

Современные аспекты патогенетического лечения сенсоневральной тугоухости

© Т.В. ЗОЛотова, Н.В. ДУБИНСКАЯ, А.П. ДАВЫДОВА

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель работы. Оптимизация лечения сенсоневральной тугоухости (СНТ) с использованием блокатора кальциевых каналов — нимодипина.

Материал и методы. Исследование состоит из экспериментального и клинического разделов. В эксперименте участвовали 42 белые беспородные крысы, которым проводилось моделирование СНТ по оригинальной методике и лечение нимодипином с последующим гистологическим контролем. В клиническом исследовании участвовали 115 больных с хронической СНТ. Оценивали кальциевый метаболизм путем количественного определения минеральной плотности костной ткани при остеоденситометрии лучевых костей больных.

Результаты и обсуждение. Проведенные после выведения крыс из эксперимента гистологические исследования показали, что моделирование СНТ путем шумового воздействия на фоне иммобилизации экспериментальных животных эффективно и сопровождается ранними признаками апоптоза наружных волосковых и вспомогательных клеток, дистрофическими изменениями нейроцитов спирального ганглия. Показана роль нарушений обмена кальция в инициации описанных нарушений. Применение нимодипина у экспериментальных животных уменьшает выраженность гистологических изменений. При обследовании больных с СНТ признаки нарушения метаболизма кальция в костной ткани выявлены у 60% обследованных.

Заключение. Полученные данные определяют особую роль нарушения соотношений микроэлементов в организме, особенно кальция, в развитии СНТ и диктуют необходимость их коррекции с использованием блокаторов кальциевых каналов. Клиническое применение нимодипина возможно как для профилактики, так и для лечения сенсоневральной тугоухости.

Ключевые слова: сенсоневральная тугоухость, экспериментальное моделирование тугоухости у животных, шумовое воздействие на животных, остеоденситометрия у больных с тугоухостью.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Золотова Т.В. — e-mail: zolotovatavik@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6418-9605>

Дубинская Н.В. — e-mail: santa98@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7431-717X>

Давыдова А.П. — e-mail: annadavydova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7805-8550>

Автор, ответственный за переписку: Золотова Т.В. — e-mail: zolotovatavik@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Золотова Т.В., Дубинская Н.В., Давыдова А.П. Современные аспекты патогенетического лечения сенсоневральной тугоухости. *Вестник оториноларингологии*. 2020;85(3):6–10. <https://doi.org/10.17116/otorino2020850316>

Modern aspects of pathogenetic treatment of sensorineural hearing loss

© T.V. ZOLOTOVA, N.V. DUBINSKAYA, A.P. DAVYDOVA

Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

ABSTRACT

Objective. Optimization of the treatment of sensorineural hearing loss (SHL) using a calcium channel blocker — nimodipine.

Material and methods. The study consists of experimental and clinical sections. The experiment involved 42 white outbred rats, which were used for modeling SHL according to the original method and treatment with nimodipine followed by histological control. The clinical study involved 115 patients with chronic SHL. Calcium metabolism was evaluated by quantifying the mineral density of bone tissue during osteodensitometry of the radial bones of patients.

Results and discussion. Histological studies after rats were removed from the experiment showed that modeling SHL by noise exposure against the background of immobilization of experimental animals is effective and is accompanied by early signs of apoptosis of the external hair and auxiliary cells, degenerative changes in spiral ganglion neurocytes. The role of calcium metabolism disorders in the initiation of the described disorders is shown. The use of nimodipine in experimental animals reduces the severity of histological changes. When examining patients with SHL, signs of impaired calcium metabolism in bone tissue were detected in 60% of the examined patients.

Conclusion. The obtained data determine the special role of disorders in the ratios of micro-elements in the body, especially calcium, in the development of SHL, and dictate the need for their correction using calcium channel blockers. The clinical use of nimodipine is possible both for prevention and for the treatment of sensorineural hearing loss.

