

УДК 612.858.78

ПЕРСПЕКТИВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА РЕГИСТРАЦИИ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ ОТОАКУСТИЧЕСКОЙ ЭМИССИИ ДЛЯ ДИНАМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ВНУТРИЧЕРЕПНОГО ДАВЛЕНИЯ

© 2022 г. О. Б. Пасекова^{1,*}, Е. Э. Сигалева¹, Л. Ю. Марченко¹, К. П. Иванов^{1,2}, Э. И. Мащнев¹,
О. И. Орлов¹

¹ Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН
123007 Москва, Хорошевское шоссе, 76А, Россия

² Российский университет дружбы народов
117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Россия

*E-mail: obp1710@gmail.com

Поступила в редакцию 05.04.2022 г.

После доработки 14.06.2022 г.

Принята к публикации 20.07.2022 г.

Экспериментальное исследование выполнено в условиях наземного моделирования физиологических эффектов микрогравитации – 21-суточной “сухой” иммерсии. На протяжении эксперимента десять здоровых добровольцев находились в ванне, наполненной термонейтральной ($t = 33 \pm 1^\circ\text{C}$) водой, в положении лежа на спине, отделенные от поверхности воды водонепроницаемой пленкой и полностью погруженные в воду. Исследование функционального состояния улитки внутреннего уха проводилось с использованием методов задержанной вызванной отоакустической эмиссии (ЗВОАЭ) и отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения (ПИОАЭ). Анализ полученных данных показал статистически значимое снижение показателя отношения сигнал/шум ЗВОАЭ на частоте стимуляции 1 кГц ($p \leq 0.05$) и тенденцию к снижению показателя отношения сигнал/шум ПИОАЭ на частотах стимуляции ниже 1 кГц (556; 684; 988 Гц). Регистрация отоакустической эмиссии предлагается в качестве перспективного неинвазивного метода для изучения механизмов перераспределения жидких сред организма в краниальном направлении в условиях моделируемой микрогравитации и космического полета.

Ключевые слова: задержанная вызванная отоакустическая эмиссия, отоакустическая эмиссия на частоте продукта искажения, микрогравитация, “сухая” иммерсия, внутричерепное давление

DOI: 10.31857/S0235009222040059

ВВЕДЕНИЕ

Физиологическое моделирование микрогравитационных эффектов на организм человека с использованием метода “сухой” иммерсии было разработано специалистами ГНЦ РФ-ИМБП РАН в 1970-х гг. Е.Б. Шульженко и И.Ф. Виль-Вильямс предложили метод длительного проведения иммерсионных исследований, основанный на принципе “сухого” погружения, создаваемого специальной водонепроницаемой и высокоэластичной тканью (Шульженко, Виль-Вильямс, 1976; Шульженко, 1975). В этом случае испытуемый в положении лежа укладывался на гидроизолирующую ткань и погружался в иммерсионную среду (ванну, наполненную термонейтральной водой) до уровня шеи. Площадь поверхности используемой ткани значительно превышала площадь водной поверхности. Складки гидроизоли-

рующего материала вместе с иммерсионной средой, заключенной в них, смыкались на средней линии тела испытуемого, свободно облекая его со всех сторон. Никаких ложементов, которые могли бы служить опорой для тела испытуемого в иммерсионной среде, не применялось. Высокоэластичные свойства ткани искусственно повышали плотность жидкости, создавая условия практически нулевой плавучести. С момента появления модель “сухой” иммерсии стала основной в России для изучения эффектов невесомости (Томиловская и др., 2020).

На сегодняшний день проведен ряд исследований, результаты которых свидетельствуют об односторонних изменениях, происходящих в организме человека во время кратковременных реальных космических полетов и в условиях пребывания в “сухой” иммерсии. Микрогравитация

и ограничение двигательной активности космонавтов в условиях космического полета приводят к различным физиологическим изменениям в отдельных органах и системах их организма. К этим изменениям в первую очередь следует отнести перераспределение жидких сред организма в краниальном направлении, опорную и весовую аксиальную разгрузку, гиподинамию. Указанные факторы моделируются в земных условиях при использовании модели “сухой” иммерсии (Козловская, 2008; Tomilovskaya et al., 2019).

Перераспределение жидких сред организма в краниальном направлении, происходящее, как в условиях реального космического полета, так и при моделировании факторов космического полета, не исключает возможности повышения внутричерепного давления (ВЧД). По данным американских исследователей, у некоторых членов экипажей Международной космической станции, совершивших длительные полеты, отмечены изменения зрительных функций и отек сосочков зрительных нервов, что, предположительно, связано с повышением ВЧД в условиях невесомости (Рукавишников и др., 2013).

У астронавтов и космонавтов, совершивших длительные космические полеты, по данным функциональной магнитно-резонансной томографии отмечаются признаки кортикальной реорганизации, изменения функциональных взаимодействий кортикальных нейронных сетей (Pechenkova et al., 2019; Demertzi et al., 2016).

Проспективное исследование количественных изменений объема цереброспинальной жидкости в желудочках головного мозга космонавтов по результатам анализа данных магнитно-резонансной томографии до и после полета, а также через 7 мес после приземления, показало значительное увеличение объемов бокового и третьего желудочков мозга, а также общего объема желудочков мозга в послеполетном периоде. В позднем послеполетном периоде сохранялось остаточное увеличение объемов желудочков, что было обусловлено, по мнению авторов, снижением реорборции цереброспинальной жидкости в условиях микрогравитации (Van Ombergen et al., 2019).

Мониторинг изменений ВЧД необходим для динамической оценки функционального состояния космонавтов, что является важным компонентом медицинского обеспечения пилотируемых космических полетов. Предполагается возможность осуществления неинвазивного мониторинга ВЧД с использованием регистрации различных классов отоакустической эмиссии (ОАЭ) (Avan et al., 2018; Vüki et al., 2009).

ОАЭ представляет собой колебания, генерируемые волосковыми клетками улитки внутреннего уха спонтанно или в ответ на воздействие акустического стимула. Колебания наружных волоско-

вых клеток передаются ретроградным путем через цепь слуховых косточек к барабанной перепонке, которая колеблется подобно мембране громкоговорителя и передает сигналы в виде звуковых волн в наружный слуховой проход. Слуховой нерв в генерации ОАЭ не участвует. ОАЭ может быть зарегистрирована в наружном слуховом проходе при нормальном функционировании среднего уха. Параметры отоакустического ответа имеют различные показатели в зависимости от частоты предъявления стимулов. В случае сохранения нормальной слуховой функции эти параметры остаются стабильными (Beattie et al., 2003). В настоящее время метод регистрации ОАЭ нашел широкое применение в отоларингологической и аудиологической практике для диагностики нарушений слуха (Harris, Probst, 2002).

