677Т гена *MTHFR*, 2) носительство аллеля Е4 и генотипов с этим аллелем. Среди носителей генотипа СС ВНП С677Т гена *MTHFR* также в 4,3 раза чаще встречалась артериальная гипертензия.

С поздними сроками развития профессиональной нейросенсорной тугоухости ассоциированы: 1) гетерозиготное носительство генотипа СТ ВНП С677Т гена *MTHFR*, 2) отсутствие аллеля Е4 гена *APOE* и генотипов с этим аллелем, делеция *GSTT1* при нормальном гене *GSTM1*. Двойная делеция *GSTT1/GSTM1* ассоциирована с отсутствием заболевания у рабочих шумоопасных профессий (низкий риск развития).

На основании комплексного изучения гигиенических и клинико-генетических маркеров ранних и поздних сроков развития профессиональной нейросенсорной тугоухости разработан и обоснован алгоритм рационального профотбора, формирования групп риска и профилактики (Рисунок 7).

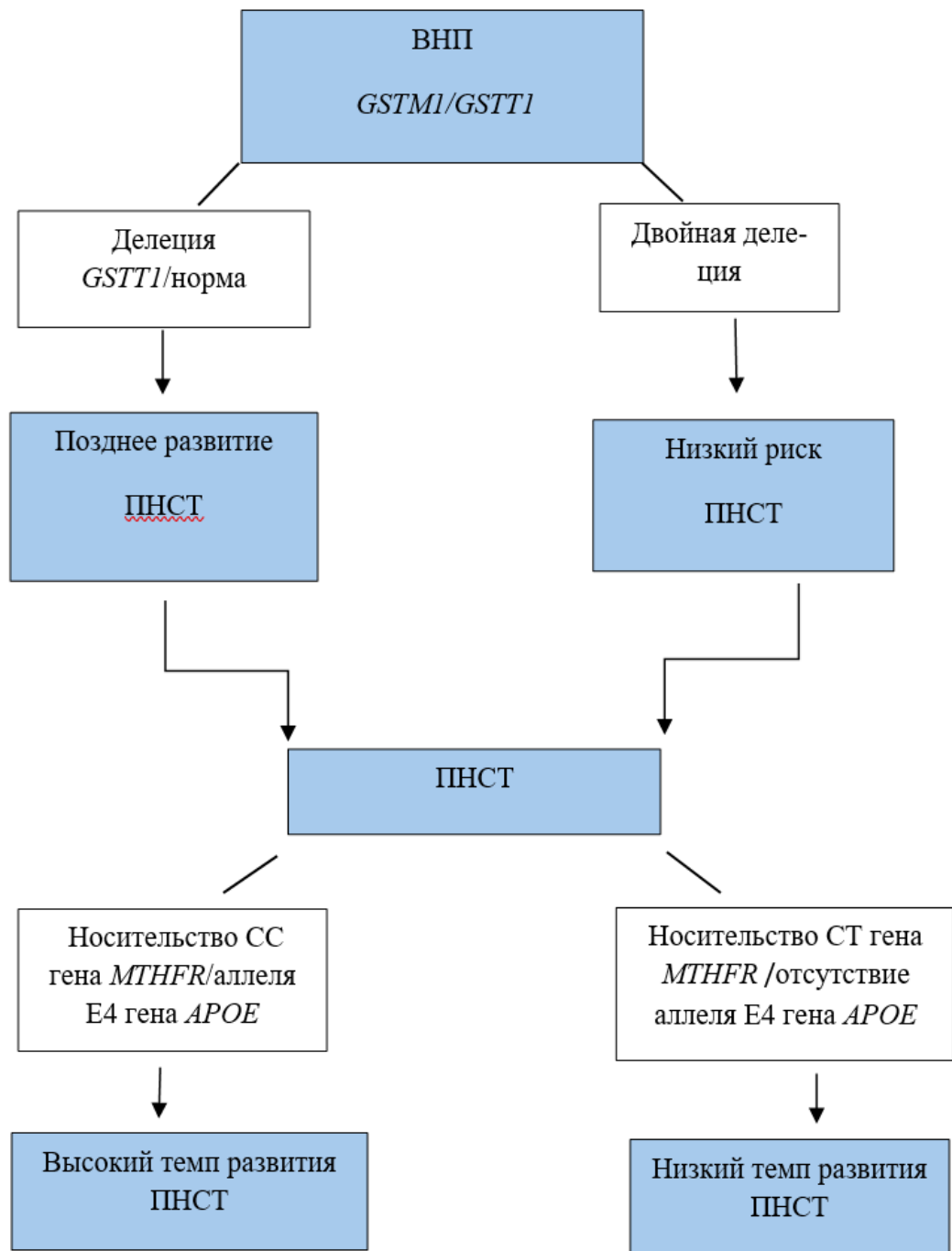


Рисунок 6 – Алгоритм рационального профотбора, формирования групп риска и профилактики ПНСТ

ВЫВОДЫ

1. Анализ условий труда показал, что больные профессиональной нейросенсорной тугоухостью подвергались воздействию более интенсивного производственного шума, эквивалентный уровень которого в этой группе составил 92,5 дБА, по сравнению с 85,1 дБА в группе работников, не имеющих установленного диагноза ($P < 0,001$). В группе больных с ранними сроками развития заболевания эквивалентный уровень производственного шума составил 91 дБА, а в группе с поздними сроками развития профессиональной нейросенсорной тугоухости – 95,5 дБА ($P = 0,05$).

2. Комплексное клинико-функциональное обследование больных профессиональной нейросенсорной тугоухостью не выявило ассоциаций уровней атерогенных фракций липидного спектра и сосудистых нарушений (артериальная гипертензия, атеросклероз сосудов) со сроками развития заболевания.

3. Генетическими маркерами, ассоциированными с ранними сроками развития профессиональной нейросенсорной тугоухости, являются: 1) носительство генотипа CC C677T гена *MTHFR*, 2) носительство аллеля E4 и генотипов с этим аллелем. Среди носителей генотипа CC ВНП C677T гена *MTHFR* также в 4,3 раза чаще встречалась артериальная гипертензия.

4. С поздними сроками развития профессиональной нейросенсорной тугоухости ассоциированы: 1) гетерозиготное носительство генотипа СТ ВНП C677T гена *MTHFR*, 2) отсутствие аллеля E4 гена *APOE* и генотипов с этим аллелем, делеция *GSTT1* при нормальном гене *GSTM1*. Двойная делеция *GSTT1/GSTM1* ассоциирована с отсутствием заболевания у рабочих шумоопасных профессий (низкий риск развития).

5. На основании выявленных гигиенических и клинико-генетических маркеров ранних и поздних сроков развития профессиональной нейросенсорной тугоухости разработан алгоритм рационального профотбора, формирования групп риска и профилактики заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для рационального профотбора в шумоопасные профессии и формирования групп риска развития профессиональной нейросенсорной тугоухости в комплекс обследования рекомендуется включать молекулярно-генетическое тестирование делеционного полиморфизма в генах *GSTM1* и *GSTT1*.

2. Для оценки риска раннего развития профессиональной нейросенсорной тугоухости рекомендовано обследование, включающее комплекс биомаркеров: C677T гена *MTHFR*, e2/e3/e4 кодирующей части гена *APOE* с целью разработки дифференцированных подходов к профилактике заболевания.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АПФД	аэрозоли преимущественно фиброгенного действия
БЦА	брахиоцефальные артерии
В-ЛП	бета липопротеиды
ВНП	вариант нуклеотидной последовательности
ВОЗ	Всемирной организации здравоохранения
ВП	воздушная проводимость
ВСА	внутренняя сонная артерия
ВСПС	временное повышение порогов слуха
ГМ	головной мозг
ГОК	горно-обоганительный комбинат
ГОСТ	государственный стандарт
ГРОЗ	горнорабочий очистного забоя
Гц	герц
дБА	децибел, А (частотная характеристика)
деПа	декапаскалей
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЕС	Европейский союз
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИБС	ишемическая болезнь сердца
Ипз	индивидуальный интегральный показатель здоровья
КА	коэффициент асимметрии
КВО	коэффициент венозного оттока
кГц	килогерц
КИМ	комплекс интима-медиа
КП	костная проводимость
Кр	категория риска
Кт	категория тяжести

ЛПВП	липопротеины высокой плотности
ЛПНП	липопротеины низкой плотности
МКБ-10	международная классификация болезней 10-го пересмотра
МОТ	Международная организация труда
МРТ	магнитно-резонансная томография
<i>MTHFR</i>	метилентетрагидрофолатредуктаза
МУК	методические указания
ОСА	общая сонная артерия
ПА	позвоночная артерия
ПДК	предельно допустимая концентрация
ПДУ	предельно допустимый уровень
ПЗ	профессиональное заболевание
ПНСТ	профессиональная нейросенсорная тугоухость
ПРЗ	профессиональный риск здоровью
ПСПС	постоянное повышение порогов слуха
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РИ	реографический систолический индекс
РК	реографическая кривая
РНК	рибонуклеиновая кислота
РФ	Российская Федерация
РЭГ	реоэнцефалография
СанПиН	санитарно-эпидемиологические правила и нормы
СЗ	сопутствующие заболевания
СИЗ	средства индивидуальной защиты
ТГ	триглицериды
УЗИ	ультразвуковое исследование
УТ	условия труда
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ЭКГ	электрокардиография

