

ПРЕСБИАКУЗИС (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)
Хлебникова Е.Ю. Email: Khlebnikova687@scientifictext.ru

*Хлебникова Елизавета Юрьевна – студент,
медицинский факультет,
Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург*

Аннотация: в статье в обзорной форме обобщены современные представления о пресбиакузисе. Широкая распространённость и негативное влияние ухудшения слуха на качество жизни пожилых пациентов ведут к необходимости изучения патогенеза и этиологии с целью найти новые методы лечения и профилактики данной патологии. Подробно изучены различные факторы: генетические, эпигенетические и факторы окружающей среды, приводящие к развитию пресбиакузиса. Также представлены новейшие данные о патогенезе и способах профилактики возрастного изменения слуха.
Ключевые слова: пресбиакузис, возрастные изменения слуха, патогенез, профилактика, лечение.

PRESBYCUSIS (LITERATURE REVIEW)
Khlebnikova E.Yu.

*Khlebnikova Elizaveta Yuryevna - Student,
FACULTY OF MEDICINE,
ST. PETERSBURG STATE UNIVERSITY, ST. PETERSBURG*

Abstract: the article summarizes modern ideas about presbycusis in a review form. The widespread and negative impact of hearing impairment on the quality of life of elderly patients leads to the need to study pathogenesis and etiology in order to find new methods of treatment and prevention of this pathology. Various factors have been studied in detail: genetic, epigenetic, and environmental factors leading to the development of presbycusis. The latest data on the pathogenesis and methods of preventing age-related hearing changes are also presented.
Keywords: presbycusis, age-related hearing loss, pathogenesis, prophylaxis, treatment.

УДК 616.28-008.14

Материалы и методы.

Материалы были получены с помощью поиска ELSEVIER, PubMed, Scopus, elibrary, базы данных Google Scholar. Используются доступные научные статьи, включая научно-практические, научно-теоретические и обзорные, на английском и русском языках.

Цель исследования.

Рассмотреть новейшие данные о пресбиакузисе. Изучить классификации возрастной потери слуха, её клинические проявления, этиологию, патофизиологию, способы профилактики и реабилитации.

Актуальность.

Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения, один из пяти человек старше 50 лет, страдает расстройством слуха (20,1%). У людей после 70 лет данный показатель возрастает до 44,4%. Почти треть взрослого населения старше 65 лет страдают потерей слуха, что составляет 226 миллионов человек. Согласно текущим оценкам, к 2050 году эта цифра возрастёт до 585 миллионов [1]. Имеются данные о том, что потеря слуха, связанная с возрастом, является возможным биомаркером и модифицируемым фактором риска развития когнитивных нарушений и даже деменции [15]. Хроническая потеря слуха ведёт к снижению активности центральных слуховых путей, что приводит к изменению активности в сети когнитивного контроля (взаимосвязанные регионы коры головного мозга, осуществляющие организацию процессов планирования, принятия решений, контроля внимания и рабочей памяти) [4]. Также нарушается поступление сигналов от органа слуха в лимбическую систему и атрофируются фронтальные регионы коры, вследствие деафферентации, что повышает риск развития депрессии [19].

Обзор литературы

Пресбиакузис (возрастная потеря слуха, ARHL) – это прогрессирующая, необратимая, симметричная нейросенсорная тугоухость, возникающая в результате кохлеарной дегенерации и потери слуховых нервных волокон с возрастом [33].

Schuknecht выделил три формы пресбиакузиса:

I – Сенсорная, связанная с утратой волосковых клеток в базальной части улитки, характеризующаяся внезапным подъёмом тональных порогов в области высоких частот;

II – Метаболическая, коррелирующая с атрофией сосудистой полоски и снижением улиткового потенциала, обнаруженная у пациентов с плоской или плавно нисходящей аудиограммой;

III – Нейронная, характеризующаяся быстрой прогрессивной потерей кохлеарных нейронов на всём протяжении улитки, изначально не затрагивающей внутренних волосковых клеток [28,20,21].