Известно, что изменения ВЧД оказывают влияние на внутреннее ухо путем связи субарахноидального пространства головного мозга с перилимфатическим пространством внутреннего уха через кохлеарный водопровод (Vüki et al., 1996). Передача давления цереброспинальной жидкости во внутреннее ухо через кохлеарный водопровод осуществляется в течение нескольких секунд (Thalen et al., 2001). Повышение ВЧД, передающееся на внутривлабиринтное пространство, приводит к увеличению гидростатической нагрузки на стремячко в области овального окна, увеличению жесткости его кольцевидной связки, что вызывает в свою очередь изменения параметров ОАЭ. В связи с этим предполагают возможность осуществлять мониторинг изменений уровня ВЧД путем оценки вызванного ответа наружных волосковых клеток улитки на стимуляцию акустическими стимулами, на чем и основан метод регистрации ОАЭ (Kemp, 1978).

В исследовании И.В. Рукавишникова и соавт. в условиях 7-часовой и 3-суточной “сухой” иммерсии изучалась динамика параметров ОАЭ с использованием метода регистрации электрической активности наружных волосковых клеток (DPMC – Phase Shift of Microphonic Cochlear Potential) при изменении положения тела по схеме: положение “сидя” – “горизонтальное” положение – “антиортостатическое” положение под углом -6° – положение “сидя”. Были получены результаты, свидетельствующие о тенденции сдвига параметров фазы отоакустического ответа в сторону увеличения при переходе из “горизонтального” положения в “антиортостатическое”, что, по мнению авторов, связано с возможным повышением ВЧД. В данном исследовании была предложена перспектива использования регистрации ОАЭ для неинвазивной оценки параметров ВЧД в условиях моделирования физиологических эффектов невесомости (Рукавишников и др., 2013).

Цель настоящей работы – изучение влияния отдельных факторов микрогравитации в условиях моделируемого эксперимента с 21-суточной “сухой” иммерсией на функциональное состояние внутреннего уха человека и оценки информативности и перспективы применения метода регистрации отоакустической эмиссии для неинвазивного контроля возможных изменений ВЧД в условиях “сухой” иммерсии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие десять соматически здоровых мужчин-добровольцев в возрасте от 23 до 34 лет, медиана возраста – 30.5 лет, с отсутствием указаний на заболевания органа слуха в анамнезе. По данным тональной аудиометрии была исключена патология слуховой системы на момент начала испытаний. Все добровольцы имели допуск врачебно-экспертной комиссии ГНЦ РФ ИМБП РАН и подписали Информированное согласие на участие в исследовании. Программа эксперимента была одобрена Комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ ИМБП РАН (протокол № 483 от 3 августа 2018 г.).

Регистрацию и математический анализ параметров ОАЭ проводили при помощи широко используемого в аудиологической практике прибора “Нейро-Аудио” производства компании “Нейрософт”, Россия. Применялись методики регистрации задержанной вызванной отоакустической эмиссии (ЗВОАЭ) и отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения (ПИОАЭ).

Регистрацию ОАЭ у добровольцев проводили в период пребывания их в иммерсионной ванне, в положении лежа на спине, в условиях минимизации внешнего шумового фона, последовательно на 3-и, 7-, 14- и 21-е сутки эксперимента.

Исследования фоновых параметров (“фон”) и периода последствия (“после воздействия”) были выполнены в аналогичных внешних условиях, в помещении стенда “сухая” иммерсия, в положении испытуемого лежа на кушетке, вне иммерсионной ванны. Уровень внешнего шума в момент проведения исследований не превышал 40 дБ (по данным приложения “Шумомер” для ОС Android).

Для регистрации различных классов ОАЭ (ЗВОАЭ и ПИОАЭ) использовали внутриушной датчик со сменной индивидуальной насадкой, помещенной в наружный слуховой проход. Последовательно проводили моноауральную стимуляцию левого и правого уха соответственно.

При регистрации ЗВОАЭ использовали стимуляцию широкополосными звуковыми щелчками с частотой 1–5 кГц, интенсивностью 70 дБ УЗД, длительностью 1 мс. Звуковые стимулы предъявлялись в так называемом “нелинейном режиме”.

Предъявляемые акустические стимулы были объединены в группы, состоящие из четырех щелчков. Первые три звуковых щелчка в каждой группе имели одинаковую полярность и равную интенсивность. Четвертый щелчок имел противоположную полярность и превосходил предыдущие стимулы по интенсивности в 3 раза. Последовательно осуществляли регистрацию вызванного ответа волосковых клеток внутреннего уха на предъявленные стимулы. Анализ параметров ЗВОАЭ проводили по 1000 усреднениям. Критериями репрезентативности ответа для дальнейшего анализа результатов были: воспроизводимость ответа ОАЭ – не менее 60%, соотношение сигнал/шум – не менее 6 дБ УЗД. Оценивали показатели отношения сигнал/шум (дБ) для частот 1, 2, 3 и 4 кГц.

При регистрации ПИОАЭ использовали стимуляцию парой чистых тонов с частотами $f_1 - f_2$, интенсивностью $F_1 - 65$, $F_2 - 55$ дБ УЗД, длительностью 5 мс в частотной полосе стимуляции 556–4000 Гц. Отношение между частотами составляло: $f_1 = 1.2 f_2$. В ответ на стимуляцию в связи с нелинейными свойствами улитки в слуховом проходе, помимо подаваемых тонов, появлялись их кубические продукты искажения. Регистрировали самый мощный из них – на частоте $2f_1 - f_2$. Критериями оценки результатов были: воспроизводимость ответа не менее 70%, соотношение сигнал/шум – не менее 6 дБ УЗД. Оценивали показатели отношения сигнал/шум (дБ) для частот 556; 684; 988; 1481; 2222; 2963 и 4444 Гц.

Для ЗВОАЭ измерения выполнены с участием десяти добровольцев ($n = 10$).

Регистрация ПИОАЭ проведена с участием шести добровольцев ($n = 6$).

Для оценки результатов исследований использовали средние по группе испытуемых ($M \pm m$) показатели отношения сигнал/шум ОАЭ (дБ), для правого и левого уха соответственно.

