

Фунтикова Инна Сергеевна

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

3.2.4. Медицина труда

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Смирнова Елена Леонидовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Панкова Вера Борисовна

(Федеральное государственное унитарное предприятие «Всероссийский научно-исследовательский институт гигиены транспорта «Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека», отделение клинических исследований и профпатологии, заведующий отделением)

доктор медицинских наук

Панев Николай Иванович

(Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», научно-клинический отдел медицины труда, начальник отдела)

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

Защита состоится «___» _____ 2025 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.06, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, 4; тел. 8 (383) 222-68-35; <https://new.ngmu.ru/dissers/get-file/4661>).

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

К. Ю. Макаров

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. Профессиональная нейросенсорная тугоухость (ПНСТ) в Российской Федерации занимает лидирующую позицию среди заболеваний, вызванных воздействием физических производственных факторов.

Несмотря на снижение доли рабочих мест, не соответствующих гигиеническим нормативам по шуму, до 16,22 %, заболевания от воздействия физических факторов продолжают доминировать в структуре профессиональных заболеваний (48,12 %), причём более половины случаев (53,75 %) приходится на ПНСТ. Стабильная динамика первичных случаев ПНСТ подчеркивает значимость проблемы для медицины труда и экономики (Государственный доклад Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024).

На текущий момент подтверждено, что развитие профессиональных заболеваний определяется как степенью влияния производственных факторов, так и индивидуальными параметрами организма, эти особенности включают конституционный тип, пол, возраст и генетическую предрасположенность (Шу П. З. и соавт., 2020; Вильк М. Ф. и соавт., 2020; Бухтияров И. В. и соавт., 2020; Смирнова Е. Л. и соавт., 2020; Дайхес Н. А. и соавт., 2021; Потеряева Е. Л. и соавт., 2022).

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 (Lavinsky J. et al., 2015).

Теоретические вопросы профессиональной тугоухости в настоящее время являются одними из широко изученных в области медицины труда (Zhou J. et al, 2020; Панкова В. Б. и соавт., 2022; Гурьев А. В. и соавт., 2022; Xin J. et al, 2023). Имеются четкие представления об этиологии, патогенезе и механизмах формирования этого заболевания. Изучен вклад в развитие ПНСТ гемодинамических, иммунологических, неврологических, эндокринных нарушений (Красицкая В. В. и соавт., 2017;

Фунтикова И. С. и соавт., 2020; Панкова В. Б. и соавт., 2022.).

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 персонализированной 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 персонализированной 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* (e2, e3, e4), делеции в генах *GSTM1* и *GSTT1*, 1-VP 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 (С/Т), 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 предельно допустимый уровень, 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 персонализированной 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 поперечное, нерандомизированное, неконтролируемое клинико-гигиеническое исследование в соответствии с принципами доказательной медицины. Анализ ряда вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП) был выбран на основании имеющихся данных об их роли и участии в патогенезе и формировании ПНСТ, проведен анализ имеющихся ассоциаций. В диссертационной работе применялись биохимические,

молекулярно-генетические (ПЦР, ПЦР с полиморфизмом длины рестрикционных фрагментов), инструментальные, функциональные и санитарно-гигиенические методы.

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 человека – больные ПНСТ, продолжающие работу в профессии и трудоустроенные. Вторая группа – 85 человек – работающие в условиях воздействия производственного шума, но не имеющие диагноза ПНСТ.

Размеры обеих групп превышают минимальные требования, что обеспечивает достаточную статистическую мощность для получения достоверных результатов.

В исследовании применялись апробированные молекулярно-генетические, биохимические, функциональные и инструментальные методы, современный и соответствующий целям и задачам исследования статистический анализ.

Апробация работы. Результаты исследований 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), Всероссийской научно-практической конференции «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 ПНСТ, систематизация и интерпретация результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций выполнены лично автором.

ДИЗАЙН, МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Санитарно-гигиеническая характеристика условий труда. 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» (действует на момент проведения исследования). 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.

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).

Обследованные работники подвергались воздействию производственного шума, вибрации, инфразвука и пыли.