<i>APE1</i>	апуриновая/апиримидиновая эндонуклеаза
<i>APOE</i> (e2, e3, e4)	аполипопротеин Е и его изоформы
<i>ATP2B2</i>	кальций-транспортирующая АТФаза 2 плазматической мембраны
C677T	генетический маркер с заменой основания цитозина (С) на тимин (Т) в положении 677
<i>CAT</i>	каталаза
<i>Cdh23</i>	ген надсемейства кадгерин-23 (кодирующих кальций-зависимые гликопротеины межклеточной адгезии)
<i>Cu/Zn SOD1</i>	мутации в супероксиддисмутазе 1
<i>GJB2</i>	белок щелевого соединения, бета-2 (коннексин 26)
<i>GPX1</i>	глутатионпероксидаза 1
<i>GSR</i>	глутатионредуктаза
<i>GST</i>	глутатион-S-трансфераза
<i>GSTM1</i>	глутатион S-трансферазы мю-1
<i>GSTT1</i>	глутатион S-трансфераза тета-1
<i>hOGG1</i>	8-оксогуанин-ДНК-гликозилаза
<i>HSP70-1, HSP70-2</i>	гены кодирующие белки теплового шока
ISO	Международная организация по стандартизации
ISSA	предупреждение профессиональных рисков
<i>MYH14</i>	Миозин-14
OSHA	управление охраной труда
<i>PCDH15</i>	протокадгерин-15
<i>PON2</i>	параоксоназа-2
<i>SOD2</i>	супероксиддисмутаза-2
TORCH	токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирусная инфекция, герпес

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авиационный внутрикабинный шум как фактор риска развития профессиональной тугоухости / М. Ф. Вильк, В. Б. Панкова, В. Д. Глуховский, В. А. Капцов // Медицина экстремальных ситуаций. – 2018. – Т. 20, № 3. – С. 340–346.
2. Аденинская, Е. Е. Научное обоснование и разработка модели медицинского наблюдения за работниками, занятыми в условиях воздействия шума: дис. ... канд. мед. наук: 14.02.04 – медицина труда / Аденинская Елена Евгеньевна. – Москва, 2013. – 153 с.
3. Аденинская, Е. Е. Проблемы диагностики и факторы формирования нарушений слуха у членов летных экипажей гражданской авиации / Е. Е. Аденинская, Н. И. Симонова, А. С. Мачалов // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – № 6. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/problemny-diagnostikii-factory-formirovaniya-narusheniy-sluhau-chlenov-letnyh-ekipazhey-grazhdanskoy-aviatsii> (дата обращения: 25.12.2024).
4. Актуализация методики оценки акустической нагрузки членов летных экипажей в кабинах воздушных судов гражданской авиации / И. В. Бухтияров, М. Ф. Вильк, В. Д. Глуховский [др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2020. – Т. 60, № 2. – С. 100–116. DOI: <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-2-100-116>.
5. Актуальные проблемы экспертизы профессиональной нейросенсорной тугоухости у пилотов гражданской авиации / И. В. Бухтияров, В. Б. Панкова, И. Н. Федина [др.] // Медицина экстремальных ситуаций. – 2022. – № 3. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnye-problemy-ekspertizy-professionalnoy-neyrosensornoy-tugouhosti-u-pilotov-grazhdanskoy-aviatsii> (дата обращения: 25.12.2024).
6. Акустическая безопасность профессиональной деятельности летного состава государственной авиации / В. Н. Зинкин, Ю. А. Кукушкин,

А. В. Богомолов [и др.] // Человеческий фактор в сложных технических системах и средах (Эрго-2018) : труды 3-й Международной научно-практической конференции. – Тверь, 2018. – С. 346–354.

7. Анализ условий труда и гигиеническая оценка риска развития профессиональной нейросенсорной тугоухости / И. С. Фунтикова, Е. Л. Смирнова, Е. Л. Потеряева, А. С. Базуева // Медицина труда и экология человека. – 2023. – № 4. – С. 22–38. – DOI: 10.24412/2411-3794-2023-10402.

8. Анохин, Н. Н. Молекулярно-генетические маркеры в развитии бронхолегочной патологии у работников асбестовых производств: дис. ... канд. биол. наук: 3.3.1 / Анохин Николай Николаевич. – Москва, 2022. – 156 с.

9. Белокрылова, Е. Л. Методика оценки профессионального риска здоровью работающих в шуме / Е. Л. Белокрылова // Дальневосточная весна-2020 : материалы 18-й Международной научно-практической конференции по проблемам экологии и безопасности. – Т. 9, № 3. – Пермь : ФГБОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», 2020. – С. 16–22.

10. Благинина, Т. Ф. Нейросенсорная тугоухость — предиктор эндотелиальной дисфункции некоторых неинфекционных заболеваний у работающих (обзор междисциплинарных исследований) / Т. Ф. Благинина, Т. В. Болотнова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2020. – Т. 27, № 2. – С. 113–126. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-113-126>

11. Бородин, П. Е. От молекулярной биологии к молекулярной и персонифицированной медицине – медицине XXI века / П. Е. Бородин, Е. А. Бородин, В. В. Войцеховский // Амурский медицинский журнал. – 2017. – № 1 (17). – С. 69–73.

12. Бухтияров, И. В. Современное состояние и основные направления сохранения и укрепления здоровья работающего населения России / И. В. Бухтияров // Мед. труда и пром. экол. – 2019. – Т. 59, № 9. – С. 527–532. DOI: <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-9-527-532>.

13. Бухтияров, И. В. Средства индивидуальной защиты органа слуха и их

место в системе профилактики потерь слуха от шума / И. В. Бухтияров, Н. Н. Курьеров // В кн.: Профессиональные заболевания ЛОР-органов Гл. X (10.2). / под ред. И. В. Бухтиярова, Н. А. Дайхеса. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – С. 521–530.

14. Васильева, И. Н. Низкочастотный шум как вредный фактор, повышающий частоту хромосомных aberrаций и усиливающий клеточную гибель / И. Н. Васильева, В. Г. Беспалов, В. Н. Зинкин // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 3. – С. 22–26.

15. Вильк, М. Ф. Профессиональная тугоухость — социально значимая проблема / М. Ф. Вильк, В. Б. Панкова, И. Н. Федина // Здравоохранение Российской Федерации. – 2019. – Т. 63, № 5. – С. 258–263. – DOI: <https://doi.org/10.18821/0044-197X-2019-63-5-258-263>.

16. Влияние производственного шума на слух: систематический обзор зарубежной литературы / Н. Н. Мазитова, Е. Е. Аденинская, В. Б. Панкова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 2. – С. 48–53.

17. Влияние производственных и поведенческих факторов риска на нарушение состояния здоровья у работников локомотивных бригад / Е. А. Жидкова, Е. М. Гутор, М. Ф. Вильк [др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2020. – Т. 60, № 10. – С. 694–700. DOI: 10.31089/1026-9428-2020-60-10-694-700.

18. Геворгян, Л. Р. Условия труда и профессиональная заболеваемость летного состава гражданской авиации / Л. Р. Геворгян, А. В. Михайлова // International scientific review. – 2018. – № 1 (40). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/usloviya-truda-i-professionalnaya-zabolevaemost-letnogo-sostava-grazhdanskoj-aviatsii> (дата обращения: 25.12.2024).

19. Генетические аспекты профессиональной нейросенсорной тугоухости / В. В. Красицкая, Е. Е. Башмакова, К. Г. Добрецов [др.] // Вестник оториноларингологии. – 2017. – Т. 82, № 5. – С. 71–76.

20. ГОСТ 17187-2010. Межгосударственный стандарт. Шумомеры. Часть 1. Технические требования. – М. : Издательство стандартов, 2010. – 28 с.

21. ГОСТ 20296-2014. Самолеты и вертолеты гражданской авиации. Допустимые уровни шума в салонах и кабинах экипажа и методы измерения шума / Введен в действие с 01.01.2016. – М. : Стандартиформ, 2014. – 19 с.
22. ГОСТ Р ИСО 1999-2017. Национальный стандарт Российской Федерации. Акустика. Оценка потери слуха вследствие воздействия шума. – Введ. 2017-06-01. – М. : Стандартиформ, 2017. – 34 с.
23. ГОСТ Р ИСО 31000-2019. Менеджмент риска. Принципы и руководство / Утвержден и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 июня 2019 г. № 324-ст. – Введен в действие с 01.03.2020. – М. : Стандартиформ, 2019. – 24 с.
24. Гурьев, А. В. Производственные и медицинские аспекты профессиональной заболеваемости мужчин нейросенсорной тугоухостью / А. В. Гурьев, А. Р. Туков, И. В. Александрова // Уральский медицинский журнал. – 2022. – Т. 21, № 6. – С. 102–109. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-102-109>.
25. Дайхес, Н. А. Аудиологическая характеристика потери слуха, вызванной шумом / Н. А. Дайхес, Е. Е. Аденинская, А. С. Мачалов // Российская оториноларингология. – 2018. – № 5 (96). – С. 109–114. – DOI: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-5-109-114>.
26. Денисов, Э. И. Шум на рабочем месте: ПДУ, оценка риска и прогнозирование потери слуха / Э. И. Денисов // Анализ риска здоровью. – 2018. – № 3. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/shum-na-rabochem-meste-pdu-otsenka-riska-i-prognozirovanie-poteri-sluha> (дата обращения: 25.12.2024).
27. Информационная система мониторинга экологической безопасности по акустическому фактору / А. В. Богомолов, С. П. Драган, В. Н. Зинкин, М. Д. Алёхин // Международная конференция по мягким вычислениям и измерениям. – 2019. – Т. 1. – С. 313–316.
28. К вопросу о генетической предрасположенности к развитию хронической нейросенсорной тугоухости / Е. Е. Башмакова, В. В. Красицкая, А. Д. Юшкова [др.] // Вестник оториноларингологии. – 2021. – Т. 86, № 1. – С. 15–

19.

29. К вопросу учёта новых факторов в патогенезе профессиональной потери слуха (на примере работников транспорта) / В. Б. Панкова, М. Ф. Вильк, Е. В. Зибарев, И. Н. Федина // Медицина труда и промышленная экология. – 2022. – Т. 62, № 8. – С. 488–500. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-8-488-500>

30. Каминский, К. П. Профессиональные риски в системе обязательного социального страхования: автореф. дис. ... канд. экон. наук: 08.00.05 / Каминский Кирилл Павлович; Науч.-исслед. ин-т труда и соц. страхования. – Москва, 2010. – 24 с. – URL: https://diss.rsl.ru/datadocs/doc_291ta.pdf (дата обращения: 25.12.2024).

31. Комплексная оценка результатов реабилитации пациентов старшей возрастной группы с хронической сенсоневральной тугоухостью / Н. А. Дайхес, Т. Ю. Владимирова, С. В. Булгакова [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2021. – Т. 17, № 4. – С. 691–696.