Статистическую обработку полученных результатов проводили методом описательной статистики с использованием пакета STATISTICA (версия 10.0) для Windows. Для сравнения значимости различий между средними значениями выборок использовали непараметрический критерий Вилкоксона. На всех этапах эксперимента различия оценивали по сравнению с фоновыми значениями. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего было выполнено 952 измерения. Для ЗВОАЭ общее количество измерений в частотной полосе 1–4 кГц составило – 448, из которых критерий “воспроизводимости ответа не менее 60%” соответствовали: 334 (74.55%); для “фоновых из-

Таблица 1. Показатели отношения сигнал/шум (дБ) ЗВОАЭ ($n = 10$) в эксперименте с 21-суточной “сухой” иммерсией ($M \pm m$)

Показатели		Частота стимуляции						
		Исследуемое ухо	Фон	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки	После воздействия
Сигнал/шум, дБ ЗВОАЭ ($n = 10$)	1 кГц	Правое ухо	3.8 ± 1.6	$-0.7 \pm 0.8^*$	$-1.1 \pm 1.1^*$	$-1.2 \pm 1.5^*$	$-2.4 \pm 1.8^*$	5.2 ± 1.9
		Левое ухо	5.2 ± 1.2	$-1.8 \pm 1.6^*$	$-0.9 \pm 1.7^*$	$-2.1 \pm 1.4^*$	$-1.4 \pm 1.7^*$	6.3 ± 2.5
	2 кГц	Правое ухо	11.3 ± 1.2	10.5 ± 1.9	7.5 ± 2.3	10.4 ± 2.1	8.0 ± 2.8	10.8 ± 1.5
		Левое ухо	9.0 ± 1.4	6.8 ± 3.5	3.7 ± 2.5	8.7 ± 1.5	7.5 ± 1.9	11.3 ± 0.7
	3 кГц	Правое ухо	9.6 ± 0.7	10.5 ± 1.2	9.8 ± 2.0	10.5 ± 0.9	10.1 ± 1.4	7.3 ± 0.4
		Левое ухо	7.1 ± 1.1	7.2 ± 2.3	6.2 ± 1.3	9.9 ± 0.8	9.0 ± 0.9	7.5 ± 0.8
	4 кГц	Правое ухо	2.3 ± 1.2	5.0 ± 1.3	6.8 ± 1.3	5.7 ± 1.2	5.2 ± 1.2	1.0 ± 2.3
		Левое ухо	0.2 ± 1.0	2.8 ± 2.5	4.4 ± 1.6	5.2 ± 1.0	5.4 ± 0.9	2.8 ± 1.4

Примечание: * – достоверно значимые различия ($p \leq 0.05$).

мерений” – 65 из 80 измерений (81.25%), для измерений “на 3-и сутки” – 57 из 80 измерений (71.25%), для измерений “на 7-е сутки” – 55 из 80 измерений (68.75%), для измерений “на 14-е сутки” – 61 из 80 измерений (76.25%), для измерений “на 21-е сутки” – 56 из 80 измерений (70%), для измерений в периоде последействия (“после воздействия”) – 40 из 48 измерений (83.33%).

Для ПИОАЭ общее количество измерений в частотной полосе 556 – 4444 Гц составило 504 измерения, из которых безартефактных, доступных для обработки и анализа измерений, составили 420 из 504 (83.33%); критерию “воспроизводимости ответа не менее 70%” соответствовали: 390 из 504 измерений (77.4%); по “фоновым измерениям” – 56 из 56 измерений (100%); по измерениям на “3-и сутки” – 64 из 70 измерений (91.4%); по измерениям “на 7-е сутки” – 75 из 84 измерений (89.2%); “на 14-е сутки” – 75 из 84 измерений (89.2%), на “21-е сутки” – 67 из 70 измерений (95.7%) и для периода последействия (“после воздействия”) – 53 из 56 измерений (94.6%) соответственно.

Таким образом, зарегистрированные ответы ОАЭ, полученные в ходе исследования, характеризовались высокой репрезентативностью и могли быть учтены в статистическом анализе.

При анализе полученных данных ЗВОАЭ для частоты стимуляции 1 кГц показатели отношения сигнал/шум ($M \pm m$) в фоне составили в среднем по группе ($n = 10$) для правого уха – 3.8 ± 1.6 дБ, для левого уха – 5.2 ± 1.2 дБ. Во время пребывания испытуемых в иммерсионной ванне при измерениях на 3-и, 7-, 14- и 21-е сутки воздействия отмечалось статистически достоверное ($p \leq 0.05$) снижение (до отрицательных значений) параметров отношения сигнал/шум ЗВОАЭ (дБ), что со-

ставляло: на 3-и сутки воздействия – $-0.7 \pm 0.8^*$ ($p = 0.021825$) и $-1.8 \pm 1.6^*$ ($p = 0.012516$) дБ, на 7-е сутки – $-1.1 \pm 1.1^*$ ($p = 0.046854$) и $-0.9 \pm 1.7^*$ ($p = 0.024933$) дБ, на 14-е сутки – $-1.2 \pm 1.5^*$ ($p = 0.036659$) и $-2.1 \pm 1.4^*$ ($p = 0.012516$) дБ, на 21-е сутки – $-2.4 \pm 1.8^*$ ($p = 0.036659$) и $-1.4 \pm 1.7^*$ ($p = 0.021825$) дБ (правое и левое ухо соответственно).

В периоде последействия на 14-е сутки, а для двух испытуемых измеренные на 1- и 2-е сутки по окончании воздействия показатели ЗВОАЭ для частоты 1 кГц вернулись к положительным величинам.

Для показателей отношения сигнал/шум ЗВОАЭ в частотном диапазоне стимуляции 2–4 Гц при измерениях на протяжении эксперимента и в последействии отмечались незначительные, разнонаправленные, в границах положительных значений изменения, статистически достоверных изменений для данных показателей выявлено не было (табл. 1).

Анализ динамики параметров медиан и интерквартильного размаха отношения сигнал/шум ЗВОАЭ показал вариабельный диапазон степеней дисперсии внутригрупповых индивидуальных значений и достоверное снижение отношения сигнал/шум ЗВОАЭ на частоте 1 кГц. Для частот стимуляции выше 1 кГц достоверных отклонений параметров выявлено не было (рис. 1).

При анализе динамики изменения параметров ПИОАЭ для частот стимуляции 556; 684 и 988 Гц обращает на себя внимание выраженное снижение до отрицательных значений показателей отношения сигнал/шум в период иммерсионного воздействия с восстановлением параметров к фоновым значениям в периоде последействия (табл. 2).

