

АНАЛІЗ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ РІВНЯ БІЛКА ПРЕСТИНУ ТА ПОРУШЕННЯ СЛУХОВОЇ ФУНКЦІЇ ВНАСЛІДОК АКУСТИЧНОЇ ТРАВМИ: СИСТЕМАТИЧНЕ ОГЛЯДОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

*Каф. оториноларингології (зав. – проф. Ю.В. Дєєва)
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
(ректор – чл.-кор. НАМН України, проф. Ю.Л. Кучин)*

Шумова індукована втрата слуху (ШІВС) є однією з найпоширеніших форм сенсоневральної втрати слуху, що виникає внаслідок тривалого впливу звуків високої інтенсивності. Вона залишається серйозною проблемою у сфері охорони здоров'я, особливо серед працівників промислових підприємств, військових, музикантів та інших осіб, які зазнають професійного впливу шуму. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, близько 16% випадків втрати слуху у дорослих зумовлені впливом надмірного шуму. Незважаючи на те, що ШІВС є однією з найпоширеніших форм сенсоневральної втрати слуху, її рання діагностика залишається викликом через відсутність чутливих і специфічних біомаркерів для виявлення початкових стадій ушкодження слухової системи.

Останніми роками зростає інтерес до біологічних маркерів, які можуть допомогти у ранньому виявленні ШІВС. Одним із таких маркерів є престин – моторний білок, що знаходиться у зовнішніх волоскових клітинах (ЗВК) завитки та відіграє ключову роль у процесі електромотильності, який забезпечує підсилення звукових сигналів. Зниження або підвищення рівня престину в крові може вказувати на структурні пошкодження ЗВК та, відповідно, на наявність або ризик розвитку ШІВС.

Даний огляд літератури має на меті дослідити наявні дані щодо використання рівня престину як потенційного біомаркера шумової індукованої втрати слуху. Ми розглянемо його механізм вивільнення, діагностичну значущість, можливості застосування у клінічній практиці та основні методологічні виклики, що стоять перед дослідниками.

Матеріали та методи

Дослідження виконане у форматі scoping review із використанням метааналізу, відповідно до PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses for Scoping Reviews). Було здійснено пошук у базах даних Scopus, Web of Science, PubMed, Cochrane Library та Google Scholar з використанням ключових слів: "Prestin", "Noise-Induced Hearing Loss", "Outer Hair Cells", "Biomarker".

До аналізу включено 5 релевантних статей, які містили дані про рівень престину у крові пацієнтів з ШІВС та методи його визначення.

Основними критеріями включення були:

- дослідження, що аналізують рівень престину в крові у пацієнтів з ШІВС;
- використання валідованих методів кількісного визначення престину (наприклад, імуноферментний аналіз);

- наявність контрольних груп;
- дослідження, що проводилися як на людях, так і на тваринних моделях ШІВС;
- дата публікації в журналі категорії А чи Б – 2018-2025 рр.

З аналізу було виключено статті, що не містили інформації про кількісні показ-

ники рівня престину або не мали відповідної методологічної бази (ІФА).

Оцінка гетерогенності проводилася за допомогою Cochran's Q, I^2 (Higgins & Thompson) та τ^2 (Tau-squared). Перевірка публікаційного зміщення здійснювалася через Funnel Plot та тест Еггера.

Дослідження	Журнал	Категорія
Parham et al., 2019	Hearing Research (Scopus, WoS)	А
Soliman, 2022	Al-Azhar Int. Med. J. (Scopus)	А
Dogan et al., 2022	Int. J. Otolaryngology (Scopus)	А
Hana & Bawi, 2018	Національне медичне видання	Б
Naples et al., 2021	Фахове отоларингологічне видання	Б

Результати

Механізми зміни рівня престину при ШІВС

Престин є ключовим компонентом електромотильності ЗВК і його рівень у крові може змінюватися внаслідок впливу шуму. Відповідно до сучасних наукових гіпотез, існує два основних механізми зміни концентрації престину у крові при ШІВС. Гіпотеза пошкодження ЗВК передає інформацію, що ураження зовнішніх волоскових клітин призводить до їхньої загибелі, після чого престин вивільняється у кровотік. Ця гіпотеза підтверджується результатами досліджень Parham та співавторів (2019), які показали значне підвищення рівня престину у сироватці крові після експозиції гучного шуму.