Основные вредные производственные факторы, влияющие на работников, подвергающихся воздействию производственного шума, приведены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 – Уровни действующих 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 [103,0; 119,5]	0,26 [-2; 7]	113,3 [108; 119]
Вибрация локальная (дБ)	123 [115; 130]	121 [114; 129]	0,39 [-2; 8]	122 [115,0; 129,75]
Инфразвук (дБ)	95 [91,0; 102,5]	97 [90,0; 103,5]	> 0,99 [-9; 14]	97 [90; 104]
Пыль мг/м ³	7,1 [3,94; 16,30]	4,5 [2,78; 9,80]	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 [84,00; 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.				

Таблица 2 – Уровни действующих 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
1	2	3	4	5
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]

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5
Инфразвук (дБ)	97 [97; 102]	97 [72; 106]	0,56 [-7; 26]	97 [90,0; 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.				

В группе больных ПНСТ профессиональный риск был выше, эквивалентный уровень шума в этой группе 92,5 дБА по сравнению с 85,1 дБА в группе здоровых рабочих шумоопасных профессий ($P < 0,001$). По уровню остальных сопутствующих производственных факторов статистически значимых различий между группами больных ПНСТ и группой сравнения получено не было. В группе больных с поздними сроками развития заболевания средний эквивалентный уровень шума был выше, 95,5 дБА, чем в группе с ранними сроками, 91 дБА, таким образом, можно предположить, что профессиональный риск влияет на развития ПНСТ, но не влияет на сроки ее формирования ($P = 0,05$).

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.

Условия труда обследуемых лиц, имея ряд общих особенностей воздействия вредных производственных факторов (вибрация, пыль, нагревающий микроклимат, химические агенты, вынужденная рабочая поза), различаются интенсивностью шумового воздействия в дБА, а также суммарным временем контакта с шумом в течение рабочей смены.

Характеристика больных, критерии включения и исключения, методы исследования. Проведено комплексное обследование 237 мужчин, подвергавшихся воздействию производственного шума. Среди них: 152 человека – больные ПНСТ. Группа сравнения: 85 человек – работающие в условиях воздействия производственного шума, но не имеющие диагноза ПНСТ.

Обследование больных и использование архивного материала (амбулаторные карты, истории болезни, компьютерная база данных) проводилось на базе клиники

профессиональной патологии и профилактики школьно-обусловленных заболеваний ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора.

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

Диагноз ПНСТ и степень заболевания были установлены в строгом соответствии с принятой классификацией и перечнем профессиональных заболеваний (приказ Минздравсоцразвития России от 27.04.2012 № 417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний»).

От каждого обследованного было получено информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с международными и отечественными этическими требованиями.

В зависимости от сроков развития заболевания больные ПНСТ были разделены на две группы: 1) заболевшие в ранние сроки (до 15 лет работы в условиях производственного шума) – 58 человек (средний возраст – 55,5 [51,25; 60,00] лет); 2) заболевшие в поздние сроки (более чем через 15 лет работы в условиях производственного шума) – 94 человека (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.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