32. Конвенция № 161 Международной организации труда «О службах гигиены труда» (заключена в г. Женеве 26 июня 1985 г.). – URL: <https://www.ilo.org> (дата обращения: 25.12.2024)

33. Конвенция МОТ № 148 (1977 г.). О защите работников от профессионального риска, вызываемого загрязнением воздуха, шумом и вибрацией на рабочих местах // Ратифицирована указом Президиума Верховного Совета СССР от 29 марта 1988 г. № 8694-XI. – Дата принятия: 20.06.1977. – Международная организация труда.

34. Концепция индивидуального риска в формировании и особенностях течения вибрационной болезни / Е. Л. Смирнова, Е. Л. Потеряева, В. Н. Максимов, И. А. Несина // Медицина в Кузбассе. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 35–41.

35. Концепция оценки профессиональных рисков в профилактической медицине и вопросы каузации / С. А. Бабанов, Л. А. Стрижаков, Д. С. Будащ, А. Г. Байкова // Профилактическая медицина. – 2019. – Т. 22, № 1. – С. 98–104.

36. Косяков, С. Я. Этиопатогенетические аспекты идиопатической нейросенсорной тугоухости / С. Я. Косяков, А. И. Кирдеева // Вестник оториноларингологии. – 2017. – Т. 82, № 2. – С. 95–101.

37. Крийт, В. Е. Молекулярно-генетические критерии устойчивости организма к профессионально обусловленному воздействию токсичных продуктов горения: дис. ... д-ра биол. наук: 3.3.4 / Крийт Владимир Евгеньевич. – Санкт-Петербург, 2022. – 262 с.

38. Лукьянов, Г. И. Риск как феномен социальной реальности: автореф. дис. ... д-ра филос. наук: 09.00.11 / Лукьянов Геннадий Иванович; Северо-Кавказский государственный технический университет. – Ставрополь, 2006. – 57 с.

39. Маниатис, Т. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование / Т. Маниатис, Э. Фрич, Дж. Сэмбрук. – М. : Мир, 1984. – С. 357.

40. Махонина, Ю. Л. Шум как вредный производственный фактор // Современные тенденции в науке, технике, образовании: сборник научных трудов по материалам X Международной научно-практической конференции / Ю. Л. Махонина, К. В. Неврова. – Смоленск : Международный научно-информационный центр «Наукосфера», 2020. – С. 70–74.

41. Мелентьев, А. В. Влияние шума и вибрации на нервную регуляцию сердца / А. В. Мелентьев, П. В. Серебряков, А. В. Жеглова // Медицина труда и промышленная экология. – 2018. – № 9. – С. 19–23. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-9-19-23>

42. Методические подходы к оценке профессионального риска здоровью, обусловленного воздействием шума на уровне 80–85 дБА / П. З. Шур, Н. В. Зайцева, В. А. Фокин, С. В. Редько // Гигиена и санитария. – 2020. – Т. 99, № 8. – С. 866–870. DOI: 10.47470/0016-9900-2020-99-8-866-870.

43. Методы оценки профессионального риска и их информационное обеспечение / И. В. Бухтияров, А. Ф. Бобров, Э. И. Денисов [и др.] // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 12. – С. 1327–1330. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2019-98-12-1327-1330>

44. Механизмы формирования шума на рабочих местах авиационных специалистов воздушных судов государственной авиации / В. В. Харитонов, В. Н. Зинкин, С. П. Драган, Н. И. Скуратовский // Проблемы безопасности

полетов. – 2018. – № 10. – С. 1–17.

45. Министерство труда и социальной защиты Российской Федерации. Приказ от 28 декабря 2021 г. № 926 «Об утверждении Рекомендаций по выбору методов оценки уровней профессиональных рисков и по снижению уровней таких рисков». – Официальный интернет-портал правовой информации. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202112300072> (дата обращения: 25.12.2024).

46. Михайлуц, А. П. Влияние класса условий труда на стаж работников при возникновении профессиональных заболеваний в Кемеровской области / А. П. Михайлуц, Т. А. Сувидова // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – Т. 2, № 1. – С. 59–64.

47. МУК 4.3.2231-07. Методические указания. 4.3. Методы контроля. Физические факторы. Оценка акустической нагрузки в кабинах экипажей воздушных судов при составлении санитарно-гигиенической характеристики условий труда летного состава гражданской авиации / Утверждено Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 08 августа 2007 г. – М. : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2007. – 35 с.

48. Нарушение слуха членов летных экипажей воздушных судов гражданской авиации, подвергающихся воздействию производственного шума: учебное пособие Утверждено Учебно-методическим советом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 27 марта 2017 г. / В. Б. Панкова, О. В. Гутникова, В. А. Вавилова [и др.] – М. : ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2017. – 94 с.

49. Некоторые подходы и критерии оценки риска развития профессиональных заболеваний / Е. М. Гутор, Е. А. Жидкова, К. Г. Гуревич [и др.] // Мед. труда и пром. экол. – 2023. – Т. 63, № 2. – С. 94–101. DOI: 10.31089/1026-9428-2023-63-2-94-101. URL: <https://elibrary.ru/xwqzct> (дата обращения: 02.01.2025).

50. Новикова, А. В. Напряженность труда как фактор риска развития синдрома эмоционального выгорания и тревожно-депрессивных расстройств в

различных профессиональных группах (обзор литературы) / А. В. Новикова, В. А. Широков, А. М. Егорова // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. – 2022. – № 10. – С. 67–74. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-10-67-74>

51. Новые критерии профотбора и профпригодности по слуху для работы в условиях воздействия производственных вредностей / В. Б. Панкова, М. Ф. Вильк, И. Н. Федина [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2022. – Т. 87, № 3. – С. 57–62.

52. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. – М. : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. – 364 с.

53. Особенности иммунной регуляции и генетического полиморфизма у работающих на химическом производстве галогенорганических соединений / К. Г. Старкова, О. В. Долгих, А. В. Кривцов [др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 11. – С. 49–53.

54. Оценка влияния сердечно-сосудистой патологии на сроки формирования профессиональной нейросенсорной тугоухости / И. С. Фунтикова, Е. Л. Смирнова, Е. Л. Потеряева, И. А. Несина // Атеросклероз. – 2023. – Т. 19, № 3. – С. 252–254. DOI: 10.52727/2078-256X-2023-19-3-252-254.

55. Оценка профессионального априорного риска для здоровья на рабочем месте / А. В. Мельцер, И. Ш. Якубова, Н. В. Ерастова, А. И. Кропот // Гигиена и санитария. – 2022. – Т. 101, № 10. – С. 1195–1199. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-10-1195-1199>.

56. Оценка профессионального риска, связанного с воздействием шума, у работников модернизируемых участков металлургического предприятия / Е. Л. Базарова, А. А. Федорук, Н. А. Рослая [др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 59, № 3. – С. 142–148. – DOI: <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-3-142-148>.

57. Оценка риска для здоровья работающих в условиях шума, превышающего предельно-допустимые уровни / Н. А. Мулдашева,

Л. К. Каримова, Э. Р. Шайхлисламова [и др.] // Медицина труда и экология человека. – 2022. – № 1. – С. 193–205.

58. Панкова, В. Б. Критерии связи нарушений слуха с профессией и критерии профпригодности по слуху у авиационного персонала гражданской авиации / В. Б. Панкова // Вестник оториноларингологии. – 2017. – Т. 82, № 2. – С. 11–15.

59. Панкова, В. Б. Новые решения проблемы тугоухости членов летных экипажей гражданской авиации / В. Б. Панкова, М. Ф. Вильк, В. Д. Глуховский // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. – 2019. – № 1. – С. 34–37.

60. Панкова, В. Б. Потеря слуха от воздействия шума – актуальная проблема профпатологии / В. Б. Панкова, М. Ф. Вильк, Н. А. Дайхес // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – № 12. – С. 12–17.

61. Панкова, В. Б. Профессиональная тугоухость: руководство для врачей / В. Б. Панкова. – М. : Издательство медицинской литературы, 2022. – 250 с.

62. Панкова, В. Б. Профессиональные заболевания ЛОР органов / В. Б. Панкова, И. Н. Федина / под ред. чл. корр. РАН И. В. Бухтиярова и чл.-корр. РАН Н. А. Дайхеса. – М. : ГЭОТАР-Медиа. 2021. – 457 с.

63. Панкова, В. Б. Профессиональный риск нарушений слуха на фоне сердечно-сосудистой патологии у работников «шумовых» производств / В. Б. Панкова, Е. А. Преображенская, И. Н. Федина // Вестник оториноларингологии. – 2016. – Т. 81, № 5. – С. 45–49.

64. Петрина, Н. Е. Описание редкого случая наследственной тугоухости с X-сцепленным рецессивным типом наследования, ассоциированной с геном ROU3F4 / Н. Е. Петрина, А. В. Марахонов, Р. А. Зинченко // Вестник оториноларингологии. – 2020. – Т. 85, № 4. – С. 65–69.

65. Полиморфизм гена аполипопротеина Е и атеросклероз / М. И. Воевода, Е. В. Шахтшнейдер, В. Н. Максимов [и др.] // Атеросклероз. – 2008. – Т. 4, № 1. – С. 11–26.

66. Полиморфизм гена ApoE: влияние аллеля ApoE4 на системное воспаление и его роль в патогенезе болезни Альцгеймера / И. К. Малашенкова,

С. А. Крынский, М. В. Мамошина, Н. А. Дидковский // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20, № 3. – С. 303–312.

67. Постановление Правительства Российской Федерации от 5 июля 2022 г. № 1206. О порядке расследования и учета случаев профессиональных заболеваний работников. – Опубликовано на Официальном интернет-портале правовой информации 7 июля 2022 г. – <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202207070002>(дата обращения: 25.12.2024).

68. Потеря слуха, вызванная шумом. МКБ 10: H83.3, Z57.0. Клинические рекомендации КР609. 2024. Ассоциация врачей и специалистов медицины труда. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. Национальная медицинская ассоциация сурдологов. – 83 с. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/609_2.