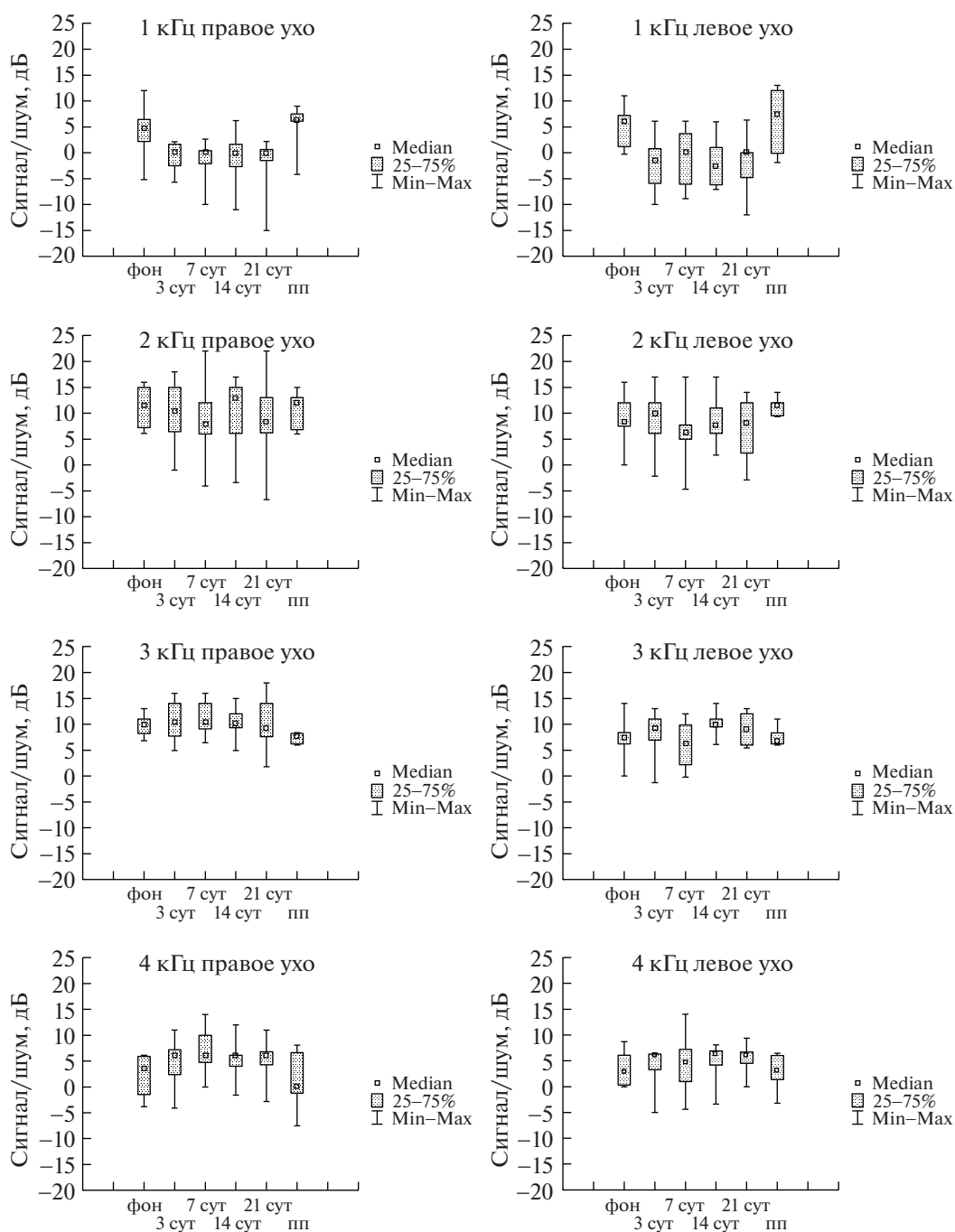


Рис. 1. Показатели отношения сигнал/шум, дБ ЗВОАЭ для частот стимуляции 1–4 кГц. Представлены медианы и интерквартильный размах 25–75%.

Примечание: фон – фоновые параметры, 3-и, 7-, 14-, 21-е сутки – период воздействия, пп – период последствия.

Для частот стимуляции 2222; 2963 и 4444 Гц прослеживается тенденция к снижению параметров ПИОАЭ на протяжении всего периода иммерсионного воздействия. С увеличением частоты тенденция снижения приобретает более “плавный” характер, разница между фоновыми показателями и показателями ПИОАЭ в процессе воздействия с увеличением частоты стимуляции становится менее выраженной. В послед-

ствии показатели отношения сигнал/шум ПИОАЭ приблизились к фоновым значениям. Для частот стимуляции 2222; 2963 и 4444 Гц значения параметра отношения сигнал/шум в фоне и последствии были также выше значений, отмеченных в процессе воздействия, однако, различия показателей были менее выраженными, отмечались небольшие в границах положительных значений изменения параметров ПИОАЭ (табл. 2).

Таблица 2. Показатели отношения сигнал/шум (дБ) ПИОАЭ ($n = 6$) в эксперименте с 21-суточной “сухой” иммерсией ($M \pm m$)

Показатели		Частота стимуляции						
		Исследуемое ухо	фон	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки	После воздействия
Сигнал/шум, дБ ПИОАЭ ($n = 6$)	556 Гц	Правое ухо	4.8 ± 1.6	-3.7 ± 3.4	-8.2 ± 3.3	-5.6 ± 2.5	-0.9 ± 1.6	2.4 ± 2.0
		Левое ухо	1.5 ± 3.0	-6.9 ± 1.2	-2.9 ± 2.4	-6.0 ± 1.4	-4.6 ± 2.6	-1.8 ± 3.6
	684 Гц	Правое ухо	1.3 ± 4.6	-6.1 ± 2.5	-4.7 ± 2.6	-4.9 ± 2.2	0.6 ± 2.0	2.1 ± 2.6
		Левое ухо	4.9 ± 1.5	-0.6 ± 3.2	-1.8 ± 3.0	-5.2 ± 1.8	-1.0 ± 3.5	3.6 ± 1.3
	988 Гц	Правое ухо	5.0 ± 0.2	-0.9 ± 2.1	-2.7 ± 2.3	-3.4 ± 1.5	1.8 ± 2.5	5.1 ± 0.7
		Левое ухо	5.8 ± 1.1	-1.1 ± 2.0	-2.3 ± 3.5	-4.0 ± 4.3	-0.4 ± 3.4	3.2 ± 2.8
	1481 Гц	Правое ухо	11.4 ± 3.9	4.4 ± 0.1	4.7 ± 0.4	5.0 ± 0.2	7.0 ± 1.5	11.2 ± 2.5
		Левое ухо	12.4 ± 4.4	5.8 ± 1.0	5.0 ± 0.6	5.1 ± 0.6	7.0 ± 1.9	8.7 ± 2.6
	2222 Гц	Правое ухо	12.4 ± 2.9	8.5 ± 1.8	7.1 ± 1.6	8.7 ± 1.9	8.5 ± 2.8	13.8 ± 3.5
		Левое ухо	14.8 ± 3.8	10.0 ± 2.1	8.4 ± 1.9	7.5 ± 1.1	7.7 ± 1.4	10.1 ± 2.0
	2863 Гц	Правое ухо	15.5 ± 3.7	12.9 ± 1.6	8.9 ± 2.1	12.5 ± 2.1	9.6 ± 2.2	15.7 ± 3.3
		Левое ухо	11.5 ± 2.4	10.3 ± 2.8	8.1 ± 2.0	10.7 ± 2.3	10.8 ± 1.5	13.8 ± 2.7
	4444 Гц	Правое ухо	17.5 ± 4.4	16.7 ± 2.7	13.5 ± 2.2	12.6 ± 2.9	16.8 ± 2.8	20.3 ± 2.8
		Левое ухо	9.1 ± 3.5	12.2 ± 3.8	10.8 ± 2.5	11.0 ± 2.0	11.4 ± 2.4	13.9 ± 3.3

Примечание: * – достоверно значимые различия ($p \leq 0.05$).