Keywords: sensorineural hearing loss, experimental modeling of hearing loss in animals, noise exposure in animals, osteodensitometry in patients with hearing loss.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Zolotova T.V. — e-mail: zolotovatatvik@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6418-9605>

Dubinskaya N.V. — e-mail: santa98@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7431-717X>

Davydova A.P. — e-mail: annadavydova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7805-8550>

Corresponding author: Zolotova T.V. — e-mail: zolotovatatvik@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Zolotova TV, Dubinskaya NV, Davydova AP. Modern aspects of the pathogenetic treatment sensorineural hearing loss. *Vestnik otorinolaringologii*. 2020;85(3):6–10. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/otorino2020850316>

Проблема сенсоневральной тугоухости (СНТ) сохраняет свою актуальность в современных условиях в связи с продолжающимся ростом числа больных с этой патологией и отсутствием единых рекомендаций по их лечению. Сложность и неоднозначность механизмов возникновения СНТ и связанная с этим неэффективность лечения ее хронических форм определяют необходимость фундаментальных исследований в изучении новых аспектов патогенеза заболевания. Немаловажную роль в развитии патологических состояний в организме играет электролитный дисбаланс, в связи с чем актуально изучение элементного метаболизма, в частности кальциевого, при СНТ и возможностей его коррекции.

Известно множество различных методов лечения СНТ [1–3], но ни один из них не является универсальным. Лишь у больных с острой СНТ можно ожидать положительных результатов терапии, тогда как уже через 1 мес от начала заболевания и при хронических формах заболевания все усилия оказываются неэффективными и можно ожидать лишь стабилизации слуховой функции. Возможно, это связано с еще недостаточной изученностью некоторых звеньев патогенеза поражения внутреннего уха, а также его труднодоступностью как для экспериментального изучения, так и для целенаправленного воздействия на него лекарственными препаратами.

Нарушение кровообращения в лабиринтных структурах, гипоксия с накоплением продуктов перекисного окисления липидов при СНТ способствуют изменению системы транспорта ионов в мембранных структурах мозга и внутреннего уха, перегрузке нейронов ионами кальция. Избыток ионов кальция в цитоплазме нейрона может вызвать некробиотические изменения в клетке вплоть до ее гибели, поскольку ионы кальция рассматриваются как триггеры многих метаболических процессов, включая активацию внутриклеточных протеаз [4]. Лишь единичные работы посвящены исследованию роли элементов и их влиянию на гомеостаз при СНТ [5]. Так, проникновение кальция через ионные каналы приводит к дальнейшей стимуляции выброса кальция из внутриклеточных резервов — эндоплазматического ретикула, митохондрий. Повышенный уровень кальция в улитке может привести к выработке активных форм кислорода, гипоксии внутреннего уха [6], нарушению баланса нейротрофинов [7], а также запустить апоптотический и некротический пути гибели клеток [8]. При этом происходит модулирование активности митоген-активируемой протеинкиназы и других внутриклеточных сигнальных каскадов, включая апоптоз. Имеются обширные доказательства того, что эти каскады играют важную роль в повреждении как волосковых клеток улитки, так и нейронов спирального ганглия [9]. Аналогичные механизмы по инициации апоптотического пути гибели клеток спи-

рального органа имеют место при ототоксическом поражении внутреннего уха [10].

Результаты проведенной нами ранее серии экспериментальных исследований по воспроизведению ототоксической СНТ у крыс свидетельствуют о нарушениях соотношений элементного состава клеток спирального органа и участии апоптотического пути в гибели клеток внутреннего уха при экспериментальной тугоухости у лабораторных животных [11].

Сведения о роли кальциевых каналов и кальцийзависимых K-Na каналов в жизнедеятельности клетки позволили выдвинуть гипотезу о положительном влиянии препаратов блокаторов кальциевых каналов на функцию улитки.

W. Mann, C. Beck [12] на основании многочисленных клинических наблюдений пациентов с СНТ пришли к выводу, что блокаторы кальциевых каналов должны быть обязательно включены в схему лечения в тех случаях, когда наиболее вероятен сосудистый генез заболевания, а также при идиопатической СНТ.