69. Пошаговый алгоритм диагностики, экспертизы и оценки профпригодности при потере слуха от воздействия шума / В. Б. Панкова, И. Н. Федина, П. В. Серебряков [и др.] // Наука и инновации в медицине. – 2020. – Т. 5, № 1. – С. 58–61. doi:10.35693/2500-1388-2020-5-1-58-61.

70. Пошаговый алгоритм диагностики, экспертизы и оценки профпригодности при потере слуха от воздействия шума / В. Б. Панкова, И. Н. Федина, П. В. Серебряков [и др.] // Наука и инновации в медицине. – 2020. – Т. 5, № 1. – С. 58–61. doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-1-58-61.

71. Преображенская, Е. А. Вероятностный и фактический риск профессиональной нейросенсорной тугоухости у работников «шумовых» производств / Е. А. Преображенская, А. В. Сухова, Е. Н. Крючкова // Гигиена и санитария. – 2021. – Т. 100, № 9. – С. 947–952. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-9-947-952>

72. Преображенская, Е. А. Вероятностный и фактический риск профессиональной нейросенсорной тугоухости у работников «шумовых» производств / Е. А. Преображенская, А. В. Сухова, Е. Н. Крючкова // Гигиена и

санитария. – 2021. – Т. 100, № 9. – С. 947–952. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-9-947-952>

73. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13 ноября 2012 г. №911н. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи при острых и хронических профессиональных заболеваниях (в редакции от 21 февраля 2020 г.). – М. : Минздрав РФ, 2012. – URL: <https://base.garant.ru/70290544/> (дата обращения: 25.12.2024).

74. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 мая 2001 г. № 176. О совершенствовании системы расследования и учета профессиональных заболеваний в Российской Федерации (в редакции от 15 августа 2011 г.). – Российская газета. – 2001. – № 153–154. – URL: <https://base.garant.ru/4177627/> (дата обращения: 25.12.2024).

75. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 января 2021 г. № 29н «Об утверждении Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников и медицинских осмотров при поступлении на работу и в период работы, связанной с воздействием вредных и (или) опасных производственных факторов». – М. : Минздрав России, 2021. – Введен в действие с 01.04.2021. – [С изменениями от 01.02.2022 № 44н].

76. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 января 2019 г. № 36н «Об утверждении Порядка проведения экспертизы связи заболевания с профессией и формы медицинского заключения о наличии или об отсутствии профессионального заболевания» / Утвержден Минздравом России. – Введен в действие с 31.10.2020. – [С изменениями от 28.09.2020 № 1034н]. – URL: <https://base.garant.ru/72200444> (дата обращения: 25.12.2024)

77. Принципы диагностики потери слуха, вызванной шумом, в современной России / Е. Е. Аденинская, Н. И. Симонова, Н. Н. Мазитова, И. В. Низяева // Вестник современной клинической медицины. – 2017. – С.

78. Проблемы экспертизы трудоспособности больных со снижением слуха / И. В. Бойко, Т. Г. Шиманская, О. Н. Андреевко [и др.] // Гигиена и санитария. –

2017. – Т. 96, № 7. – С. 641–646. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2017-96-7-641-646>

79. Прогноз научно-технологического развития Российской Федерации на период до 2030 года. Утвержден Председателем Правительства Российской Федерации 3 января 2014 года. URL: <https://prognoz2030.hse.ru> (дата обращения: 02.01.2025).

80. Производственный шум как фактор профессионального риска на предприятиях нефтехимической отрасли / А. Д. Волгарева, Л. К. Каримова, Л. Н. Маврина [и др.] // Анализ риска здоровью. – 2017. – № 1. – С. 116–24

81. Профессиональная нейросенсорная тугоухость / С. А. Бабанов, В. С. Лотков, Н. В. Вакурова [др.]. – Москва : Вузовский учебник, 2022. – 98 с.

82. Профилактика риска развития профессиональных, производственно-зависимых заболеваний и производственного травматизма у работников транспорта / М. Ф. Вильк, В. Б. Панкова, И. Н. Федина, Л. Л. Волохов // Russian Journal of Rehabilitation Medicine. – 2020. – № 1. – С. 19–25.

83. Р 2.2.1766-03. Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки / Утверждено Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 05.03.2003. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2003. – 60 с.

84. Разработка комплекса приоритетных мер по интеграции инструментов оценки условий труда для формирования уровней профессиональных рисков / И. В. Бухтияров, Л. П. Кузьмина, Н. П. Головкова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2022. – Т. 62, № 9. – С. 558–565. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-9-558-565>

85. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2012 года № 2580-р «Об утверждении Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года». Доступ из справ.-правовой системы «Гарант». URL: <https://government.ru/docs/all/85877> (дата обращения: 02.01.2025).

86. Результаты научно-исследовательских работ по оценке рисков здоровью работников при производственном воздействии физических факторов / А. Б. Бакиров, Э. Р. Шайхлисламова, А. Д. Волгарева [др.] // Медицина труда и экология человека. – 2021. – № 3 (27). – С. 7–13.

87. Роль молекулярно-биологических особенностей организма в развитии профессиональной нейросенсорной тугоухости / И. С. Фунтикова, Е. Л. Смирнова, Е. Л. Потеряева, В. Н. Максимов // Медицина труда и промышленная экология. – 2022. – № 5. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-molekulyarno-biologicheskikh-osobennostey-organizma-v-razviti-professionalnoy-neyrosensorno-tugouhosti> (дата обращения: 27.12.2024).

88. Руководство по авиационной медицине / Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию, Гос. образовательное учреждение доп. проф. образования, Российская мед. акад. последипломного образования; под ред. Н. А. Разсолова. – Изд. 3-е, перераб. и доп. – Москва : Экон-Информ, 2006. — 592 с.: ил., табл.; 22 см. – ISBN 5-9506-0234-X.

89. Руководство Р 2.2.2006-05. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда / Утверждено и введено в действие Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 29 июля 2005 года. – Введено в действие с 01.11.2005. – М. : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2005. – 142 с.

90. Санитарные правила СП 2.5.3650-20. Санитарно-эпидемиологические требования к отдельным видам транспорта и объектам транспортной инфраструктуры / Утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 27 октября 2020 г. № 32. – Введены в действие с 01.01.2021. – М. : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2020. – 85 с.

91. СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания» (письмо Росаккредитации от 4 марта 2021 г. N 4513/03-МЗ.

92. Смирнова, Е. Л. Гигиенические аспекты формирования профессиональной нейросенсорной тугоухости / Е. Л. Смирнова, И. С. Фунтикова, Е. Л. Потеряева // Актуальные вопросы гигиены в условиях современных вызовов : сборник статей Всероссийской научно-практической конференции, Новосибирск, 20-21 апреля 2023 года. – Омск : Изд-во ОмГА, 2023. – С. 293–297.

93. Смирнова, Е. Л. Обоснование роли клинико-биохимических и молекулярно-генетических маркеров в прогнозировании характера течения профессиональных заболеваний в послеконтактном периоде: дис. ... канд. мед. наук: 14.02.04 / Смирнова Елена Леонидовна. – Москва, 2017. – 150 с.

94. Смит, К. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК / К. Смит, С. Калко, Ч. Кантор // Анализ генома. Под ред. К. Дейвиса, пер. с англ. – М. : Мир. – 1990. – С. 58-94.

95. Совершенствование критериев потери слуха от шума и оценка профессионального риска / И. В. Бухтияров, Э. И. Денисов, Н. Н. Курьеров [др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2018. – № 4. – С. 1–9. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-4-1-9>

96. Спирин, В. Ф. К некоторым проблемам хронического воздействия производственного шума на организм работающих (обзор литературы) / В. Ф. Спирин, А. М. Старшов // Анализ риска здоровью. – 2021 – № 1 – С. 186–196. doi: 10.21668/health.risk/2021.1.19.

97. Способ прогнозирования развития инсульта у мужчин, работающих в условиях воздействия локальной вибрации / Е. Л. Потеряева, М. В. Яшникова, Б. М. Доронин, [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2022. – № 3. – С. 159–168.

98. Сухова, А. В. Особенности профессиональной потери слуха при комбинированном воздействии шума и вибрации / А. В. Сухова, Е. А. Преображенская // Здравоохранение Российской Федерации. – 2023. – Т. 67, № 6. – С. 570–576. DOI: 10.47470/0044-197X-2023-67-6-570-576. EDN: gscxplv.

99. Трудовой кодекс Российской Федерации: [федер. закон от 30.12.2001 № 197-ФЗ: в ред. от 04.08.2023, с изм. от 24.10.2023] // Собр. законодательства

Рос. Федерации. – 2002. – № 1 (ч. 1). – Ст. 3. – С изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2023.

100. Указ Президента Российской Федерации от 1 декабря 2016 г. № 642 «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации» (в ред. от 15.03.2021). – Собрание законодательства Российской Федерации. – 2016. – № 49. – Ст. 6887.

101. Федеральный закон от 30 марта 1999 г. № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» (в ред. от 03.08.2018, с изм. и доп., вступ. в силу с 21.10.2018). – Собрание законодательства Российской Федерации. – 1999. – № 14. – Ст. 1650.

102. Федина, И. Н. Особенности снижения слуха, вызванного шумом, в современных условиях / И. Н. Федина, Е. А. Преображенская // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 9. – С. 200–200

103. Федотова, И. В. Методические основы оценки профессионального риска: учебное пособие / И. В. Федотова, Е. Ф. Черникова, М. М. Некрасова. – Нижний Новгород : Изд-во «МедиаЛь», 2022. – 224 с. ISBN 978-5-6046124-8-4.

104. Функциональная активность головного мозга в зависимости от степени выраженности профессиональной нейросенсорной тугоухости. / О. И. Шевченко, О. Л. Лахман, Д. В. Русанова, И. В. Тихонова // Вестник оториноларингологии. – 2020. – Т. 85, № 5. – С. 33–39.

105. Фунтикова, И. С. Клинико-функциональная характеристика больных с ранними и поздними сроками развития профессиональной нейросенсорной тугоухости / И. С. Фунтикова, Е. Л. Смирнова, Е. Л. Потеряева // Медицина в Кузбассе. – 2023. – № 2. – С. 65–71.