Достоверных различий при статистическом анализе данных ПИОАЭ получено не было. Возможно, это связано с недостаточным для статистической обработки количеством измерений (на отдельных этапах исследования корректные измерения получены не для всей группы испытуемых). Однако при визуальном анализе графиков, представляющих динамику изменения параметров медиан и интерквартильного размаха внутригрупповых показателей отношения сигнал/шум ПИОАЭ, обращает на себя внимание выраженное снижение до отрицательных значений, величин для частот стимуляции 556; 684 и 988 Гц. На частоте стимуляции 1481 Гц отмечена отчетливая тенденция к снижению параметров ПИОАЭ в сравнении с фоновыми (в границах положительных величин) и сохранении относительно стабильных значений на протяжении всего периода воздействия. Для частот стимуляции 2222; 2963 и 4444 Гц отмечены незначительные изменения параметров ПИОАЭ (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Со времени открытия феномена отоакустической эмиссии (ОАЭ) (Кетр, 1978) были проведены ряд исследований, касающиеся как теоретических аспектов механизмов генерации ОАЭ, так и возможностей использования метода для неинвазивного мониторинга ВЧД. Было выдвинуто

предположение о влиянии интралабиринтного давления на параметры отоакустического ответа (Wilson, 1980). Описано влияние изменения положения тела из “вертикального” в положение “лежа на спине” на параметры различных классов отоакустической эмиссии (Bell, 1992). В дальнейших исследованиях было показано, что изменения ВЧД могут быть выявлены при помощи метода регистрации ОАЭ. Ряд авторов указывали на изменение показателей ОАЭ в зависимости от изменения уровня ВЧД. В серии экспериментов с регистрацией ОАЭ при изменении положения тела из положения “сидя” в положение “лежа” с наклоном головного конца кровати от 0 до -30° показана высокая чувствительность частот ОАЭ, ниже 2 кГц к изменениям ВЧД (Büki et al., 2000).

В исследовании с регистрацией параметров ПИОАЭ при перемене положения тела испытуемого, находящегося на наклонном столе с различным углом наклона головного конца (90°, 0°, -30° и -45°), были показаны достоверные изменения ($p \leq 0.01$) параметров ПИОАЭ. При перемене положения тела из “вертикального” в положение “лежа под углом -45°”, были продемонстрированы достоверные изменения параметров ПИОАЭ на частотах от 750 до 1500 Гц, тогда как на частотах выше 1500 Гц изменения ПИОАЭ были минимальными (Voss et al., 2006). В исследовании с применением различных методов регистрации отоакустического ответа – спонтанной

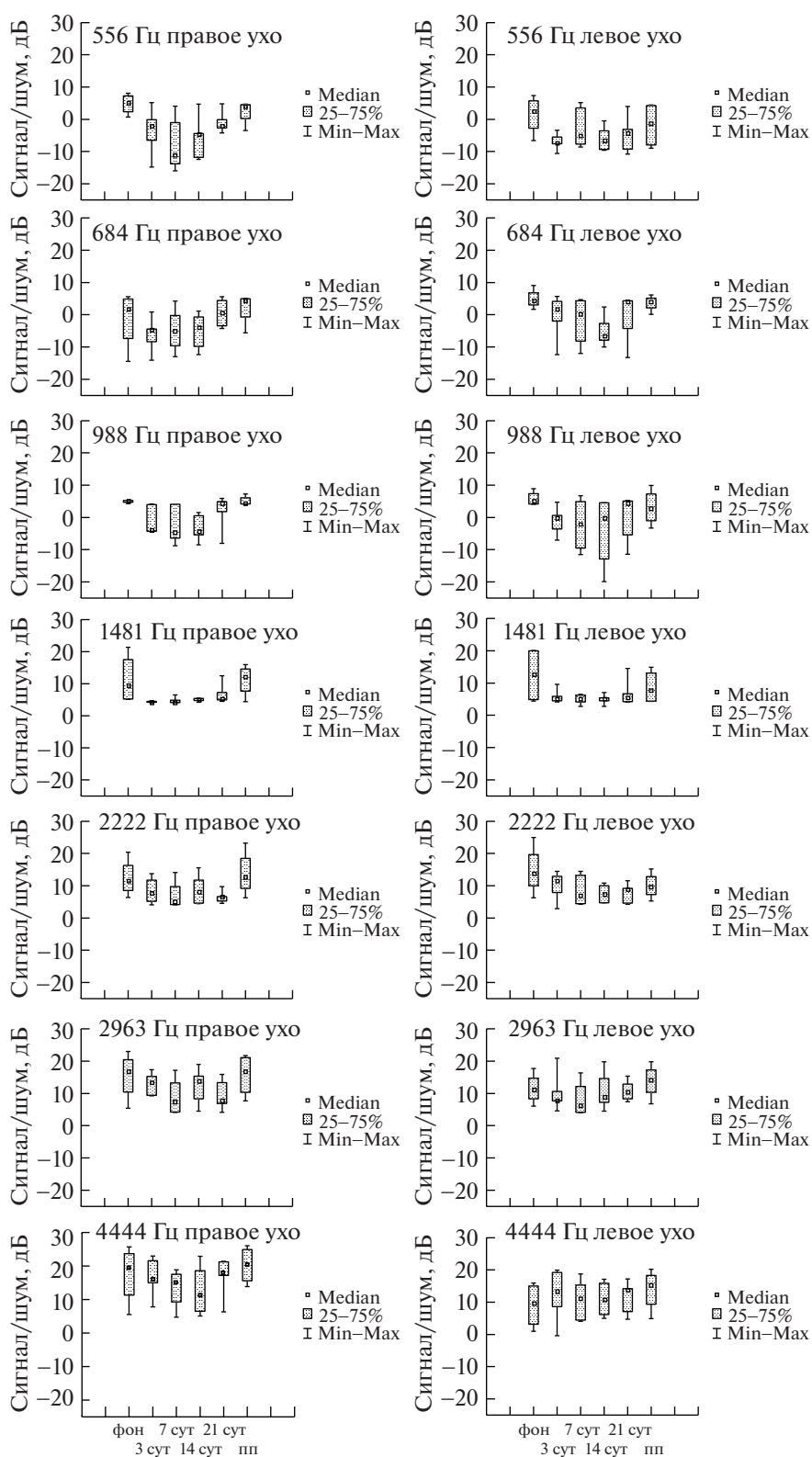


Рис. 2. Показатели отношения сигнал/шум, дБ ПИОАЭ для частот стимуляции 556; 684; 988; 1481; 2222; 2963; 4444 Гц. Представлены медианы и интерквартильный размах 25–75%.