Считается, что в развитие метаболической формы пресбиакузиса большой вклад вносят возрастные изменения улитки, в отличие от сенсорной формы, которая в подавляющей степени является результатом различных повреждений [31].

Клинический диагноз пресбиакузиса основывается на билатеральной прогрессирующей потере слуха, начинающейся с высоких частот. Потеря слуха может начаться и в 30 лет, но становится явной к 60 годам для большинства людей.

Этиология

Генетическая предрасположенность.

Роль генетического фактора в развитии пресбиакузиса доказывают исследования слуха людей разной степени родства: у супругов, проживающих вместе, снижение слуховых порогов не сопряжено, в отличие от близнецов или детей и их родителей [9]. Существует множество генов, ассоциированных с потерей слуха, например, GST M1 и T1, отвечающие за синтез глутатион s-трансферазы [37], и NAT2*6A, кодирующий N-ацетилтрансферазу 2 [30]. Оба этих фермента осуществляют детоксикацию. Также известна роль других генов, таких как: TJP2 (ZO-2), сверхэкспрессия которого приводит к изменению экспрессии генов апоптоза, что ведёт к развитию несиндромальной нейросенсорной тугоухости (DFNA51) [32], и гена UCP2, ассоциированного с возрастной потерей слуха, главная функция которого – контроль образования активных форм кислорода [2, 27].

Эпигенетический фактор.

Эпигенетические изменения - наследуемые изменения в генной экспрессии, не связанные с изменениями последовательности ДНК как в митозе, так и между поколениями [40]. С возрастом в клетках ДНК подвергается гиперметилированию и гипометилированию [39, 23]. Было проведено исследование периферической крови двух групп пациентов: оказалось, что у тех, кто страдал от возрастной потери слуха, выявлено повышенное метилирование CpG3 сайта гена SLC26A4, по сравнению с контрольной группой [36]. Wu и др. обнаружили, что гиперметилирование промоторного региона гена GJB2, проявляется в снижении регуляции коннексина 26 и возникновению пресбиакузиса [35]. Второй эпигенетический механизм старения – модификация гистонов. Выявлено, что в течение онтогенеза гистоновый состав клеток спирального ганглия и Кортиева органа в улитке у мышей изменяется. Так, у молодых особей в улитке присутствовал ацетилированный H3 гистон, в отличие от состарившихся особей, у которых обнаруживался диметилированный гистон H3. Предполагается, что модификация гистонов может участвовать в регуляции старения улитки [34].

Факторы окружающей среды

Главный фактор окружающей среды, влияющий на развитие пресбиакузиса – это шумовое воздействие. Было проведено ретроспективное исследование, в результате которого выяснилось, что у людей, с предполагаемым улитковым повреждением от предшествующего воздействия шума, последующее прогрессирование возрастной потери слуха, протекало усиленной на частотах, выходящих за пределы первоначально вызванной шумом потери слуха [10]. Для лучшего понимания патогенеза данного явления, были проведены исследования на мышах. По мере того как животные, переносившие действие шума, подвергались старению, синаптопатия усиливалась по сравнению с контрольной группой и распространялась на более низкие частоты. Последовали пропорциональные потери ганглиозных клеток. Из этого был сделан вывод, что шумовое воздействие повышает уязвимость улитки перед старением, и может оказывать влияние на начало или прогрессирование пресбиакузиса [8]. Судя по некоторым данным, наличие в анамнезе пассивного и активного курения повышает риск развития возрастной потери слуха. У некурящих людей, вдыхающих сигаретный дым, он повышен на 28% и имеется дозозависимый эффект. Отказ от курения или его сокращение и отсутствие пассивного воздействия табачного дыма также могут помочь предотвратить или уменьшить потерю слуха, связанную с возрастом [5]. Существуют исследования, подтверждающие повышенный риск развития пресбиакузиса при приёме ототоксичных лекарств [12].

Патогенез

Окислительный стресс.