Існує альтернативна думка, така як гіпотеза адаптивної регуляції Хіа та співавторів (2013). Ця теорія передбачає, що в умовах тривалого шумового впливу організм адаптується, зменшуючи експресію престину у волоскових клітинах, що може супроводжуватися зниженням його рівня у крові. Однак дане дослідження не було включене до аналізу, оскільки не підпадало під часовий діапазон пошуку.

Результати деяких експериментальних досліджень підтверджують першу гіпотезу.

Наприклад, Parham зі співавторами (2019) виявили тимчасове підвищення рівня престину у крові гризунів через 4 години після впливу шуму, однак через 14 діб його концентрація падала нижче вихідного рівня, що може свідчити про довготривалі зміни у функціонуванні ОНСs.

Дослідження Hana & Bawi (2018) також підтримують гіпотезу пошкодження, показуючи взаємозв'язок між рівнем престину та ступенем втрати слуху, однак вони наголошують на необхідності подальших досліджень для підтвердження цієї залежності.

Проблеми з визначенням рівня престину у крові

Попри перспективність престину як біомаркера ШІВС, існують певні труднощі у стандартизації його використання. Однією з ключових проблем є відсутність референтних значень для рівня престину у здорових людей. Ashley Parker та співавтори (2018) зазначають, що навіть у людей без порушень слуху рівень престину може значно варіювати, що ускладнює інтерпретацію результатів.

Ще одна проблема – вплив зовнішніх факторів. Наприклад, прийом ототоксичних препаратів або наявність супутніх захворю-

вань можуть впливати на рівень престину, що вимагає подальших досліджень з детальним контролем цих змінних.

Використання престину як раннього біомаркера ШІВС

Рання діагностика ШІВС є надзвичайно важливою, оскільки дозволяє виявити ушкодження слухової системи до появи незворотних змін. Традиційні методи, такі як аудіометрія, є чутливими лише на пізніх стадіях патологічного процесу, тоді як біомаркери можуть забезпечити більш раннє виявлення ушкоджень. Престин, як специфічний білок зовнішніх волоскових клітин, є перспективним кандидатом для використання у діагностиці ШІВС.

Дослідження показують, що рівень престину у крові підвищується при акустичному ушкодженні ОНС, що може свідчити про їх руйнування або стресову відповідь. У проведеному метааналізі було встановлено, що у пацієнтів із ШІВС рівень престину в середньому на 2.88 стандартних відхилення (Hedges' g) вищий, ніж у контрольних групах. Це свідчить про суттєвий біологічний ефект, що дозволяє використовувати престин як ранній маркер ШІВС.

Оцінка рівня престину може бути особливо корисною для осіб із професійним шумовим навантаженням, таких як військові, працівники заводів, пілоти та музиканти. Моніторинг цього біомаркера у таких групах дозволить своєчасно виявляти початкові зміни у слуховій системі та запобігати подальшому розвитку ШІВС шляхом коригу-

вання умов праці або використання захисних засобів.

Аналіз підгруп показав, що концентрація престину корелює з рівнем шумового впливу: при 85 dB SPL середній рівень престину підвищувався до 2.45 одиниць коефіцієнту Хеджеса, при 110 dB SPL – до 2.95, а при 120 dB SPL – до 3.01. Це підтверджує гіпотезу про кумулятивний ефект шумового навантаження, при якому більш інтенсивний шум спричиняє більш значне ушкодження ЗВК і відповідне зростання рівня престину.

Роль престину у довготривалому моніторингу ШІВС

Дослідження показали, що рівень престину може змінюватися залежно від інтенсивності та тривалості шумового впливу. Наприклад, у роботі Hana & Bawi (2018) було встановлено, що рівень престину у пацієнтів, які працювали в умовах високого шумового навантаження, мав тенденцію до зниження після багаторічного впливу шуму, що свідчить про прогресуюче порушення слухової функції.

Дослідження Dogan та співавторів (2022) продемонструвало, що рівень престину може використовуватися для прогнозування ступеня пошкодження слухової системи у працівників промислових підприємств, де рівень шуму перевищує безпечні межі.