Примечание: фон – фоновые параметры, 3-и, 7-, 14-, 21-е сутки – период воздействия, пп – период последействия.

отоакустической эмиссии (СОАЭ), ЗВОАЭ и ПИОАЭ у здоровых добровольцев и пациентов с нормотензивной гидроцефалией при положениях тела горизонтально “лежа на спине” и положении “лежа с различным углом наклона” ($-30^{\circ}/+30^{\circ}$) было отмечено, что повышение ВЧД у здоровых добровольцев приводит к снижению амплитуды ответа СОАЭ и ЗВОАЭ. При регистрации ПИОАЭ выявлено частотно-зависимое снижение амплитуды ответа с максимальной выраженностью изменений на низких частотах как в контрольной группе, так и в группе пациентов (Frank et al., 2000). Лоули и соавт. было проведено инвазивное измерение ВЧД в условиях изменения положения тела из “вертикального” в положение “лежа” моделируемой 24-часовой микрогравитации в антиортостатическом положении (-6°) и во время острой микрогравитации в параболическом полете, выявившее умеренно выраженные изменения ВЧД в этих условиях (Lawley et al., 2017). В эксперименте с использованием неинвазивного метода регистрации ОАЭ в условиях острой микрогравитации при параболических полетах было доказано, что этот метод является сопоставимым и конкурентным по сравнению с инвазивными методами для оценки динамики ВЧД (Avan et al., 2018).

Таким образом, полученные в эксперименте с 21-суточной “сухой” иммерсией достоверные изменения параметров ОАЭ обусловлены физиологическими эффектами моделируемых эффектов микрогравитации, связанными с перераспределением жидких сред организма в краниальном направлении, что полностью согласуется с данными исследований других авторов и литературными источниками.

Полученные результаты подтверждают перспективность использования регистрации различных классов ОАЭ для изучения возможного феномена микрогравитационного повышения ВЧД у космонавтов в космическом полете.

ВЫВОДЫ

– В эксперименте с моделируемой микрогравитацией в условиях 21-суточной “сухой” иммерсии при регистрации задержанной вызванной отоакустической эмиссии (ЗВОАЭ) выявлено достоверное ($p \leq 0.05$) снижение показателей отношения сигнал/шум для частоты стимуляции 1 кГц.

– При регистрации отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения (ПИОАЭ) выявлена тенденция к снижению показателей отношения сигнал/шум для частот стимуляции ниже 1 кГц (556; 684 и 988 Гц).

– Полученные в настоящем эксперименте результаты полностью согласуются с данными других исследователей об изменении показателей

ОАЭ в низкочастотном диапазоне при повышении ВЧД.

– Подтверждена связь изменений параметров ОАЭ в низкочастотном диапазоне с перераспределением жидких сред организма в краниальном направлении, что свидетельствует о возможной нарастающей гидратации субарахноидального пространства головного мозга, повышении внутрилабиринтного и внутричерепного давления в условиях моделируемой микрогравитации.

– Метод регистрации ОАЭ предлагается в качестве перспективного метода неинвазивного мониторинга динамики ВЧД в условиях космического полета.

Работа выполнена в рамках базовых тем 65.1 и 64.1 ФНИ РАН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Козловская И.Б. Фундаментальные и прикладные задачи иммерсионных исследований. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2008. Т. 42. № 5. С. 3–7.
- Рукавишников И.В., Томиловская Е.С., Мацнев Э.И., Дениз П., Эван П. Отоакустическая эмиссия как опосредованный метод оценки внутричерепного давления в условиях моделирования физиологических эффектов микрогравитации. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2013. № 47. С. 130.
- Томиловская Е.С., Рукавишников И.В., Амирова Л.Е., Шигуева Т.А., Савеко А.А., Китов В.В., Васильева Г.Ю., Пономарев С.А., Смирнова Т.А., Козловская И.Б., Орлов О.И. 21-суточная “сухая” иммерсия: особенности проведения и основные итоги. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2020. Т. 54. № 4. С. 5–14. <https://doi.org/10.21687/0233-528X-2020-54-4-5-14>
- Шульженко Е.Б. *Физиологические эффекты измененной гравитации* (модельные эксперименты в модельных условиях): Дис. ... докт. мед. наук. М. 1975.
- Шульженко Е.Б., Виль-Вильямс И.Ф. Возможность проведения длительной водной иммерсии методом сухого погружения. *Космическая биология и авиакосмическая медицина*. 1976. Т. 10. № 2. С. 82–84.
- Avan P., Normand H., Giraudet F., Gerenton G., Denise P. Noninvasive in-ear monitoring of intracranial pressure during microgravity in parabolic flights. *J. Appl. Physiol.* 2018. V. 125. № 2. P. 353–361. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00032.2018>
- Beattie R.C., Kenworthy O.T., Luna C.A. Immediate and short-term reliability of distortion-product otoacoustic emissions. *Int. J. Audiol.* 2003. V. 42. № 6. P. 348–354. <https://doi.org/10.3109/14992020309101328>
- Bell A. Circadian and menstrual rhythms in frequency variations of spontaneous otoacoustic emissions from human ears. *Hear. Res.* 1992. V. 58. P. 91–100. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(92\)90012-c](https://doi.org/10.1016/0378-5955(92)90012-c)
- Büki B., Avan P., Lemaire J.J., Dordain M., Chazal J., Ribári O. Otoacoustic emissions: a new tool for monitoring intracranial pressure changes through stapes dis-