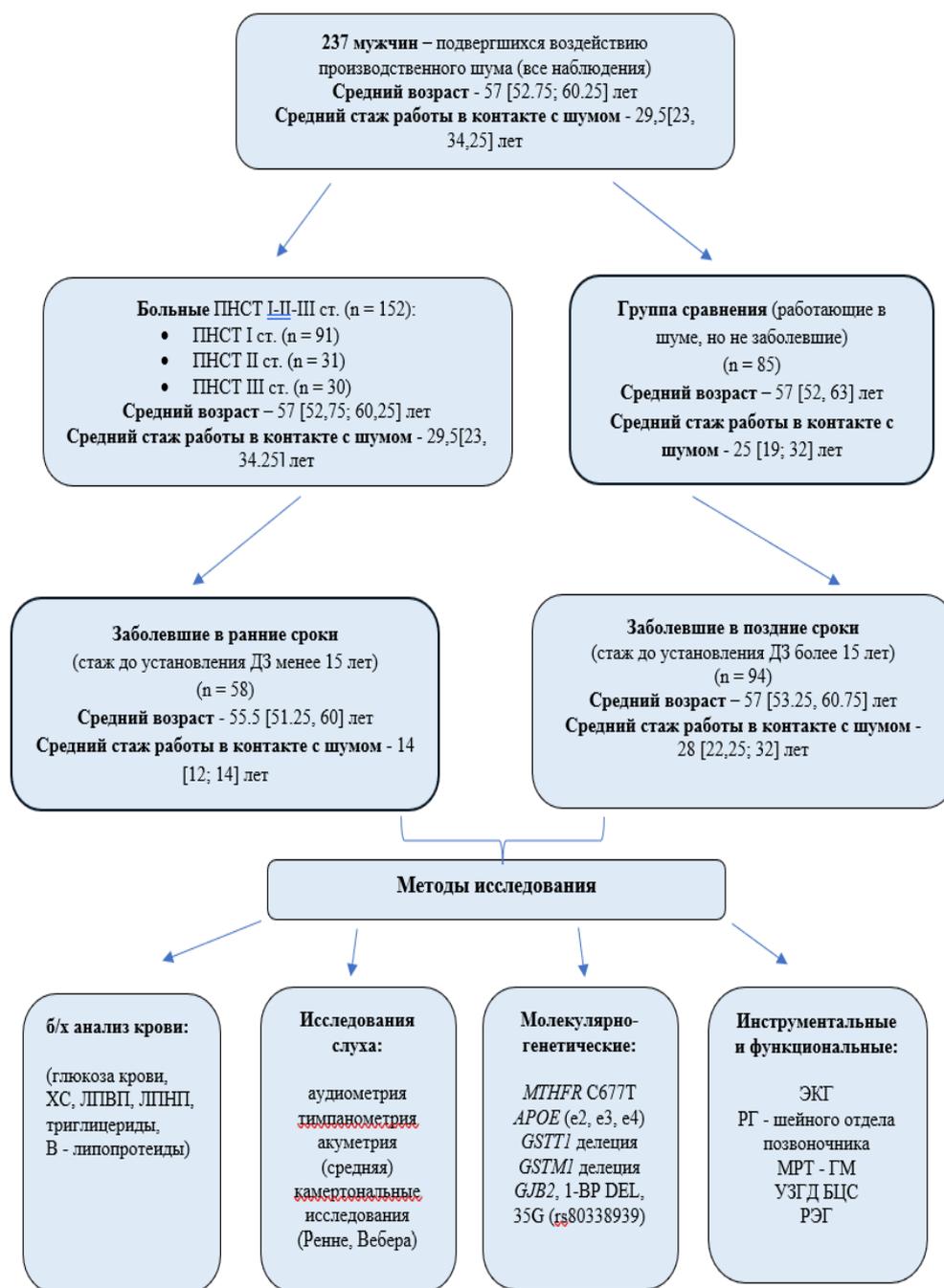


Рисунок 1 – Дизайн исследования больных ПНСТ

Пациентам проведен комплекс медицинского обследования, который включал в себя биохимические, инструментальные, функциональные исследования; оценку слуха (аудиометрия), метод диагностики состояния среднего уха (тимпанометрия); молекулярно-генетические исследования вариантной нуклеотидной последовательности (ВНП) rs1801133 (C677T) гена *MTHFR*, гена *ApoE* (e2, e3, e4), делеции в генах *GSTM1* и *GSTT1*, 1-BP DEL, 35G (rs80338939) гена *GJB2*.

Статистическая обработка проводилась с использованием W-критерия Шапиро – Уилка для оценки нормальности распределения количественных переменных. Нормально распределенные данные описывались как «M ± 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). 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-функциональная характеристика обследованных лиц. Анализ структуры сопутствующих непрофессиональных заболеваний у больных ПНСТ и группой сравнения показал, что между обследованными группами нет достоверных различий. 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 ($P = 0,05$).