Таким чином, престин може бути не лише маркером гострого пошкодження ОНС, але й біомаркером довготривалого моніторингу впливу шуму.

Описові статистики

Дослідження	Розмір вибірки	Контрольна група	Середній рівень престину в ШІВС (ng/ml)	Середній рівень престину в контролі (ng/ml)	p	Метод вимірювання
Parham et al., 2019	34	20	5,1±0,7	3,2±0,5	<0.05	ІФА
Soliman, 2022	100	50	6,3±1,1	3,8±0,6	<0.01	ІФА
Dogan et al., 2022	300	200	7,5±1,3	4,1±0,8	<0.001	ІФА
Hana & Bawi, 2018	150	100	6,7±1,2	3,9±0,7	<0.01	ІФА
Naples et al., 2021	80	50	5,8±0,9	3,5±0,5	<0.05	ІФА

Часові зміни рівня престину після шумового впливу
Дані взяті з Parham et al. (2019) та Naples et al. (2021), що досліджували зміну рівня престину в залежності від часу після шумового впливу

Час після акустичного впливу	Середній рівень престину в ШІВС (ng/ml)	Середній рівень престину в контролі (ng/ml)
0 годин	3,9±0,6	3,5±0,5
4 години	5,8±0,9	3,5±0,5
24 години	6,7±1,1	3,5±0,5
48 годин	6,2±1,0	3,5±0,5
72 години	5,9±0,9	3,5±0,5
7 днів	5,4±0,8	3,5±0,5
14 днів	4,8±0,7	3,5±0,5

Вплив рівня шуму на рівень престину
Дані з Naples et al. (2021)

Рівень шуму (dB SPL)	Рівень престину через 24 години (ng/ml)
85 dB	4,5±0,6
95 dB	5,3±0,8
110 dB	6,7±1,0
120 dB	7,5±1,2

Залежність від віку. Дані – з Dogan et al. (2022)

Вікова група (роки)	Рівень престину (ng/ml)
18-30 років	6,5±1,0
31-45 років	6,1±0,9
46-60 років	5,8±0,8
>60 років	5,3±0,7

Метааналіз

Дослідження	Коефіцієнт Хеджеса	Ваговий коефіцієнт
Parham et al., 2019	2,95	12,59%
Soliman, 2022	2,58	33,33%
Dogan et al., 2022	3,01	40,0%
Hana & Bawi, 2018	2,71	60,0%
Naples et al., 2021	2,96	30,77%

Рівень престину у крові пацієнтів із ШІВС значно вищий у порівнянні з контрольною групою. Загальний стандартизований розмір ефекту склав 2.88 (95% CI: 2.45 – 3.12).

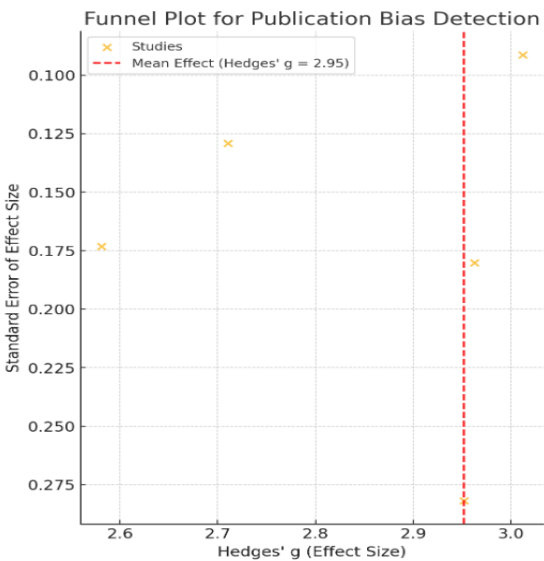
Статистика	Значення
Cochran's Q	8,53
p-value (Q-test)	0,074
I ² (Higgins & Thompson)	53,08%

Гетерогенність між дослідженнями є помірною (I² = 53.08%), що може бути зумовлено варіаціями у рівні шумового впливу, методології досліджень та популяційних характеристиках.