- placements. *Hear Res.* 1996. V. 94. № 2. P. 125–139.
[https://doi.org/10.1016/0378-5955\(96\)00015-9](https://doi.org/10.1016/0378-5955(96)00015-9)
- Büki B., Chomicki A., Dordain M., Lemaire J.J., Wit H.P., Chazal J., Avan P. Middle-ear influence on otoacoustic emissions. II: contributions of posture and intracranial pressure. *Hear Res.* 2000. V. 140. P. 202–211.
[https://doi.org/10.1016/S0378-5955\(99\)00202-6](https://doi.org/10.1016/S0378-5955(99)00202-6)
- Büki B., Giraudet F., Avan P. Non-invasive measurements of intralabyrinthine pressure changes by electrocochleography and otoacoustic emissions. *Hear Res.* 2009. V. 251. № 2. P. 51–59.
<https://doi.org/10.1016/j.heares.2009.02.004>
- Demertzi A., Van Ombergen A., Tomilovskaya E., Jenrisen B., Pechenkova E., Di Perri C., Litvinova L., Amico E., Rumshiskaya A., Rukavishnikov I., Sijbers J., Sinitsyn V., Kozlovskaya I.B., Sunaert S., Parizel P.M., Van de Heyning P.H., Laureys S., Wuyts F.L. Cortical reorganization in an astronaut's brain after long-duration spaceflight. *Brain Structure and function.* 2016. V. 221. № 5. P. 2873–2876.
<https://doi.org/10.1007/s00429-015-1054-3>
- Frank A.M., Alexiou C., Hulin P., Janssen T., Arnold W., Trappe A.E. Non-invasive measurement of intracranial pressure changes by otoacoustic emissions (OAEs) – a report of preliminary data. *Zentralbl Neurochir.* 2000. V. 61. № 4. P. 177–180.
<https://doi.org/10.1055/s-2000-15597>
- Harris F.P., Probst R. Otoacoustic emissions and audiometric outcomes // In: Robinette RS, Glatcke TJ (eds) *Otoacoustic emissions. Clinical applications.* New York. 2002. P. 213–242.
- Kemp D.T. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J. Acoust. Soc. Am.* 1978. V. 64. № 5. P. 1386–1391.
<https://doi.org/10.1121/1.382104>
- Lawley J.S., Petersen L.G., Howden E.J., Sarma S., Cornwall W.K., Zhang R., Whitworth L.A., Williams M.A., Levine B.D. Effect of Gravity and Microgravity on Intracranial Pressure. *J. Physiol.* 2017. V. 595. № 6. P. 2115–2127.
<https://doi.org/10.1113/JP273557>
- Pechenkova E., Nosikova I., Rumshiskaya A., Litvinova L., Rukavishnikov I., Mershina E., Sinitsyn V., Van Ombergen A., Jeurissen B., Jillings S., Laureys S., Sijbers J., Grishin A., Chernikova L., Naumov I., Kornilova L., Wuyts F.L., Tomilovskaya E., Kozlovskaya I.B. Alterations of Functional Brain Connectivity After Long-Duration Spaceflight as Revealed by fMRI. *Frontiers in Physiology.* 2019. V. 10. P. 761: 1–761: 23.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00761>
- Thalen E.O., Wit H.P., Segenhout J.M., Albers F.W. Dynamics of Inner Ear Pressure Change Caused by Intracranial Pressure Manipulation in the Guinea Pig. *Acta Otolaryngol.* 2001. V. 121. P. 470–476.
- Tomilovskaya E., Shigueva T., Sayenko D., Rukavishnikov I., Kozlovskaya I. Dry Immersion as a Ground-Based Model of Microgravity Physiological Effects. *Front Physiol.* 2019. V. 10. P. 284–289.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00284>
- Van Ombergen A., Jillings S., Jeurissen B., Tomilovskaya E., Rumshiskaya A., Litvinova L., Nosikova I., Pechenkova E., Rukavishnikov I., Manko O., Danylichev S., Rühl R. Maxine, Kozlovskaya I.B., Sunaert S., Parizel P.M., Sinitsyn V., Laureys S., Sijbers J., zu Eulenburg P., Wuyts F.L. Brain ventricular volume changes induced by long-duration spaceflight. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019. V. 116. № 21. P. 10531–10536.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1820354116>
- Voss S.E., Horton N.J., Tabucchi T.H., Folowosele F.O., Shera C.A. Posture-induced changes in distortion-product otoacoustic emissions and the potential for noninvasive monitoring of changes in intracranial pressure. *Neurocrit. Care.* 2006. V. 4. № 3. P. 251–157.
<https://doi.org/10.1385/NCC:4:3:251>
- Wilson J.P. Evidence for a Cochlear Origin for Acoustic Re-Emissions, Threshold Fine-Structure and Tonal Tinnitus. *Hear Res.* 1980. V. 2. № 3. P. 233–252.
[https://doi.org/10.1016/0378-5955\(80\)90060-x](https://doi.org/10.1016/0378-5955(80)90060-x)

Otoacoustic emission testing in 21-day dry immersion as prospects for intracranial pressure monitoring

O. B. Pasekova^{a, #}, E. E. Sigaleva, L. Yu. Marchenko, K. P. Ivanov^b, E. I. Matsnev, and O. I. Orlov

^a State Research Center of the Russian Federation – Institute for Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences
 123007 Moscow, Choroshevskoe sh., 76A, Russia

^b Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)
 117198 Moscow, Miklukho-Maclay st., 6, Russia

[#]E-mail: obp1710@gmail.com

The aim of this work was to estimate the different features of transient-evoked otoacoustic emission (TEOAE) and distortion-product otoacoustic emission (DPOAE) of cochlear under conditions of simulated microgravity (21-day “dry” immersion). The study included 10 healthy male volunteers, aged 23 to 34 years (median age, 30.5 years). TEOAEs and DPOAEs were measured before the 21-day “dry” immersion, on the 3rd, 7th, 14th and 21st day of exposure and in the recovery period. The signal-to-noise ratio, dB were evaluated in the stimulation frequency band of 1 kHz – 4 kHz (for the TEOAE) and in the range from 556 Hz to 4444 Hz – frequencies 556 Hz; 684 Hz; 988 Hz; 1481 Hz; 2222 Hz; 2963 Hz and 4444 Hz (for the DPOAE). The TEOAEs date ($n = 10$) presented a significant ($p \leq 0.05$) decrease for a stimulation frequency of 1 kHz. The DPOAEs date ($n = 6$), presented a pronounced decrease of values for stimulation at frequencies below 1 kHz (556 Hz; 684 Hz; 988 Hz). Thus, a 21-day “dry immersion” experiment data analysis showed a signif-

icant changes in cochlear function status, demonstrating the reduction in TEOAEs and DPOAEs parameters at below 1 kHz frequency. The results prove that otoacoustic emission testing of cochlear is the proposed promising noninvasive method for testing the microgravity-induced intracranial pressure increase observed during spaceflight.

Key words: transient-evoked otoacoustic emission, distortion-product otoacoustic emission, microgravity, dry immersion, intracranial pressure

REFERENCES

Kozlovskaya I.B. *Fundamentalnue i prikladnue zadachi immercionnuch issledovaniy* [Fundamental and applied objectives of investigations in immersion]. *Aviakosmicheskay i Ekologicheskay medichina* [Aviakosm. Ekolog. Med.]. 2008. T. 42. N 5. P. 3–7 (in Russia).

Rukavishnikov I.V., Tomilovskaya E.S., Matsnev E.I., Denise P., Avan P. *Otoakusticheskay emissiy kak oposredovannui metod ochenki vnutricherepnogo davleniy v usloviyakh modelirovaniy fiziologicheskikh effektov mikrogravitacii* [Otoacoustic emission as a mediate method of intracranial pressure assesement under conditions of simulation of microgravity physiological effects]. *Aviakosmicheskay i ekologicheskay medichina* [Aviakosm. Ekolog. Med.]. 2013. N 47. P. 130–135 (in Russia).

Shulzhenko E.B., Vill-Villiams I.F. *Vozmoznocti provedeni dlitelinoi vodnoi immercii metodom suchogo pogruzeni* [The opportunity to conduct long-term water immersion method dry immersion]. *Kosmicheskay biologiy i aviakosmicheskay medichina* [Biol. Aerospace. Med.]. 1976. T. 10. N 2. P. 82–84 (in Russia).