В последние годы появились публикации, посвященные препарату группы антагонистов кальция, производных дигидропиридинов — нимодипину [13]. Он препятствует поступлению ионов кальция внутрь клеток через медленные кальциевые каналы в начале фазы реполяризации клеточной мембраны. Ионам кальция принадлежит важная роль в регулировании деятельности головного мозга, они участвуют в процессах возбуждения мембран нейронов и последующих внутриклеточных молекулярных каскадах. Нимодипин хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, воздействует на нейроны и на мелкие сосуды головного мозга, имеет высокое сродство с рецепторами кальциевых каналов нервных клеток. Следует ожидать как профилактический, так и лечебный эффект нимодипина.

Положительное влияние результатов лечения на разборчивость речи больных с СНТ приводит к улучшению качества их жизни [14].

Описанные преимущества и эффекты нимодипина позволили предполагать его эффективность при лечении СНТ, что требует клинического и экспериментального подтверждения.

Цель исследования — оптимизация лечения СНТ с использованием блокатора кальциевых каналов — нимодипина.

Материал и методы

Исследование состоит из экспериментальной и клинической частей. Экспериментальное исследование проведено на 42 белых беспородных крысах, которым проводили моделирование СНТ по оригинальной методике и лечение нимодипином. В клиническом исследовании участвовали 115 больных в возрасте от 20 до 55 лет с хронической СНТ,

длительность заболевания — более 1 года. Изучение метаболизма кальция проводили методом остеоденситометрии.

Результаты и обсуждение

Результаты экспериментального исследования. Неоднозначные данные различных авторов об эффективности блокаторов кальциевых каналов при патологии внутреннего уха вызвали необходимость уточнения их действия при СНТ в условиях эксперимента на животных.

Нами был предложен «Способ моделирования сенсоневральной тугоухости» (патент №2627155 РФ) [15] на основе акустического воздействия на животных — белых беспородных крыс на фоне иммобилизационного стрессирования. Эффективность модели подтверждали исследованием слуха по оценке рефлекса Прейера и по результатам исследования отоакустической эмиссии, а также по данным морфологических исследований структур внутреннего уха после забоя животных по окончании эксперимента. Эксперимент проведен на 42 животных. Проводилось сравнение с интактными животными. Гистологические исследования показали, что моделирование СНТ путем воздействия звукового сигнала на фоне иммобилизационного стрессирования экспериментальных животных сопровождается: гибелью путем цитолиза эпителиоцитов, выстилающих спиральную связку, и наружных опорных клеток; тяжелыми дистрофическими изменениями нейроцитов спирального ганглия, апоптозом некоторых из них, реактивными изменениями глии, отечно-дегенеративными изменениями отдельных нервных волокон слухового нерва; дистрофическими изменениями и уменьшением количества клеток спиральной связки, ранними признаками апоптоза, отеком спиральной связки; нарушением реологических свойств крови.

Наблюдаемое при этом резкое повышение уровня кальция в разных структурах спирального органа имеет двойную причинно-следственную значимость, когда повышение уровня кальция является одновременно причиной, триггером или неизбежным следствием при развитии патологии внутреннего уха.

Группу животных, участвующих в эксперименте, подвергали действию блокатора кальциевых каналов нимодипина (нимотопа), обладающего свойством проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать действие на метаболические и сосудистые процессы в головном мозге. В результате эксперимента с последующим изучением гистологических препаратов выявлено, что одновременное с моделированием СНТ использование нимодипина существенно снижает выраженность патологических изменений в органе слуха, причем на первый план выступает состояние спирального ганглия, в котором отмечаются слабовыраженный перичеселлюлярный отек и дистрофические изменения отдельных нейроцитов, а также деструкция эпителиоцитов спиральной связки и спирального выступа с формированием разнокалиберных шарообразных эозинофильных масс и их частичным лизисом при удовлетворительной сохранности прочих компонентов органов слуха. Эти изменения отражают: патогенетическую и первоочередную значимость состояния спирального ганглия и зоны спиральной связки, их большую уязвимость при развитии СНТ; профилактический эффект нимодипина, который, блокируя кальциевые каналы, уменьшает или предотвращает гибель или повреждение соответствующих структур

органа слуха, выступая в роли протектора. В связи с этим следует особо подчеркнуть выраженное уменьшение количества измененных нейроцитов с признаками апоптоза в спиральном ганглии и преобладание в последнем нервных клеток с типичным светлым ядром, с хорошо выраженными глыбками хроматина и ядрышками.