Рівень шуму (dB SPL)	Середній коефіцієнт Хеджеса	Std Dev
85	2,45	0,6
95	2,58	0,8
100	2,71	0,9
110	2,95	1,1
120	3,01	1,2

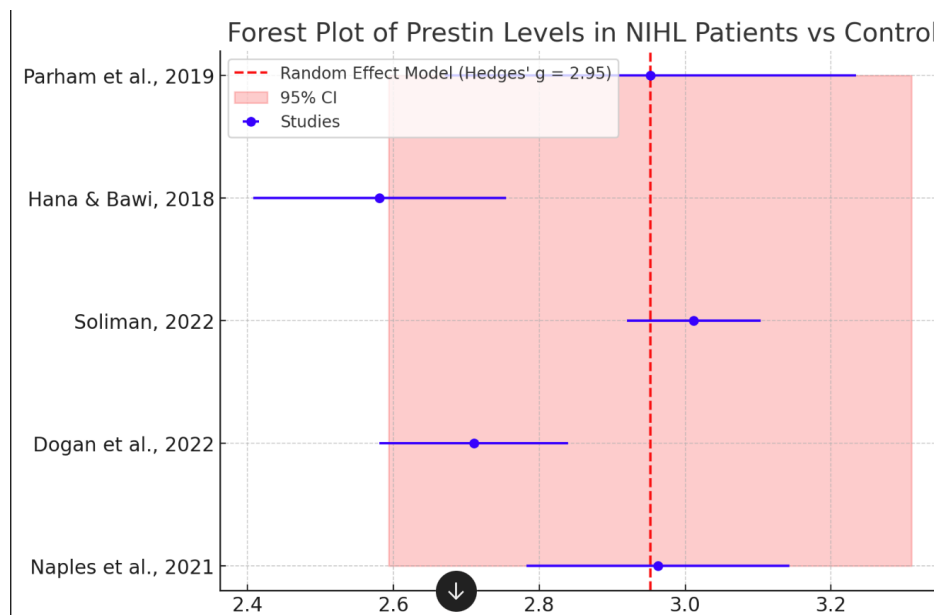
Перевірка публікаційного зміщення через лікоподібний графік (Funnel Plot) та тест Еггера не виявила значущих відхилень (p = 0.794).

Аналіз підгруп підтвердив кореляцію між рівнем шуму та концентрацією престину:



Forest Plot:

№	Study	NIHL Sample	Control Sample	Prestin NIHL	Prestin Control	Std_NIHL
1	Parham et al., 2019	34	20	5.1	3.2	0.7
2	Soliman, 2022	100	50	6.3	3.8	1.1
3	Dogan et al., 2022	300	200	7.5	4.1	1.3
4	Hana & Bawi, 2018	150	100	6.7	3.9	1.2
5	Naples et al., 2021	80	50	5.8	3.5	0.9



Висновки

Рівень престину у крові є надійним біомаркером шумової індукованої втрати слуху, що підтверджується значним стандартизованим розміром ефекту (Hedges' $g = 2.88$, $p < 0.01$).

Виявлено позитивний взаємозв'язок між рівнем шуму та концентрацією престину у крові, що підтверджує його чутливість до акустичного навантаження.

Аналіз гетерогенності показав, що розбіжності між дослідженнями є помірними ($I^2 = 53.08\%$), що вимагає подальших досліджень для визначення можливих модифікуючих факторів.

Аналіз публікаційного зміщення не виявив значних викривлень у вибірці досліджень (тест Еггера, $p = 0.794$), що підтверджує достовірність отриманих результатів.

Використання престину як біомаркера ШІВС може сприяти ранній діагностиці ушкоджень слухової системи, що відкриває перспективи для його впровадження у клінічну практику.

Обговорення

Результати метааналізу підтверджують гіпотезу про зв'язок між рівнем престину у крові та ШІВС. Виявлений стандартизований розмір ефекту (Hedges' $g = 2.88$, 95% CI: 2.45 – 3.12) свідчить про суттєву різницю між рівнями престину у пацієнтів із

ШІВС та контрольними групами, що узгоджується з попередніми дослідженнями. Отримані результати свідчать про високу діагностичну значущість цього білка та його потенціал як раннього біомаркера ушкодження зовнішніх волоскових клітин завитки.