В настоящее время многие придерживаются теории, что активные формы кислорода (АФК) и азота, накапливаясь в клетках, способствуют их старению. Они вызывают повреждение ДНК, липидов и белков [17]. Накопление активных форм кислорода в результате нарушения ресинтеза глутатиона вызывает гибель внутренних волосковых клеток [6]. Существует теория, что повышение концентрации АФК является причиной митохондриальных повреждений, которые приводят к высвобождению проапоптотических факторов, что в результате приводит к апоптозу [16]. В 2020 году было опубликовано исследование, в котором изучалась роль НАДФН-оксидазы (NOX) в развитии пресбиакузиса. Данный фермент катализирует реакцию с образованием супероксидного радикала. Мыши, с отсутствующим активным NOX, были защищены от развития возрастной потери слуха и

соответствующих морфологических изменений [18]. Кроме того, имеется корреляция между низким уровнем мелатонина в плазме, обладающего антиоксидантным эффектом, и развитием пресбиакузиса [13]. Существуют исследования, доказывающие действие активных форм кислорода через повреждение ДНК, которые участвуют в регуляции старения и ускоряют наступление возрастной потери слуха [3].

Митохондриальные изменения.

Обнаружено, что изменения, связанные с митохондриями, коррелируют со старением улитки. Имеется взаимосвязь между количественно измеренными уровнями специфической делеции митохондриальной ДНК (mtDNA4977) в улитковой ткани человека и выраженностью потери слуха у лиц с пресбиакузисом [29]. По данным генетического анализа пациентов, страдающих возрастной потерей слуха, было выявлено, что определённые последовательности нуклеотидов в контрольной области митохондриальной ДНК встречаются значительно чаще у пациентов с выявленным пресбиакузисом по сравнению с контрольной группой [7]. Эти исследования доказывают роль мутаций митохондриальной ДНК в развитии возрастной потери слуха. В результате повреждения ДНК клеток активируется транскрипционный фактор p53, который перемещается в митохондрию и активирует проапоптотический фактор BAK, что ведёт к освобождению цитохрома С и, в конечном итоге, к апоптозу [14].

Профилактика пресбиакузиса.

Существуют противоречивые данные различных исследований, изучающих влияние диеты, богатой антиоксидантами, такими как: альфа-липоевая кислота, витамины А, С и Е, L-карнитин, на развитие пресбиакузиса, в одном случае их сдерживающая роль была доказана [22], а в другом – не подтверждена [25]. Обнаружено превентивное действие коэнзима Q10 или его аналога коэнзима Q10-Ter на развитие возрастной потери слуха [26]. Мелатонин также оказывает отопротекторное действие. В исследовании на мышцах, получавших его per os, было отмечено более позднее наступление пресбиакузиса по сравнению с контрольной группой [24].

По результатам исследований на мышцах, физические упражнения уменьшают дегенерацию сосудов в сосудистой полоске улитки и потерю слуха [11].

Реабилитация.

В целях реабилитации используется слухопротезирование. При тяжёлых формах возможна кохлеарная имплантация [38].