Кроме того, на другой группе животных показано, что отсроченное лечение нимодипином СНТ, вызванной стрессированием и звуковым воздействием, оказывает лечебное воздействие и уменьшает выраженность некоторых гистологических изменений. Отмечены: выраженное уменьшение отеков как показатель улучшения микроциркуляции и снижения гипоксии; редко встречаемые слабовыраженные начальные признаки апоптоза наружных волосковых клеток (НВК) с возможностью обратного развития; реже встречаемый апоптоз отдельных нейроцитов в спиральном ганглии в сравнении с группами без лечения; с уменьшением дистрофических изменений — нормализация морфофункционального состояния опорных, поддерживающих клеток и фибробластов спиральной связки. Выраженный цитолиз эпителиоцитов спиральной связки и спиральной связки в зоне наружной спиральной вырезки не исключает гибель этих клеток с целью стабилизации гомеостаза.

Таким образом, проведенные гистологические исследования органа слуха показали, что воздействие звуком на животных (90 дБ по 2 ч в день ежедневно в течение 7 сут) вызывает выраженные патологические изменения в органе слуха — в НВК, спиральной связке, но особенно в спиральном ганглии, которые сочетаются с положительными функциональными пробами на тугоухость и, следовательно, документируют возможность моделирования СНТ указанным способом при таких параметрах. Эти изменения усиливаются сразу после воздействия звуком на фоне стрессирования животных и тем более в отдаленные (через 2 нед) сроки после окончания воздействия, что отражает динамику прогрессирующих патологических изменений в спиральном органе. При этом более тяжелые изменения отмечаются в спиральном ганглии при выраженном перичеселлюлярном отеке и апоптозе нейроцитов. Патология НВК чаще соответствует ранним стадиям апоптоза, а именно маргинация хроматина, подчеркнутый рельеф кариолеммы, реже — гиперхромность ядра. В сосудистой полоске, спиральной связке, спиральном ганглии отмечаются признаки нарушения микроциркуляции — сладж, отек, изменение просвета сосудов. На нарушение гомеостаза органа слуха влияют лизирующиеся наружные поддерживающие клетки (Гензена), пограничные клетки (Клаудиуса) и эпителиоциты, выстилающие спиральную связку и спиральный выступ.

Анализ полученных результатов позволяет особо подчеркнуть более тяжелое (при данных условиях моделирования) повреждение нейроцитов спирального ганглия при удовлетворительной сохранности (с элементами раннего апоптоза) НВК; выраженные изменения клеточного и сосудистого компонентов спиральной связки (сладж, гибель фибробластов, моноклеарная реакция в поздние сроки); чрезвычайную реактивность эпителиоцитов спиральной связки в ранние и поздние сроки при всех условиях эксперимента с их деструкцией и формированием лизирующихся шаровидных эозинофильных масс.

У 6 животных из группы «модель тугоухости» и у 3 животных после «раннего лечения» нимодипином — соответственно 12 и 6 улиток, выделенных после декапитации ме-

тодом «прижизненной изоляции», под контролем сканирующей электронной микроскопии исследовали элементный состав волосковых клеток. Отмечены сдвиги в элементном составе клеток спирального органа в группе крыс «модель тугоухости» по сравнению с контролем, так, в частности, имеет место повышение доли кальция в составе нейроэпителиальных клеток. В группе животных, получавших «раннее лечение» нимодипином, имеется тенденция к уменьшению доли кальция, приближающейся к контрольному показателю, что можно считать обоснованием назначения этого блокатора кальциевых каналов.

Результаты клинического исследования. В результате обследования 115 больных с СНТ по данным тональной пороговой аудиометрии выявлено нарушение звуковосприимчивости 1–4-й степени.