106. Фунтикова, И. С. Современные представления о патогенезе профессиональной нейросенсорной тугоухости / И. С. Фунтикова, Е. Л. Смирнова, Е. Л. Потеряева // Сиб. мед. вестн. – 2020. – № 4. – С. 48–54.

107. Шляхто, Е. В. Научные основы персонализированной медицины: реалии и возможности / Е. В. Шляхто // Вестник Российской академии наук. –

2022. – Т. 92, № 12. – С. 1105–1118.

108. Экстраауральные эффекты при профессиональной тугоухости. / И. Н. Федина, Е. А. Преображенская, П. В. Серебряков, В. Б. Панкова // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 6. – С. 531–536. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-6-531-536>

109. A common *APOE* polymorphism is an independent risk factor for reduced glomerular filtration rate in the Spanish RENASTUR Cohort / E. Coto, J. Gómez, B. Tavira [et al.] // *Cardiorenal Medicine*. – 2013. – Vol. 3, N 2. – P. 113–119. doi: 10.1159/000351158

110. A Compendium of Genetic Modifiers of Mitochondrial Dysfunction Reveals Intra-organelle Buffering / T. L. To, A. M. Cuadros, H. Shah [et al.] // *Cell*. – 2019. – Vol. 179, N 5. – P. 1222–1238.e17. DOI: 10.1016/j.cell.2019.10.032

111. A functional Ser326Cys polymorphism in hOGG1 is associated with noise-induced hearing loss in a Chinese population / H. Shen, J. Cao, Z. Hong [et al.]. // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, N 3. – P. e89662. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089662>

112. Analysis of gene polymorphisms associated with K ion circulation in the inner ear of patients susceptible and resistant to noise-induced hearing loss / M. Pawelczyk, L. Van Laer, E. Fransen [et al.] // *Ann Hum Genet*. – 2009. – Vol. 73, N 4. – P. 411–421. doi: 10.1111/j.1469-1809.2009.00521.x

113. Analysis of Genetic Variations in *Connexin 26 (GJB2)* Gene among Nonsyndromic Hearing Impairment: Familial Study / S. Hegde, R. Hegde, S. S. Kulkarni [et al.] // *Glob Med Genet*. – 2022. – Vol. 9, N 2. – P. 152–158. doi: 10.1055/s-0042-1743257

114. Antioxidant status and hearing function in noise-exposed workers / P. M. Rabinowitz, J. Sr. Pierce Wise, B. Hur Mobo [et al.] // *Hear. Res*. – 2002. – Vol. 173, N 1–2. – P. 164–171. DOI: 10.1016/s0378-5955(02)00350-7

115. *APOE* gene variants in primary dyslipidemia / Y. A. Khalil, J. P. Rabès, C. Boileau, M. Varret // *Atherosclerosis*. – 2023. – Vol. 328. – P. 11–22. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.05.017

116. *APOE* ϵ 4 influences β -amyloid deposition in primary progressive aphasia

and speech apraxia / K. A. Josephs, J. R. Duffy, E. A. Strand [et al.] // *Alzheimer's and Dementia*. – 2014. – Vol. 10, N 6. – P. 630–636. doi: 10.1016/j.jalz.2014.03.004

117. APOE, MAPT, and SNCA genes and cognitive performance in Parkinson disease / I. F. Mata, J. B. Leverenz, D. Weintraub [et al.] // *JAMA Neurology*. – 2014. – Vol. 71, N 11. – P. 1405–1412. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1455

118. Apolipoprotein E gene polymorphism, alcohol use, and their interactions in combat-related posttraumatic stress disorder / T. Y. Kim, H. G. Chung, H. S. Shin [et al.] // *Depression and Anxiety*. – 2013. – Vol. 30, N 12. – P. 1194–1201. doi: 10.1002/da.22138

119. *Apolipoprotein E4* has extensive conformational heterogeneity in lipid-free and lipid-bound forms / M. D. Stuchell-Brereton, M. I. Zimmerman, J. J. Miller [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2023. – Vol. 120, N 7. – P. e2215371120. doi: 10.1073/pnas.2215371120

120. Association between single nucleotides polymorphism of catalase gene and susceptibility to noise-induced hearing loss in occupational population / T. Li, G. Chen, J. Jiao [et al.] // *Wei Sheng Yan Jiu*. – 2020. – Vol. 49, N 5. – P. 716–723. Chinese. doi: 10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2020.05.004

121. Association between the *methylenetetrahydrofolate reductase* gene C677T polymorphism and sudden sensorineural hearing loss: a meta-analysis / J. Shu, S. Yin, A. Z. Tan, M. He // *Eur Arch Otorhinolaryngol*. – 2015. – Vol. 272, N 9. – P. 2267–2274. DOI: 10.1007/s00405-014-3198-9

122. Association between variations in *CAT* and noise-induced hearing loss in two independent noise-exposed populations / A. Konings, L. Van Laer, M. Pawelczyk [et al.] // *Hum Mol Genet*. – 2007. – Vol. 1, N 16 (15). – P. 1872–83. doi: 10.1093/hmg/ddm135

123. Association of cadherin *CDH23* gene polymorphisms with noise induced hearing loss in Chinese workers / M. Yang, H. Tan, J. R. Zheng [et al.] // *Journal of Hygiene Research*. – 2006. – Vol. 35, N 1. – P. 19–22.

124. Association of GST gene polymorphism and noise-induced hearing loss: GST gene polymorphism and NIHL / Z. Loukzadeh, H. E. Sani, M. H. Sheikhha,

F. M. Ratki // AIMS Public Health. – 2019. – Vol. 6, N 4. – P. 546–553. doi: 10.3934/publichealth.2019.4.546

125. Association of heat shock protein 70-2 genotypes with hypertension among textile workers occupationally exposed to noise / M. M. Taha, N. M. Amer, S. Beshir, H. Mahdy-Abdallah // Environmental Science and Pollution Research International. – 2022. – Vol. 29, N 10. – P. 13998–14004. doi: 10.1007/s11356-021-16802-1

126. Association of *hsp70* polymorphisms with risk of noise-induced hearing loss in Chinese automobile workers / M. Yang, H. Tan, Q. Yang [et al.] // Cell Stress Chaperones. – 2006. – Vol. 11, N 3. – P. 233–239. doi: 10.1379/csc-192r.1

127. Association of the C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene with sudden sensorineural hearing loss / Y. Uchida, S. Sugiura, F. Ando [et al.] // Laryngoscope. – 2010. – Vol. 120, N 4. – P. 791–795. DOI: 10.1002/lary.20809

128. Associations of genetic variations in *EYA4*, *GRHL2* and *DFNA5* with noise-induced hearing loss in Chinese population: a case-control study / X. Zhang, Y. Liu, L. Zhang [et al.] // Environmental Health: A Global Access Science Source. – 2015. – Vol. 14, N 1. – P. 77. <https://doi.org/10.1186/s12940-015-0063-2>

129. Auditory metabolomics, an approach to identify acute molecular effects of noise trauma / L. Ji, H. J. Lee, G. Wan [et al.] // Sci Rep. – 2019. – Vol. 25, N 9 (1). – P. 9273. doi: 10.1038/s41598-019-45385-8

130. Axelsson, A. Is there a relationship between hypercholesterolaemia and noise-induced hearing loss? / A. Axelsson, F. Lindgren // Acta Otolaryngol. – 1985. – Vol. 100, N 5–6. – P. 379–386. doi: 10.3109/00016488509126561.

131. Basics of risk assessment. Labor protection is everyone's business. — European Labor Protection Agency; translated by order of the Ministry of Health and Social Development of Russia. – 2008. – 56 p. (In Russ.).

132. Bergstrom, B. Development of hearing loss during long-term exposure to occupational noise: a 20-year follow-up study / B. Bergstrom, B. Nystrom // Scand Audiol. – 1986. – Vol. 15, N 4. – P. 227–234. doi: 10.3109/01050398609042148.

133. Candidate gene association study for noise-induced hearing loss in two

independent noise-exposed populations / A. Konings, L. Van Laer, A. Wiktorek-Smagur [et al.] // *Annals of Human Genetics*. – 2009. – Vol. 73, N 2. – P. 215–224. doi.org/10.1111/j.1469-1809.2008.00499.x

134. Candidate gene association study for noise-induced hearing loss in two independent noise-exposed populations / A. Konings, L. Van Laer, A. Wiktorek-Smagur [et al.] // *Annals of Human Genetics*. – 2009. – Vol. 73, N 2. – P. 215–224. doi: 10.1111/j.1469-1809.2008.00499.x

135. Cardiovascular conditions, hearing difficulty and occupational noise exposure within U.S. industries and occupations / E. Kerns, E. A. Masterson, C.L. Themann, G. M. Calvert // *American Journal of Industrial Medicine*. – 2018. – Vol. 61. – P. 477–491. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajim.22833>

136. Carpal tunnel syndrome and Raynaud's phenomenon: a narrative review / R. Cooke, I. Lawson, S. Gillibrand, A. Cooke // *Occup Med (Lond)*. – 2022. – Vol. 72, N 3. – P. 170–176. doi: 10.1093/occmed/kqab158

137. Clifford, R. E. The Genomic Basis of Noise-induced Hearing Loss: A Literature Review Organized by Cellular Pathways / R. E. Clifford, M. Hoffer, R. Rogers // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. – 2016. – Vol. 37, N 8. – P. e309–e316. doi: 10.1097/MAO.0000000000001073

138. Common C677T polymorphism in the *methylenetetrahydrofolate reductase* gene increases the risk for deep vein thrombosis in patients with predisposition of thrombophilia / H. Fujimura, T. Kawasaki, T Sakata [et al.]. // *Thromb Res*. – 2000. – Vol., N 98 (1). – P. 1–8.

139. Correction: Association between polymorphisms of heat-shock protein 70 genes and noise-induced hearing loss: A meta-analysis / S. Lei, L. Huang, Y. Liu [et al.] // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15, N 11. – P. e0242648. doi: 10.1371/journal.pone.0242648. Erratum for: *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, N 11. – P. e0188539. doi: 10.1371/journal.pone.0188539.