Выявлены статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения по частоте встречаемости профессионального бронхита – 5 % (7 случаев) в основной группе против 21 % (18 случаев) в группе сравнения ($P < 0,001$), профессиональной ХОБЛ – 8 % (12 случаев) в основной группе против 38 % (32 случая) в группе сравнения ($P < 0,001$), пневмокониоза – 1 % (1 случай) в основной группе против 15 % (13 случаев) в группе сравнения ($P < 0,001$), профессиональной вертеброгенной патологии – 28 % (43 случая) в основной группе против 69 % (59 случаев) в группе сравнения ($P < 0,001$), вибрационной болезни – 9 % (14 случаев) в основной группе против 39 % (33 случая) в группе сравнения ($P < 0,001$). Таким образом, в группе сравнения профессиональные заболевания, не связанные с воздействием производственного шума, встречались чаще, 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.

Произведена оценка результатов биохимического исследования крови у пациентов основной группы и группы сравнения (Таблица 3).

Таблица 3 – 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-ЛПД 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; 4,00]	2,84 [2,5; 3,44]	0,003** [0,1; 0,7]	2,93 [2,54; 3,69]
ЛПВП (ммоль/л)	1,21 [1,0; 1,5]	1,36 [1,0; 1,6]	0,34 [-0,2; 0,1]	1,3 [1,0; 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.				

Обнаружены статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения по уровню триглицеридов (ТГ) (P = 0,004), глюкозы (P = 0,05), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) (P = 0,003).

Анализ клинико-функциональных особенностей ПНСТ показал, что у здоровых работников шумоопасных профессий выявлены более высокие уровни глюкозы и холестерина-ЛПНП, при этом уровень ТГ был ниже по сравнению с пациентами с ПНСТ. Средние значения глюкозы и ТГ находились в пределах нормы, тогда как холестерин-ЛПНП в группе сравнения превышал референсные показатели. Таким образом, можно предположить, что отсутствие ПНСТ у этих работников связано с их индивидуальной устойчивостью.

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

Анализ слуховой функции (тональная пороговая аудиометрия) был выполнен между пациентами с ранними и поздними сроками развития заболевания. Статистически значимых различий между группами выявлено не было. Это объясняется тем, что между этими группами также нет различий и по степени ПНСТ. У всех обследованных была зафиксирована тимпанограмма типа «А».

По данным реоэнцефалографии (РЭГ) достоверных различий между группами больных ПНСТ и сравнения не получено. В этих же группах провели анализ реографического индекса (РИ).

Выявлены статистически значимые различия РИ правой внутренней сонной артерии (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 сравнения. 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.

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 ($P = 0,05$).

По результатам исследования МРТ – головного мозга между основной и группой сравнения, а также группой с ранними и поздними сроками развития ПНСТ статистически значимых различий получено не было.

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

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. Свободный член и коэффициенты регрессионной модели прогноза наличия ПНСТ представлены в таблице 4.

Таблица 4 – 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: $< 0,1$; * $< 0,05$; ** $< 0,01$; *** $< 0,001$.				

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 гипертонии, 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.

Результаты исследований вариантной нуклеотидной последовательности в группе больных ПНСТ и сравнения, с ранними и поздними сроками развития заболевания. В работе изучены различные ВВП rs1801133 (C677T) гена *MTHFR* (метилентетрагидрофолатредуктаза), гена *APOE* (e2, e3, e4), делеции в генах *GSTM1* (глутатион S-трансфераза мю-1) и *GSTT1* (глутатион S-трансфераза тета-1), 1-VP DEL, 35G (rs80338939) гена *GJB2* (коннексин 26).

Выявлен молекулярно-генетический маркер, носительство генотипа CC гена *MTHFR* – 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 (CT) 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 (Таблица 5).

Таблица 5 – 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 %

Продолжение таблицы 5

Ген <i>MTHFR</i> (С677Т)	Основная группа (n = 122)‡	Группа сравнения (n = 78)
Носители генотипов		
СС	61 (50 %)	40 (51 %)
СТ+ТТ	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 (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)».		