Кальциевый метаболизм оценивали путем количественного определения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) при остеоденситометрии дистальной трети лучевой кости на моноэнергетическом денситометре DX-200 (США). Данные денситометрии по Т-критерию соответствовали показателям остеопении в 40% случаев ($1 < T < -2,5$), остеопороза — в 20% ($T < -2,5$), норме — в 40%. При I степени СНТ преобладали данные МПКТ, соответствующие норме, при СНТ II степени — остеопении, при III–IV степени —

остеопорозу. Признаки нарушения метаболизма кальция в костной ткани, подтвержденные тенденцией к развитию остеопоротических процессов, выявлены более чем у половины (60%) обследованных. Полученные данные определяют особую роль нарушений соотношения микроэлементов в организме, особенно кальция, в развитии СНТ [16] и диктуют необходимость их коррекции [17, 18]. Наиболее оправданным и патогенетически значимым представляется использование для этой цели препаратов группы блокаторов кальциевых каналов [19], в частности нимодипина.

Заключение

Выявленные нами в эксперименте и при клиническом исследовании признаки нарушения обмена кальция при СНТ следует считать патогенетически значимыми. Возможности коррекции этих нарушений с помощью препарата из группы блокаторов кальциевых каналов нимодипина доказаны в эксперименте на лабораторных животных и имеют клиническое значение для профилактики и лечения СНТ.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Косяков С.Я., Атанесян А.Г. *Сенсоневральная тугоухость. Современные возможности терапии с позиции доказательной медицины.* М.: МЦФЭР; 2008. Kosyakov SYa, Atanesyan AG. *Sensonevral'naya tugoukhost'. Sovremennye vozmozhnosti terapii s pozitsii dokazatel'noj meditsiny.* M.: MTsFER; 2008. (In Russ.)
2. Золотова Т.В. *Сенсоневральная тугоухость.* Ростов-на-Дону: Книга; 2013. Zolotova TV. *Sensonevral'naya tugoukhost'.* Rostov-na-Donu: Kniga; 2013. (In Russ.)
3. Кунельская Н.Л. Реабилитация пациентов с различными формами нейросенсорной тугоухости. *Российский медицинский журнал.* 2011;19(24):1478-1482. Kunelskaya NL. Rehabilitation of patients with various forms of sensorineural hearing loss. *Rossiiskij meditsinskij zhurnal.* 2011; 19(24):1478-1482. (In Russ.)
4. Долгих В.Т., Захаров И.В., Иванов С.Р. Использование неотона и фенотина для коррекции метаболических нарушений в головном мозге при ЧМТ. *Анестезиология и реаниматология.* 1999;1:54-56. Dolgikh VT, Zakharov IV, Ivanov SR. The use of neoton and phenoptin for the correction of metabolic disorders in the brain in brain injury. *Anesteziologya i reanimatologiya.* 1999;1:54-56. (In Russ.)
5. Castiglione A, Ciorba A, Aimoni C, Orioli E, Zeri G, Vigliano M, et al. Sudden Sensorineural Hearing Loss and Polymorphisms in Iron Homeostasis genes: New Insights from a Case-Control Study. *Bio Med Research International.* 2015;01:1-10. <https://doi.org/10.1155/2015/834736>
6. Золотова Т.В., Анохина Е.А. Изменение окислительных и антиокислительных свойств крови под воздействием перфторана у больных острой сенсоневральной тугоухостью. *Вестник оториноларингологии.* 2010;4:20-24. Zolotova TV, Anokhina EA. Changes in the oxidative and antioxidant properties of blood under the influence of perfloran in patients with acute sensorineural hearing loss. *Vestnik otorinolaringologii.* 2010;4:20-24. (In Russ.)
7. Золотова Т.В., Гребенюк И.Э. Содержание антител к нейротрофинам и активность протеолитических ферментов в сыворотке крови у больных с сенсоневральной тугоухостью. *Вестник оториноларингологии.* 2010;4:25-28. Zolotova TV, Grebenyuk IE. The content of antibodies to neurotrophins and the activity of proteolytic enzymes in blood serum in patients with sensorineural hearing loss. *Vestnik otorinolaringologii.* 2010;4:25-28. (In Russ.)
8. Orrenius S, Zhivotovsky B, Nicotera P. Regulation of cell death: the calcium — apoptosis link. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003;4: 552-565. <https://doi.org/92819664>
9. Harr MW, Distelhorst CW. Apoptosis and autophagy: decoding calcium signals that mediate life or death. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2010;2(10):0055-0079. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a005579>
10. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Абрамов В.Ю., Темнов А.А., Левина Ю.В., Кудеева Я.Ю. и др. Ототоксическое воздействие цисплатина на внутреннее ухо. *Вестник оториноларингологии.* 2015;80(1):21-24. Kryukov AI, Kunelskaya NL, Abramov VYu, Temnov AA, Levina YuV, Kudeeva YaYu, et al. Ototoxic effect of cisplatin on the inner ear. *Vestnik otorinolaringologii.* 2015;80(1):21-24. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201580121-24>
11. Золотова Т.В., Панченко С.Н. Экспериментальная сенсоневральная тугоухость ототоксического генеза у животных: апоптотический путь гибели клеток спирального органа. *Вестник оториноларингологии.* 2010;4:29-31. Zolotova TV, Panchenko SN. Experimental sensorineural hearing loss of ototoxic origin in animals: an apoptotic pathway for cell death of a spiral organ. *Vestnik otorinolaringologii.* 2010;4:29-31. (In Russ.)
12. Mann W, Beck C. Calcium antagonists in the treatment of sudden deafness. *Arch Otorhinolaryngol.* 1986;243(3):170-173.
13. Капустин Р.В. Нимотоп в комплексном лечении хронических нарушений мозгового кровообращения. *Здоровье Украины.* 2003;64(2):3-4.