140. Current allele distribution of the human longevity gene APOE in Europe can mainly be explained by ancient admixture / D. Kolbe, N. A. da Silva, J. Dose [et al.] // *Aging Cell*. – 2023. – Vol. 22, N 5. – P. e13819. doi: 10.1111/accel.13819

141. De novo and inherited loss-of-function variants of ATP2B2 are associated with rapidly progressive hearing impairment / J. J. Smits, J. Oostrik, A. J. Beynon [et al.] // Human Genetics. – 2019. – Vol. 138, N 1. – P. 61–72. doi: 10.1007/s00439-018-1965-1
142. Early Noise-Induced Hearing Loss Accelerates Presbycusis Altering Aging Processes in the Cochlea / A. R. Fetoni, A. Pisani, R. Rolesi [et al.] // Front Aging Neurosci. – 2022. – Vol. 14. – P. 803973. DOI: 10.3389/fnagi.2022.803973
143. Effect of *GRM7* polymorphisms on the development of noise-induced hearing loss in Chinese Han workers: a nested case-control study / P. Yu, J. Jiao, G. Chen [et al.] // BMC Medical Genetics. – 2018. – Vol. 19, N 1. – P. 4. doi: 10.1186/s12881-017-0515-3
144. Effect of Lipid Profile Parameters on Noise Induced Hearing Loss / H. Amiri, A. Bahrami-Ahmadi, M. H. Nassiri-Kashani [et al.] // Med. J. Islam. Repub. Iran. – 2023. – Vol. 37. – P. 88. doi: 10.47176/mjiri.37.88
145. Effectiveness of Kurtosis-Adjusted Cumulative Noise Exposure in Assessing Occupational Hearing Loss Associated With Complex Noise / J. Xin, Z. Shi, P. Qian [et al.]. // Ear Hear. – 2023. – Vol. 44, N 4. – P. 865–876. DOI: 10.1097/AUD.0000000000001327
146. Eisenberg, D. T. Worldwide allele frequencies of the human *apolipoprotein E* gene: climate, local adaptations, and evolutionary history / D. T. Eisenberg, C. W. Kuzawa, M. G. Hayes // Am J Phys Anthropol. – 2010. – Vol. 143, N 1. – 100–11. doi: 10.1002/ajpa.21298
147. Gene-gene interaction of *GJB2*, *SOD2*, and *CAT* on occupational noise-induced hearing loss in Chinese Han population / S. L. Wang, L. G. Yu, R. P. Liu, [et al.] // Biomed. Environ. Sci. – 2014. – Vol. 27, N 12. – P. 965–968. DOI: 10.3967/bes2014.131
148. Genetic etiology of non-syndromic hearing loss in Europe / I. Del Castillo, M. Morín, M. Domínguez-Ruiz, M. A. Moreno-Pelayo // Human Genetics. – 2022. – Vol. 141, N3–4. – P. 683–696. DOI: 10.1007/s00439-021-02425-6
149. Genetic Hearing Loss Overview / A. E. Shearer, M. S. Hildebrand,

A. M. Schaefer [et al.]. — Seattle (WA) : University of Washington, Seattle; 1993–2023. — 1999 Feb 14 [обновлено 2023 Sep 28].

150. Genetic Polymorphisms Associated with Hearing Threshold Shift in Subjects during First Encounter with Occupational Impulse Noise. / Y. Grondin, M. E. Bortoni, R. Sepulveda [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, N 6. – P. e0130827. doi: 10.1371/journal.pone.0130827

151. Genetic variants of *CDH23* associated with noise-induced hearing loss / T. J. Kowalski, M. Pawelczyk, E. Rajkowska [et al.] // Otol Neurotol. – 2014. – Vol. 35, N 2. – P. 358–365. doi: 10.1097/MAO.0b013e3182a00332

152. Genetic variation in *APE1* gene promoter is associated with noise-induced hearing loss in a Chinese population / H. Shen, J. Dou, L. Han [et al.] // International Archives of Occupational and Environmental Health. – 2016. – Vol. 89, N 4. – P. 621–628. <https://doi.org/10.1007/s00420-015-1100-8>

153. Genetic variation in *GSTM1* is associated with susceptibility to noise-induced hearing loss in a Chinese population / H. Shen, X. Huo, K. Liu [et al.] // Journal of Occupational and Environmental Medicine. – 2012. – Vol. 54, N 9. – P. 1157–1162. DOI: 10.1097/JOM.0b013e31825902ce

154. Genetic variations in protocadherin 15 and their interactions with noise exposure associated with noise-induced hearing loss in Chinese population / X. Zhang, Y. Liu, L. Zhang [et al.] // Environmental Research. – 2015. – Vol. 135. – P. 247–252. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.09.021>

155. Genome-wide association study identifies *nox3* as a critical gene for susceptibility to noise-induced hearing loss / J. Lavinsky, A. L. Crow, C. Pan [et al.] // PLoS Genet. – 2015. – Vol. 11, N 4. – Article e1005094. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005094

156. Global Distribution of Founder Variants Associated with Non-Syndromic Hearing Impairment / E. T. Aboagye, S. M. Adadey, E. Wonkam-Tingang [et al.] // Genes (Basel). – 2023. – Vol. 3, N 14 (2). – P. 399. DOI: 10.3390/genes14020399

157. Glutathione S-transferase M1 (*GSTM1*) polymorphism is associate with atopic dermatitis susceptibility in a Korean population / H. R. Cho, Y. K. Uhm,

H. J. Kim [et al.] // International Journal of Immunogenetics. – 2011. – Vol. 38, N 2. – P. 145–150.

158. Hearing difficulty and tinnitus among U.S. workers and non-workers in 2007 / E. A. Masterson, C. L. Themann, S. E. Luckhaupt [et al.] // American Journal of Industrial Medicine. – 2016. – Vol. 59, N 4. – P. 290–300. DOI: 10.1002/ajim.22565

159. Hearing impairment among noise-exposed workers / E. A. Masterson, P. T. Bushnell, C. L. Themann, T. C. Morata // United States, 2003–2012 // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 2016. – Vol. 65, N 15. – P. 389–94.

160. Hearing Loss and Oxidative Stress: A Comprehensive Review / A. Maniaci, L. La Via, J. R. Lechien [et al.] // Antioxidants (Basel). – 2024. – Vol. 13, N 7. – P. 842. doi: 10.3390/antiox13070842

161. Hearing Protector Attenuation and Noise Exposure Among Metal Manufacturing Workers / S. K. Sayler, P. M. Rabinowitz, D. Galusha [et al.] // Ear Hear. – 2019. – Vol. 40, N 3. – P. 680–689. doi: 10.1097/AUD.0000000000000650

162. Hemmativaghef, E. Exposure to lead, mercury, styrene, and toluene and hearing impairment: evaluation of dose-response relationships, regulations, and controls / E. Hemmativaghef // J Occup Environ Hyg. – 2020. – Vol. 17, N 11-12. – P. 574–597. doi: 10.1080/15459624.2020.1842428

163. Hertzano, R. Noise: Acoustic Trauma to the Inner Ear / R. Hertzano, E. L. Lipford, D. Depireux // Otolaryngologic Clinics of North America. – 2020. – Vol. 53, N 4. – P. 531–542. doi: 10.1016/j.otc.2020.03.008

164. Hixon, J. E. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. / J. E. Hixon, D. T. Vernier // J. of Lipid Research. – 1990. – V. 31. – P. 545–548.

165. Hyperlipidemia in noise-induced hearing loss / N. C. Chang, M. L. Yu, K. Y. Ho, C. K. Ho // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2007. – Vol. 137 (4). – 603–606. doi: 10.1016/j.otohns.2007.04.022

166. Identification of functional tag single nucleotide polymorphisms within the entire *CAT* gene and their clinical relevance in patients with noise-induced hearing loss / J. Yang, J. Zhang, X. Wang [et al.] // Int J Clin Exp Pathol. – 2015. – Vol. 1, N 8 (3). –

P. 2852–63.

167. Implication of noise exposure on hearing with emphasis to *hOGG1* and *GPx-1* polymorphisms and *HO-1* protein among textile workers / M. M. Taha, L. S. Ellaithy, N. S. Abd El-Aziz [et al.] // *Environmental Science and Pollution Research*. – 2024. – Vol. 31. – P. 6176–6185. <https://doi.org/10.1007/s11356-023-31590-6>

168. Influence of apolipoprotein E gene polymorphism on development of type 2 diabetes mellitus in Chinese Han population: a meta-analysis of 29 studies / Y. W. Yin, L. Qiao, Q. Q. Sun [et al.] // *Metabolism*. – 2014. – Vol. 63, N 4. – P. 532–541. doi: 10.1016/j.metabol.2013.12.008

169. ISO/R 1999:1971. Acoustics – Assessment of occupational noise exposure for hearing conservation purposes [Электронный ресурс]. – Международная организация по стандартизации. – URL: <https://www.iso.org/ru/standard/56849.html> (дата обращения: 25.12.2024).

170. Kletz, T. Reducing Risks, Protecting People—HSE's Decision Making Process / T. Kletz. – HSE Books, 2001. – 74 p. — ISBN 0-7176-2151-0. – Process Safety and Environmental Protection. – 2003. – Vol. 81. – P. 53–54. DOI: 10.1205/095758203762851994

171. Lee-Feldstein, A. Five-year follow-up study of hearing loss at several locations within a large automobile company / A. Lee-Feldstein // *Am J Ind Med*. – 1993. – Vol. 24, N 1. – P. 41–54. doi: 10.1002/ajim.4700240105.