При анализе ВВП rs1801133 гена *MTHFR* в отдельных подгруппах в зависимости от наличия сердечно-сосудистого заболевания, с ранними и поздними сроками развития ПНСТ, было получено, что генотип СС чаще встречался в группе с ранними сроками заболевания с артериальной гипертонией (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 гипертонией могут иметь более высокий риск развития ПНСТ, а носители генотипа СТ имеют защитный фактор в отношении раннего развития ПНСТ (P = 0,01) (Таблица 6).

Таблица 6 – Частоты генотипов rs1801133 гена *MTHFR* в подгруппах наблюдений, имеющих артериальную гипертонию 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**

Продолжение таблицы 6

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: 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***
<p>Примечания:</p> <ol style="list-style-type: none"> †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). ‡Данные представлены в формате «число наблюдений (пропорция наблюдений в группе)». §P-значения точного теста Фишера). *P-value < 0,1; **P-value < 0,05; ***P-value < 0,001. 							

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

При анализе частоты встречаемости генотипов и аллелей ВНП гена *APOE* обнаружено, что 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 (Таблица 7).

Таблица 7 – Частоты генотипов и аллелей ВНП *APOE* у больных с ранними и поздними сроками развития ПНСТ

<i>APOE</i> †	Ранние сроки развития заболевания, стаж < 15 л (n = 49)‡	Поздние сроки развития заболевания, стаж >15 л (n = 73)‡
Носители <i>E3</i>	35 (71 %)	64 (88 %)
Носители <i>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>APOE</i> – Аполипопротеин E.		
2. ‡Данные представлены в формате «число наблюдений (пропорция наблюдений в группе)».		

При анализе ВНП генов *GSTM1* и *GSTT1* обнаружено, 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 (Таблица 8).

Таблица 8 – 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)».		

На основании комплексного изучения гигиенических и клинико-генетических маркеров ранних и поздних сроков развития ПНСТ разработан и обоснован алгоритм рационального профотбора, формирования групп риска и профилактики (Рисунок 2).