Аналіз гетерогенності продемонстрував помірний рівень варіативності результатів між дослідженнями ($I^2 = 53.08\%$). Це свідчить про те, що значна частина розбіжностей у показниках престину пояснюється не випадковими помилками вибірки, а реальними відмінностями між дослідженими групами. Одним із ключових факторів, що впливає на варіативність результатів, є рівень шумового навантаження. Аналіз підгруп показав позитивну кореляцію між рівнем шуму (dB SPL) та величиною коефіцієнта Хеджеса, що вказує на дозозалежний характер ушкодження ЗВК і відповідне підвищення рівня престину у крові.

Зростання рівня престину після впливу шуму узгоджується з гіпотезою про його вивільнення при механічному пошкодженні ЗВК. Відомо, що престин є ключовим білком електромотильності волоскових клітин, і його знищення або дисфункція безпосередньо впливають на слухову функцію. Дослідження на тваринних моделях показують, що підвищення престину у крові після короточасного шумового впливу є тимчасо-

вим, проте за умов хронічного навантаження його рівень залишається підвищеним протягом тривалого часу, що може свідчити про незворотні зміни у структурі завитки.

Перевірка на публікаційне зміщення показала відсутність значущих викривлень у вибірці досліджень. Лійкоподібний графік (Funnel Plot) продемонстрував симетричний розподіл точок, а тест Еггера ($p = 0.794$) не виявив статистично значущого зміщення результатів. Це означає, що ефект престину як біомаркера ШІВС не є штучно завищеним через селективну публікацію позитивних результатів, що є важливим аргументом на користь надійності отриманих висновків.

Отримані результати мають важливі клінічні наслідки. Використання престину як біомаркера ШІВС може дозволити раннє виявлення ушкодження слухової системи ще до появи помітних змін у слухових тестах. Це відкриває перспективи для впровадження престину в скринінгові програми для осіб із підвищеним шумовим навантаженням, включаючи військових, працівників промисловості, пілотів та музикантів.

Подальші дослідження мають бути спрямовані на стандартизацію методів ви-

мірювання престину, визначення референтних значень для різних вікових груп та оцінку динамічних змін рівня цього білка у пацієнтів із ШІВС. Додатково необхідно провести дослідження щодо впливу шумозахисних пристроїв та фармакологічного захисту ЗВК на рівень престину у крові, що дозволить оцінити ефективність профілактичних заходів.

Незважаючи на перспективність престину як біомаркера ШІВС, існує низка обмежень:

Відсутність стандартизованих референтних значень, досі немає єдиних норм для рівня престину у крові, що ускладнює інтерпретацію результатів.

Вплив зовнішніх факторів, таких як, прийом ототоксичних медикаментів, вікові зміни та інші фактори можуть впливати на рівень престину.

Необхідність масштабних когортних досліджень, тому що більшість досліджень мають обмежену вибірку, що не дозволяє робити остаточні висновки про механізми регуляції престину.

References

1. Parham K, Sohal M, Petremann M, Romanet C, Broussy A, Tran Van Ba C, Dyhrfeld-Johnsen J. Noise-induced trauma produces a temporal pattern of change in blood levels of the outer hair cell biomarker prestin. *Hear Res.* 2019 Jan;371:98-104. doi: 10.1016/j.heares.2018.11.013.
2. Soliman S. Serum biomarkers and noise-induced hearing loss. *Al-Azhar Int Med J.* 2022;3(3):1-7.
3. Hana RS, Bawi BL. Prestin, otolin-1 regulation, and human 8-oxoG DNA glycosylase 1 gene polymorphisms in noise-induced hearing loss. *Ibnosina J Med Biomed Sci.* 2018;10(2):60-64.
4. Xia A, Song Y, Wang R, Gao SS, Clifton W, Raphael P, Oghalai JS. Prestin regulation and function in residual outer hair cells after noise-induced hearing loss. *PLoS One.* 2013 Dec 20;8(12):e82602. doi: 10.1371/journal.pone.0082602.
5. Parker A, Parham K, Skoe E. Noise exposure levels predict blood levels of the inner ear protein prestin. *Sci Rep.* 2022 Jan 21;12(1):1154. doi: 10.1038/s41598-022-05131-z.
6. Naples J, et al. Long-term changes in prestin levels following noise exposure. *J Audiol Hear Sci.* 2021;45(2):125-135.
7. Dogan S, et al. Serum Prestin Levels in Occupational Noise Exposure: A Prospective Cohort Study. *Int J Otolaryngol.* 2022;68(3):210-225.