172. Liberman, M. C. Hidden hearing loss: Primary neural degeneration in the noise-damaged and aging cochlea / M. C. Liberman // *Acoustical Science and Technology*. – 2020. – Vol. 41, N 1. – P. 59–62. – DOI: 10.1250/ast.41.59

173. Luko, S. Risk Assessment Techniques / S. Luko // *Quality Engineering*. – 2014. – Vol. 26. DOI: 10.1080/08982112.2014.875769

174. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms are associated with ischemic and hemorrhagic stroke: Dual effect of MTHFR polymorphisms C677T and A1298C / A. Sazci, E. Ergul, N. Tuncer [et al.]. // *Brain Research Bulletin*. – 2006. – Vol. 71, N 1–3. – P. 45–50. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2006.07.014

175. Middendorf, P. J. Surveillance of occupational noise exposures using OSHA's integrated management information system / P. J. Middendorf // *Am J Ind Med.* – 2004. – Vol. 6, N 5. – P. 492–504. <https://doi.org/10.1002/ajim.20092>

176. Molecular Mechanisms and Biological Functions of Autophagy for Genetics of Hearing Impairment / K. Hayashi, Y. Suzuki, C. Fujimoto, S. Kanzaki // *Genes (Basel).* – 2020. – Vol. 11, N 11 (11). – P. 1331. DOI: 10.3390/genes11111331

177. Moore, B. C. J. Guidelines for Diagnosing and Quantifying Noise-Induced Hearing Loss / B. C. J. Moore, D. A. Lowe, G. Cox // *Trends Hear.* – 2022. – Vol. 26. – P. 23312165221093156. doi: 10.1177/23312165221093156

178. *MTHFR* 677C --> T genotype disrupts prefrontal function in schizophrenia through an interaction with *COMT* 158Val --> Met / J. L. Roffman, R. L. Gollub, V. D. Calhoun [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* – 2008. – Vol. 105, N 45. – P. 17573–17578. DOI: 10.1073/pnas.0803727105

179. Natarajan, N. Noise-Induced Hearing Loss / N. Natarajan, S. Batts, K. M. Stankovic // *Journal of Clinical Medicine.* – 2023. – Vol. 12, N 6. – P. 2347. doi: 10.3390/jcm12062347

180. Noise and Occupational Medicine: Common Practice Problems / A. Phillips, R. Cooney, Z. Harris [et al.] // *J Occup Environ Med.* – 2019. – Vol. 61, N 12. – P. 1019–1029. doi: 10.1097/JOM.0000000000001728

181. NRN1 and *CAT* Gene Polymorphisms, Complex Noise, and Lifestyles Interactively Affect the Risk of Noise-Induced Hearing Loss / S. Y. Liu, W. Q. Song, J. R. Xin [et al.] // *Biomedical and Environmental Sciences.* – 2021. – Vol. 34, N 9. – P. 705–718. DOI: 10.3967/bes2021.098

182. Occupational noise-induced hearing loss in China: a systematic review and meta-analysis / J. Zhou, Z. Shi, L. Zhou [et al.] // *BMJ Open.* – 2020. – Vol. 10, N 9. – Article e039576. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-039576

183. Occupational Safety and Health Administration (OSHA), Labor. Occupational injury and illness recording and reporting requirements—NAICS update and reporting revisions. Final rule // *Federal Register.* – 2014. – Sep 18. – Vol. 79, N

181. – P. 56129–56188.

184. Occupational Safety and Health Administration (OSHA). Minimum noise levels—Labor/OSHA proposes standards in workplace // Federal Register. – 1974. – Vol. 39, N 207. – P. 37773–37777.

185. O'Sullivan, J. D. B. Mitochondrial form and function in hair cells / J. D. B. O'Sullivan, A. Bullen, Z. F. Mann // Hear Res. – 2023. – Vol. 428. – P. 108660. — DOI: 10.1016/j.heares.2022.108660

186. Oxidative-Stress Related Gene Polymorphism in Endometriosis-Associated Infertility / T. Irimia, L. Pușcașiu, M. I. Mitranovici [et al.] // Medicina (Kaunas). – 2022. – Vol. 58, N 8. – P. 1105. DOI: 10.3390/medicina58081105

187. Paraoxonase and superoxide dismutase gene polymorphisms and noise-induced hearing loss / G. Fortunato, E. Marciano, F. Zarrilli [et al.] // Clin. Chem. – 2004. – Vol. 50, N 11. – P. 2012–2018. DOI: 10.1373/clinchem.2004.037788

188. Park, S. Analysis of Occupational Safety and Health Administration (OSHA) noise standard violations over 50 years: 1972 to 2019 / S. Park, M. D. Johnson, O. Hong // American Journal of Industrial Medicine. – 2020. – Jul. – Vol. 63, N 7. – P. 616–623. DOI: 10.1002/ajim.23116

189. Polymorphisms of Cytochromes P450 and *Glutathione S-Transferases* Synergistically Modulate Risk for Parkinson's Disease / H. H. Fan, B. Q. Li, K. Y. Wu [et al.] // Frontiers in Aging Neuroscience. – 2022. – Vol. 14. – Article 888942. DOI: 10.3389/fnagi.2022.888942

190. Pope, M. H. Bernardino Ramazzini: the father of occupational medicine / M. H. Pope // Spine (Phila Pa 1976). – 2004. – Vol. 29, N 20. – P. 2335–8. doi: 10.1097/01.brs.0000142437.70429.a8

191. Posukh, O. L. Genetic etiology of hearing loss in Russia / O. L. Posukh // Human Genetics. – 2022. – Vol. 141. – P. 649–663. DOI: 10.1007/s00439-021-02327-7

192. Priya, J. S. Noise Exposure and Hearing Loss [Электронный ресурс] / J. S. Priya, M. H. Hohman. – StatPearls. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2024. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37603638> (дата обращения: 02.01.2025).

193. Prospective evaluation of associations between hearing sensitivity and selected cardiovascular risk factors / L. J. Fuortes, S. Tang, P. Pomrehn, C. Anderson // *Am J Ind Med.* – 1995. – Vol. 28, N 2. – P. 275–280. doi: 10.1002/ajim.4700280211.
194. Raghubeer, S. *Methylenetetrahydrofolate (MTHFR), the One-Carbon Cycle, and Cardiovascular Risks* / S. Raghubeer, T. E. Matsha // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13, № 12. – P. 4562. DOI: 10.3390/nu13124562
195. Rare Variants of Putative Candidate Genes Associated With Sporadic Meniere's Disease in East Asian Population / E. H. Oh, J. H. Shin, H. S., Kim, [et al.] // *Front. Neurol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 1424. DOI: 10.3389/fneur.2019.01424
196. Relationship between *GSTM1* and *GSTT1* gene polymorphisms and noise induced hearing loss in Chinese workers / M. Yang, H. Tan, J. R. Zheng, C. Z. Jiang // *Wei Sheng Yan Jiu.* – 2005. – Vol. 34, N 6. – P. 647–9. Chinese.
197. Research and Discussion on the Relationships between Noise-Induced Hearing Loss and ATP2B2 Gene Polymorphism. / S. Zhang, E. Ding, H. Yin [et al.] // *International Journal of Genomics.* – 2019. – Vol. 2019. – article ID 5048943. doi: 10.1155/2019/5048943
198. Research progress in delineating the pathological mechanisms of *GJB2*-related hearing loss / Y. Wang, Y. Jin, Q. Zhang [et al.] // *Frontiers in Cellular Neuroscience.* – 2023. – Vol. 17. – P. 1208406. DOI: 10.3389/fncel.2023.1208406
199. Risk Assessment Tool and Guidance (Including guidance on application). No. OQR012. – UK : Health and Safety Executive, 2008. – 13 p.
200. Risk factors, stroke prevention treatments, and prevalence of cerebral microbleeds in the Framingham Heart Study / J. R. Romero, S. R. Preis, A. Beiser [et al.] // *Stroke.* – 2014. – Vol. 45, N 5. – P. 1492–1494. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.004130
201. Risk: Analysis, Perception and Management. Report of the Royal Society Study Group. – London : Royal Society, 1992. URL: <https://royalsociety.org/topics-policy/publications/1992/risk/> (дата обращения: 25.12.2024).
202. Safarinejad, M. R. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene C677T, A1298C and G1793A polymorphisms: association with risk for clear cell renal

cell carcinoma and tumour behaviour in men / M. R. Safarinejad, N. Shafiei, S. Safarinejad // *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists)*. – 2012. – Vol. 24, N 4. – P. 269–281. DOI: 10.1016/j.clon.2011.03.005

203. SMART study group. Influence of *APOE-2* genotype on the relation between adiposity and plasma lipid levels in patients with vascular disease. / C. Koopal, Y. van der Graaf, F. W. Asselbergs [et al.] // *International Journal of Obesity (London)*. – 2015. – Vol. 39, N 2. – P. 265–269. doi: 10.1038/ijo.2014.105

204. Sobha, S. P. Progonostic effect of *GSTM1/GSTT1* polymorphism in determining cardiovascular diseases risk among type 2 diabetes patients in South Indian population / S. P. Sobha, K. E. Kesavarao // *Molecular Biology Reports*. – 2023. – Vol. 50, N 8. – P. 6415–6423. DOI: 10.1007/s11033-023-08514-1.

205. *SOD2* V16A SNP in the mitochondrial targeting sequence is associated with noise induced hearing loss in Chinese workers / Y. M. Liu, X. D. Li, X. Guo [et al.] // *Dis. Markers*. – 2010. – Vol. 28, N 3. – P. 137–147. DOI: 10.3233/DMA-2010-0693

206. Song, L. Individual and combined effects of *GSTM1* and *GSTT1* polymorphisms on colorectal cancer risk: an updated meta-analysis / L. Song, C. Yang, X. F. He // *Biosci Rep*. – 2020. – Vol. 40, N 8. – Article BSR20201927. DOI: 10.1042/BSR20201927. PMID: 32776111

207. Spectrum of genetic changes in patients with non-syndromic hearing impairment and extremely high carrier frequency of 35delG *GJB2* mutation in Belarus. / N. anilenko, E. Merkulava, M. Siniauskaya [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, N 5. – P. e36354. doi: 10.1371/journal.pone.0036354

208. Strachan, T. *Human Molecular Genetics*. 5th ed. / T. Strachan, A. Read. – New York : Garland Science Taylor and Francis Group, 2018. – 770 p.