Shulzhenko E.B. *Fiziologicheskie efektu izmenennoi gravitacii* [Physiological effects of altered gravity (model experiments in model conditions)]: Dis. ... doc. med. sciences. 1975. M.: (in Russia).

Tomilovskaya E.S., Rukavishnikov I.V., Amirova L.E., Shigueva T.A., Saveko A.A., Kitov V.V., Vasilyeva G.Yu., Ponomarev S.A., Smirnova T.A., Kozlovskaya I.B., Orlov O.I. *21-sutochnay "suchay" immersiy osobennosti provedeni i osnovnue itogi* [21-day "dry" immersion: features and main results]. *Aviakosmicheskay i ekologicheskay medichina* [Aviakosm. Ekolog. Med.] 2020. V. 54. № 4. P. 5–14 (in Russia).
<https://doi.org/10.21687/0233-528X-2020-54-4-5-14>

Avan P., Normand H., Giraudet F., Gerenton G., Denise P. Noninvasive in-ear monitoring of intracranial pressure during microgravity in parabolic flights. *J. Appl. Physiol.* 2018. V. 125. № 2. P. 353–361.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00032.2018>

Beattie R.C., Kenworthy O.T., Luna C.A. Immediate and short-term reliability of distortion-product otoacoustic emissions. *Int. J. Audiol.* 2003. V. 42. № 6. P. 348–354.
<https://doi.org/10.3109/14992020309101328>

Bell A. Circadian and menstrual rhythms in frequency variations of spontaneous otoacoustic emissions from human ears. *Hear. Res.* 1992. V. 58. P. 91–100.
[https://doi.org/10.1016/0378-5955\(92\)90012-c](https://doi.org/10.1016/0378-5955(92)90012-c)

Büki B., Avan P., Lemaire J.J., Dordain M., Chazal J., Ribári O. Otoacoustic emissions: a new tool for monitoring intracranial pressure changes through stapes displacements. *Hear Res.* 1996. V. 94. № 2. P. 125–139.
[https://doi.org/10.1016/0378-5955\(96\)00015-9](https://doi.org/10.1016/0378-5955(96)00015-9)

Büki B., Chomicki A., Dordain M., Lemaire J.J., Wit H.P., Chazal J., Avan P. Middle-ear influence on otoacoustic emissions. II: contributions of posture and intracranial pressure. *Hear Res.* 2000. V. 140. P. 202–211.
[https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(99\)00202-6](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(99)00202-6)

Büki B., Giraudet F., Avan P. Non-invasive measurements of intralabyrinthine pressure changes by electrocochleography and otoacoustic emissions. *Hear Res.* 2009. V. 251. № 2. P. 51–59.
<https://doi.org/10.1016/j.heares.2009.02.004>

Demertzi A., Van Ombergen A., Tomilovskaya E., Jenrissen B., Pechenkova E., Di Perri C., Litvinova L., Amico E., Rumshiskaya A., Rukavishnikov I., Sijbers J., Sinitsyn V., Kozlovskaya I.B., Sunaert S., Parizel P.M., Van de Heyning P.H., Laureys S., Wuyts F.L. Cortical reorganization in an astronaut’s brain after long-duration spaceflight. *Brain Structure and function.* 2016. V. 221. № 5. P. 2873–2876.
<https://doi.org/10.1007/s00429-015-1054-3>

Frank A.M., Alexiou C., Hulin P., Janssen T., Arnold W., Trappe A.E. Non-invasive measurement of intracranial pressure changes by otoacoustic emissions (OAEs) – a report of preliminary data. *Zentralbl Neurochir.* 2000. V. 61. № 4. P. 177–180.
<https://doi.org/10.1055/s-2000-15597>

Harris F.P., Probst R. Otoacoustic emissions and audiometric outcomes. Robinette R.S., Glatke T.J. Eds. *Otoacoustic emissions. Clinical applications.* New York. 2002. P. 213–242.

Kemp D.T. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *The Journal of the Acoustical Society of America.* 1978. V. 64. № 5. P. 1386–1391.
<https://doi.org/10.1121/1.382104>

Lawley J.S., Petersen L.G., Howden E.J., Sarma S., Cornwall W.K., Zhang R., Whitworth L.A., Williams M.A., Levine B.D. Effect of Gravity and Microgravity on Intracranial Pressure. *J. Physiol.* 2017. V. 595. № 6. P. 2115–2127. <https://doi.org/10.1113/JP273557>

Pechenkova E., Nosikova I., Rumshiskaya A., Litvinova L., Rukavishnikov I., Mershina E., Sinitsyn V., Van Ombergen A., Jeurissen B., Jillings S., Laureys S., Sijbers J., Grishin A., Chernikova L., Naumov I., Kornilova L., Wuyts F.L., Tomilovskaya E., Kozlovskaya I.B. Alterations of Functional Brain Connectivity After Long-Duration Spaceflight as Revealed by fMRI. *Frontiers in Physiology.* 2019. V. 10. P. 761: 1–761: 23.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00761>

Thalen E.O., Wit H.P., Segenhout J.M., Albers F.W. Dynamics of Inner Ear Pressure Change Caused by Intracranial Pressure Manipulation in the Guinea Pig. *Acta Otolaryngol.* 2001. V. 121. P. 470–476.

- Tomilovskaya E., Shigueva T., Sayenko D., Rukavishnikov I., Kozlovskaya I. Dry Immersion as a Ground-Based Model of Microgravity Physiological Effects. *Front Physiol.* 2019. V. 10. P. 284–293. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00284>
- Van Ombergen A., Jillings S., Jeurissen B., Tomilovskaya E., Rumshiskaya A., Litvinova L., Nosikova I., Pechenkova E., Rukavishnikov I., Manko O., Danylichev S., Rühl R. Maxine, Kozlovskaya I.B., Sunaert S., Parizel P.M., Sinitsyn V., Laureys S., Sijbers J., zu Eulenburg P., Wuyts F.L. Brain ventricular volume changes induced by long-duration spaceflight. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019. V. 116. № 21. P. 10531–10536. <https://doi.org/10.1073/pnas.1820354116>
- Voss S.E., Horton N.J., Tabucchi T.H., Folowosele F.O., Shera C.A. Posture-induced changes in distortion-product otoacoustic emissions and the potential for noninvasive monitoring of changes in intracranial pressure. *Neurocrit. Care.* 2006. V. 4. № 3. P. 251–157. <https://doi.org/10.1385/NCC:4:3:251>
- Wilson J.P. Evidence for a cochlear origin for acoustic re-emissions, threshold fine-structure and tonal tinnitus. *Hear Res.* 1980. V. 2. № 3. P. 233–252. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(80\)90060-x](https://doi.org/10.1016/0378-5955(80)90060-x)