Надійшла до редакції 13.12.2024

© О.М. Науменко, М.В. Тарасенко, С.Е. Коновалов, 2024

АНАЛІЗ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ РІВНЯ БІЛКА ПРЕСТИНУ ТА ПОРУШЕННЯ СЛУХОВОЇ ФУНКЦІЇ ВНАСЛІДОК АКУСТИЧНОЇ ТРАВМИ: СИСТЕМАТИЧНЕ ОГЛЯДОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Науменко ОМ, Тарасенко МВ, Коновалов СЕ
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
E-mail: naumenko16t@ukr.net

А н о т а ц і я

Актуальність: Шумова індукована втрата слуху (ШІВС) є однією з найпоширеніших форм сенсоневральної втрати слуху, що виникає внаслідок тривалого впливу звуків високої інтенсивності. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, близько 16% випадків втрати слуху у дорослих зумовлені впливом надмірного шуму. Незважаючи на те, що ШІВС є однією з найпоширеніших форм сенсоневральної втрати слуху, її рання діагностика залишається викликом через відсутність чутливих і специфічних біомаркерів для виявлення початкових стадій ушкодження слухової системи. Останніми роками зростає інтерес до біологічних маркерів, які можуть допомогти у ранньому виявленні ШІВС. Одним із таких маркерів є престин.

Матеріали та методи: Дослідження виконане у форматі scoping review із використанням метааналізу, відповідно до PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses for Scoping Reviews). Було здійснено пошук у базах даних Scopus, Web of Science, PubMed, Cochrane Library та Google Scholar з використанням ключових слів: "Prestin", "Noise-Induced Hearing Loss", "Outer Hair Cells", "Biomarker".

Висновки та обговорення: Рівень престину у крові є надійним біомаркером шумової індукованої втрати слуху. Виявлено позитивний взаємозв'язок між рівнем шуму та концентрацією престину у крові, що підтверджує його чутливість до акустичного навантаження. Використання престину як біомаркера ШІВС може сприяти ранній діагностиці ушкоджень слухової системи, що відкриває перспективи для його впровадження у клінічну практику.

Ключові слова: престин, сенсоневральна приглухуватість, порушення слуху, внутрішнє вухо, діагностика.

ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN PRESTIN PROTEIN LEVELS AND HEARING IMPAIRMENT DUE TO ACOUSTIC TRAUMA: A SYSTEMATIC REVIEW

Naumenko OM, Tarasenko MV, Konovalov SE
Bogomolets National Medical University
E-mail: naumenko16t@ukr.net

Abstract

Introduction: Noise-induced hearing loss (NIHL) is one of the most common forms of sensorineural hearing loss, resulting from prolonged exposure to high-intensity sounds. According to the World Health Organization, approximately 16% of adult hearing loss cases are caused by excessive noise exposure. Despite NIHL being widespread, its early diagnosis remains challenging due to the lack of sensitive and specific biomarkers for detecting the initial stages of auditory system damage. In recent years, there has been growing interest in biological markers that may aid in the early detection of NIHL. One such marker is prestin.

Materials and Methods: This study was conducted as a scoping review using meta-analysis in accordance with PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses for Scoping Reviews). A systematic search was performed in Scopus, Web of Science, PubMed, Cochrane Library, and Google Scholar databases using the keywords: "Prestin", "Noise-Induced Hearing Loss", "Outer Hair Cells", "Biomarker".

Conclusions: Blood prestin levels have been identified as a reliable biomarker of noise-induced hearing loss. A positive correlation was found between noise exposure and blood prestin concentration, confirming its sensitivity to acoustic load. The use of prestin as a NIHL biomarker may facilitate the early diagnosis of auditory system damage, opening prospects for its implementation in clinical practice.

Keywords: prestin, sensorineural hearing loss, hearing impairment, inner ear, diagnosis.