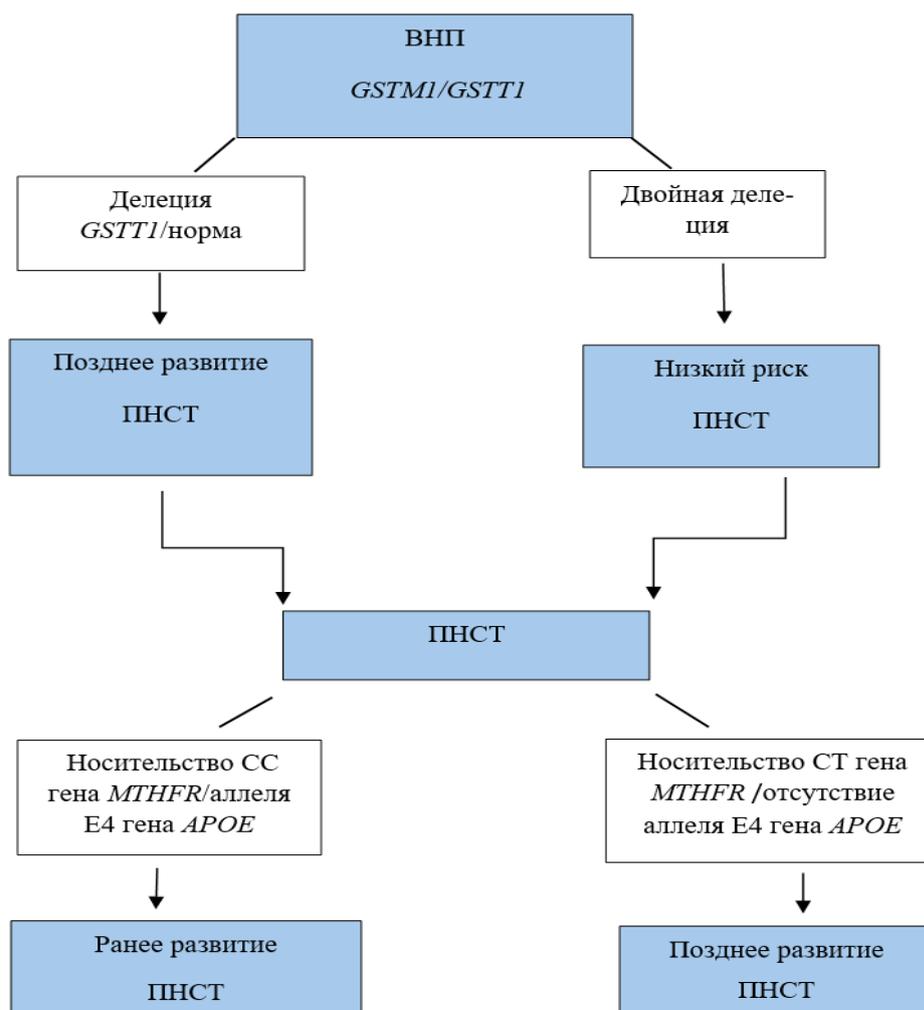


Рисунок 2 – Алгоритм рационального профотбора, формирования групп риска и профилактики ПНСТ

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 гипертония, атеросклероз сосудов) со сроками развития заболевания.

3. 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 гипертония.

4. 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).

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: С677Т гена *MTHFR*, е2/е3/е4 кодирующей части гена *APOE* с целью разработки дифференцированных подходов к профилактике заболевания.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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. – Т. 62, № 5. – С. 322–330.

2. **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.
3. 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.
4. 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.
5. Влияние делеционного полиморфизма в генах GSTM1 и GSTT1 на развитие профессиональной нейросенсорной тугоухости / Е. Л. Смирнова, Е. Л. Потеряева, **И. С. Фунтикова**, В. Н. Максимов // **Медицина в Кузбассе**. – 2025. – № 1. – С. 5–8.
6. **Патент** 2836240 Российская Федерация, МПК С12. Способ прогнозирования риска развития профессиональной нейросенсорной тугоухости на основе генетических маркеров : № 2024116578 : заявл. 13.06.2024 : опубл. 11.03.2025 / Потеряева Е. Л., Смирнова Е. Л., Максимов В. Н., **Фунтикова И. С.** ; заявитель и правообладатель : Новосибирский гос. мед. ун-т. – 12 с.
7. **Фунтикова, И. С.** Современные представления о патогенезе профессиональной нейросенсорной тугоухости / **И. С. Фунтикова**, Е. Л. Смирнова, Е. Л. Потеряева // **Сибирский медицинский вестник**. – 2020. – № 4. – С. 48–54.
8. 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.
9. **Фунтикова, И. С.** Анализ структуры сопутствующих заболеваний у больных профессиональной нейросенсорной тугоухостью с ранними и поздними сроками развития заболевания / **И. С. Фунтикова** // **«АСПИРАНТСКИЕ ЧТЕНИЯ – 2023: молодые ученые – медицине. Приоритетные направления науки в достижении**

технологического суверенитета : сб. материалов Всероссийской науч.-практич. конф. с междунар. участием, 01 нояб. 2023 г. – Самара, 2024. – С. 306–309.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

<i>APOE</i> (e2, e3, e4)	– аполипопротеин E и его изоформы
C677T	– генетический маркер с заменой основания цитозина (C) на тимин (T) в положении 677
<i>GJB2</i>	– белок щелевого соединения, бета-2 (коннексин 26)
<i>GSTM1</i>	– глутатион S-трансферазы мю-1
<i>GSTT1</i>	– глутатион S-трансфераза тета-1
В-ЛП	– бета липопротеиды
ВНП	– вариант нуклеотидной последовательности
ВСА	– внутренняя сонная артерия
дБА	– децибел, А (частотная характеристика)
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ЛПВП	– липопротеины высокой плотности
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности
МРТ	– магнитно-резонансная томография
<i>MTHFR</i>	– метилентетрагидрофолатредуктаза
ПДРФ	– полиморфизм длины рестрикционных фрагментов
ПДУ	– предельно допустимый уровень
ПНСТ	– профессиональная нейросенсорная тугоухость
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РИ	– реографический систолический индекс
РЭГ	– реоэнцефалография
ТГ	– триглицериды
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЭКГ	– электрокардиография