209. Sun, Y. Y. Roles of *APOE4* on the Pathogenesis in Alzheimer's Disease and the Potential Therapeutic Approaches / Y. Y. Sun, Z. Wang, H. C. Huang // *Cellular and Molecular Neurobiology*. – 2023. – Vol. 43, N 7. – P. 3115–3136. doi: 10.1007/s10571-023-01365-1

210. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database / N. C. Allen, S. Bagade, M. B. McQueen [et al.]

// Nature Genetics. – 2008. – Vol. 40, N 7. – P. 827–834. doi: 10.1038/ng.171

211. Tan, W. J. T. Role of mitochondrial dysfunction and oxidative stress in sensorineural hearing loss / W. J. T. Tan, L. Song // Hear Res. – 2023. – Vol. 34. – P. 108783. DOI: 10.1016/j.heares.2023.108783

212. The contribution of genes involved in potassium-recycling in the inner ear to noise-induced hearing loss / L. Van Laer, P. I. Carlsson, N. Ottschytsch, [et al.] // Hum Mutat. – 2006. – Vol. 27, N 8. – P. 786–795. doi: 10.1002/humu.20360

213. The contribution of GJB2 (Connexin 26) 35delG to age-related hearing impairment and noise-induced hearing loss / E. Van Eyken, L. Van Laer, E. Fransen [et al.] // Otol Neurotol. – 2007. – Vol. 28, N 7. – P. 970–975. doi: 10.1097/MAO.0b013e3180dca1b9

214. The DNA repair gene APE1 T1349G polymorphism and cancer risk: a meta-analysis of 27 case-control studies / D. Gu, M. Wang, M. Wang [et al.] // Mutagenesis. – 2009. – Vol. 24, N 6. – P. 507–512. doi: 10.1093/mutage/geb036

215. The influence of genetic variation in oxidative stress genes on human noise susceptibility / P. I. Carlsson, L. Van Laer, E. Borg [et al.] // Hear Res. – 2005. – Vol. 202, N 1-2. – P. 87–96. doi: 10.1016/j.heares.2004.09.005

216. The Role of Genetic Variants in the Susceptibility of Noise-Induced Hearing Loss / X. M. Chen, X. M. Xue, N. Yu [et al.] // Frontiers in Cellular Neuroscience. – 2022. – Vol. 12, N 16. – P. 946206. DOI: 10.3389/fncel.2022.946206

217. The Role of Genetic Variants in the Susceptibility of Noise-Induced Hearing Loss / X. M. Chen, X. M. Xue, N. Yu [et al.] // Frontiers in Cellular Neuroscience. – 2022. – Vol. 16. – P. 946206. DOI: 10.3389/fncel.2022.946206

218. The search of a genetic basis for noise-induced hearing loss (NIHL) / R. S. Abreu-Silva, D. Rincon, A. R. Horimoto [et al.] // Annals of Human Biology. – 2011. – Vol. 38, N 2. – P. 210–218. doi: 10.3109/03014460.2010.513774

219. Tip links in hair cells: molecular composition and role in hearing loss / H. Sakaguchi, J. Tokita, U. Müller, B. Kachar // Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. – 2009. – Vol. 17, N 5. – P. 388–393. doi: 10.1097/MOO.0b013e3283303472

220. Unveiling the Role of Oxidative Stress in Cochlear Hair Cell Death:

Prospective Phytochemical Therapeutics against Sensorineural Hearing Loss / N. B. Gill, P. D. Dowker-Key, M. Hedrick, A. Bettaieb // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Vol. 25, N 8. – P. 4272. DOI: 10.3390/ijms25084272.

221. Van Leeuwen, K. Technical guidance document on risk assessment in support of commission directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances and commission regulation (EC) No1488/94 on risk assessment for existing substances. Part II / K. Van Leeuwen. – Euro. Commun., 1996. – 337 p.

222. Variations in *HSP70* genes associated with noise-induced hearing loss in two independent populations / A. Konings, L. Van Laer, S. Michel [et al.] // European Journal of Human Genetics. – 2009. – Vol. 17, N 3. – P. 329–335. doi: 10.1038/ejhg.2008.172

223. Variations in the *Cadherin 23* Gene Associated With Noise-Induced Hearing Loss / J. Jiao, S. Yu, G. Gu [et al.] // Journal of Multidisciplinary Healthcare. – 2024. – Vol. 17. – P. 1473–1482. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S453417>

224. Vincent, T. C. Risk assessment methods: approaches for assessing health and environmental risks / T. C. Vincent, W. M. Milley. – New York : Plenum Press; 1993. – 267 p.

225. Worldwide Systematic Review of GSTM1 and GSTT1 Null Genotypes by Continent, Ethnicity, and Therapeutic Area / G. Nakanishi, M. Pita-Oliveira, L. S. Bertagnolli [et al.] // OMICS. – 2022. – Vol. 26, N 10. – P. 528–541. doi: 10.1089/omi.2022.0090

226. Genetics of age-related hearing loss in mice. III. Susceptibility of inbred and F1 hybrid strains to noise-induced hearing loss / L. C. Erway, Y. W. Shiau, R. R. Davis [et al.] // Hear Res. – 1996. – Vol. 93, № 1–2. – P. 181–187.

227. Genetic basis for susceptibility to noise-induced hearing loss in mice / R. R. Davis, J. K. Newlander, X. Ling [et al.] // Hear Res. – 2001. – 155 (1-2). – P. 82–90.

228. Li, H. S. Influence of geno-type and age on acute acoustic trauma and recovery in CBA/Ca and C57BL/6J mice / H. S. Li // Acta Otolaryngol. – 1992. –112 (6). – P. 956-67.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Структура сопутствующих профессиональных заболеваний у больных ПНСТ и в группе сравнения. С. 39
2. Рисунок 2 – Дизайн исследования. С. 42
3. Рисунок 3 – Отношения шансов значимых предикторов логистической модели вероятности наличия ПНСТ. С. 81
4. Рисунок 4 – Частоты генотипов и аллелей ВНП С677Т гена *MTHFR* у больных с ранними и поздними сроками развития ПНСТ. С. 86
5. Рисунок 5 – Распределение пациентов (ранние сроки развития заболевания и поздние сроки развития заболевания) по генетическому полиморфизму *APOE*. С. 90
6. Рисунок 6 – Частоты генотипов в генах *GSTT1/GSTM1* у больных с поздними сроками развития ПНСТ и в группе сравнения. С. 93
7. Рисунок 7 – Алгоритм рационального профотбора, формирования групп риска и профилактики ПНСТ. С. 117
8. Таблица 1 – Структура сопутствующих заболеваний у больных ПНСТ с ранними и поздними сроками развития заболевания. С. 37
9. Таблица 2 – Структура сопутствующих профессиональных заболеваний у больных ПНСТ и в группе сравнения. С. 38
10. Таблица 3 – Структура сопутствующих профессиональных заболеваний у больных ПНСТ с ранними и поздними сроками развития заболевания. С. 39
11. Таблица 4 – Распределение пациентов с ранними и поздними сроками развития ПНСТ по степени тугоухости. С. 41
12. Таблица 5 – Классификация потери слуха, вызванной шумом. С. 45
13. Таблица 6 – Структура профессиональных категорий пациентов в группе больных ПНСТ и в группе сравнения. С. 53
14. Таблица 7 – Структура профессиональных категорий пациентов в группах больных ПНСТ с ранними и поздними сроками развития

заболевания.	С. 54
15. Таблица 8 – Уровни воздействующих производственных факторов у больных ПНСТ и в группе сравнения.	С. 63
16. Таблица 9 – Уровни воздействующих производственных факторов у больных с ранними и поздними сроками развития ПНСТ.	С. 64
17. Таблица 10 – Распределение пациентов основной и группы сравнения по классам условий труда.	С. 65
18. Таблица 11 – Распределение пациентов с ранними и поздними сроками развития заболевания по классам условий труда.	С. 66
19. Таблица 12 – Распределение профессиональных групп (пациенты всей исследуемой выборки) по воздействующим вредным факторам.	С. 66
20. Таблица 13 – Частота встречаемости основных жалоб в группах больных с ранними и поздними сроками развития заболевания.	С. 70
21. Таблица 14 – Показатели биохимического исследования крови у больных ПНСТ и в группе сравнения.	С. 71
22. Таблица 15 – Показатели биохимического исследования крови у больных с ранними и поздними сроками развития ПНСТ.	С. 72
23. Таблица 16 – Результаты аудиометрии у пациентов с ранними и поздними сроками развития ПНСТ.	С. 73
24. Таблица 17 – Результаты РЭГ исследования у больных ПНСТ и в группе сравнения.	С. 75
25. Таблица 18 – Показатели РИ у больных ПНСТ и в группе сравнения.	С. 76
26. Таблица 19 – Результаты МРТ исследования у пациентов с ранними и поздними сроками развития ПНСТ.	С. 77
27. Таблица 20 – Результаты дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий у больных ПНСТ и в группе сравнения. .	С. 78
28. Таблица 21 – Результаты дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий у больных с ранними и поздними	

	сроками развития ПНСТ.	С. 78
29.	Таблица 22 – Результаты логистической регрессии.	С. 80
30.	Таблица 23 – Частоты генотипов и аллелей С677Т гена <i>MTHFR</i> у больных ПНСТ и в группе сравнения.	С. 84
31.	Таблица 24 – Частоты генотипов и аллелей ВВП С677Т гена <i>MTHFR</i> у больных с ранними и поздними сроками развития ПНСТ.	С. 85
32.	Таблица 25 – Частоты генотипов rs1801133 гена <i>MTHFR</i> в подгруппах наблюдений, имеющих артериальную гипертензию и ишемическую болезнь сердца (ИБС)	С.87
33.	Таблица 26 – Частоты генотипов и аллелей полиморфизма гена <i>АРОЕ</i>	С. 89
34.	Таблица 27 – Частоты генотипов в генах <i>GSTT1/GSTM1</i> у больных с поздними сроками развития ПНСТ и группе сравнения.	С. 92
35.	Таблица 28 – Частоты генотипов и аллелей rs80338939 гена <i>GJB2</i> у больных ПНСТ и в группе сравнения.	С. 95