- Kapustin RV. Nimotope in the complex treatment of chronic cerebrovascular disorders. *Zdorov'e Ukrainy*. 2003;64(2):3-4. (In Russ.)
14. Золотова Т.В., Золотова А.Н. Психоэмоциональные нарушения при кохлеовестибулярной дисфункции. *Российская оториноларингология. Приложение 1*. 2013;179-180. Zolotova TV, Zolotova AN. Psychoemotional disorders with cochleovestibular dysfunction. *Rossiiskaya otorinolaringologiya. Prilozhenie 1*. 2013;179-180. (In Russ.)
15. Золотова Т.В., Дубинская Н.В., Лобзина Е.В. Способ моделирования сенсоневральной тугоухости. Патент №2627155 РФ. Бюлл. 2017. №22. Zolotova TV, Dubinskaya NV, Lobzina EV. Sposob modelirovaniya sensonevral'noj tugoukhosti. Patent №2627155 RF. Byull. 2017. №22. (In Russ.)
16. Золотова Т.В., Дубинская Н.В. Микроэлементный состав клеток спирального органа при сенсоневральной тугоухости. *Медицинский вестник Юга России*. 2012;2:49-52. Zolotova TV, Dubinskaya NV. The microelement composition of the cells of the spiral organ with sensorineural hearing loss. *Meditsinskij vestnik Yuga Rossii*. 2012;2:49-52. (In Russ.)
17. Золотова Т.В., Дубинская Н.В. Изучение нарушений метаболизма кальция и их взаимосвязей с другими факторами патогенеза сенсоневральной тугоухости. *Российская оториноларингология. Приложение 1*. 2013;168-169. Zolotova TV, Dubinskaya NV. The study of disorders of calcium metabolism and their relationships with other pathogenesis factors of sensorineural hearing loss. *Rossiiskaya otorinolaringologiya. Prilozhenie 1*. 2013;168-169. (In Russ.)
18. Золотова Т.В., Дубинская Н.В. Состояние кальциевого метаболизма у больных с сенсоневральной тугоухостью по результатам остеоденситометрии. Материалы XIX съезда оториноларингологов России. Казань. 2016;300-302. Zolotova TV, Dubinskaya NV. Sostoyanie kal'tsievogo metabolizma u bol'nykh s sensonevral'noj tugoukhost'yu po rezul'tatam osteodensitometrii. Materialy XIX s"ezda otorinolaringologov Rossii. Kazan. 2016;300-302. (In Russ.)
19. Wong ACY, Froud KE, Hsieh YSY. Noise-induced hearing loss in the 21st century: A research and translational update. *World Journal of Otorhinolaryngology*. 2013;3(3):58-70. (In Russ.)

Поступила 08.04.19

Received 08.04.19

Принята в печать 09.10.19

Accepted 09.10.19