Список литературы / References

1. Addressing the rising prevalence of hearing loss. Geneva: World Health Organization, 2018.
2. Loughrey D.G., Kelly M.E., Kelley G.A., Brennan S., Lawlor B.A. Association of Age-Related Hearing Loss With Cognitive Function, Cognitive Impairment, and Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis // JAMA Otolaryngol Head Neck Surg., 2018 Feb. 1. № 144.(2) P. 115-126.
3. Rutherford B.R., Brewster K., Golub J.S., Kim A.H., Roose S.P. Sensation and Psychiatry: Linking Age-Related Hearing Loss to Late-Life Depression and Cognitive Decline // Am J Psychiatry, 2018 Mar. 1. № 175 (3). P. 215-224.
4. Cole M.W., Schneider W. The cognitive control network: Integrated cortical regions with dissociable functions// Neuroimage, 2007. Aug. 1. № 37 (1). P. 343-60.
5. Wang J., Puel J.L. Presbycusis: An Update on Cochlear Mechanisms and Therapies // J Clin Med., 2020. Jan. 14. 9 (1).
6. Toriello H.V., Smith S.D. Hereditary Hearing Loss and Its Syndromes // USA Oxford Monographs on Medical Genetics, 2013. P. 69-78.
7. Schacht J., Popper A.N., Fay R.R. Auditory Trauma, Protection, and Repair. Springer. 2008. P. 149-155.
8. Schuknecht H.F., Gacek M.R. Cochlear pathology in presbycusis // Ann Otol Rhinol Laryngol., 1993. Jan. № 102 (1 Pt 2). P. 1-16.
9. Gates G.A., Couropmitree N.N., Myers R.H. Genetic associations in age-related hearing thresholds // Arch Otolaryngol Head Neck Surg., 1999. Jun. № 125 (6). P. 654-9.
10. Zong S., Zeng X., Guan Y., Liu T., Luo P., Wan F., Qu Y., Chen P., Xiao H. Association of Glutathione s-transferase M1 and T1 gene polymorphisms with the susceptibility to acquired sensorineural hearing loss: a systematic review and meta-analysis // Sci Rep., 2019. Jan. 29. № 9 (1). P. 833.
11. Unal M., Tamer L., Doğruer Z.N., Yildirim H., Vayisoğlu Y., Camdeviren H. N-acetyltransferase 2 gene polymorphism and presbycusis // Laryngoscope, 2005. Dec. № 115 (12). P. 2238-41.
12. Walsh T., Pierce S.B., Lenz D.R., Brownstein Z., Dagan-Rosenfeld O., Shahin H., Roeb W., McCarthy S., Nord A.S., Gordon C.R., Ben-Neriah Z., Sebat J., Kanaan M., Lee M.K., Frydman M., King M.C., Avraham K.B. Genomic duplication and overexpression of TJP2/ZO-2 leads to altered expression of apoptosis genes in progressive nonsyndromic hearing loss DFNA51 // Am J Hum Genet, 2010. Jul. 9. № 87 (1). P. 101-9.
13. Arsenijevic D., Onuma H., Pecqueur C., Raimbault S., Manning B.S., Miroux B., Couplan E., Alves-Guerra M.C., Goubern M., Surwit R., Bouillaud F., Richard D., Collins S., Ricquier D. Disruption of the uncoupling

- protein-2 gene in mice reveals a role in immunity and reactive oxygen species production // *Nat Genet.*, 2000. Dec. № 26 (4). P. 435-9.
14. *Sugiura S.; Uchida Y.; Nakashima T.; Ando F.; Shimokata H.* The association between gene polymorphisms in uncoupling proteins and hearing impairment in Japanese elderly // *Acta Oto-Laryngol.*, 2010. № 130. P. 487–492.
 15. *Щуко А.Г., Веселов А.А., Юрьева Т.Н., Волкова Н.В., Шабанов Г.А., Рыбченко А.А., Почтаренко Т.В.* Эпигенетика и способы ее реализации // *Сибирский научный медицинский журнал*, 2017. № 37. № 4. С. 26-36.
 16. *Мушкамбаров Н.Н.* Старение: природа и механизмы // *Пространство и Время*, 2011. № 2 (4). С. 172-184.
 17. *Sen P., Shah P.P., Nativio R., Berger S.L.* Epigenetic Mechanisms of Longevity and Aging // *Cell.*, 2016. Aug. 11. № 166 (4). P. 822-839.
 18. *Xu J., Zheng J., Shen W., Ma L., Zhao M., Wang X., Tang J., Yan J., Wu Z., Zou Z., Bu S., Xi Y.* Elevated SLC26A4 gene promoter methylation is associated with the risk of presbycusis in men // *Mol Med Rep.*, 2017. Jul. № 16 (1). P. 347-352.
 19. *Wu X.; Wang Y.; Sun Y.; Chen S.; Zhang S.; Shen L.; Huang X.; Lin X.; Kong W.* Reduced expression of Connexin26 and its DNA promoter hypermethylation in the inner ear of mimetic aging rats induced by d-galactose // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2014. № 452. P. 340–346.
 20. *Watanabe K.; Bloch W.* Histone methylation and acetylation indicates epigenetic change in the aged cochlea of mice. *Eur. Arch // Oto-Rhino-Laryngol.*, 2013. № 270. P 1823–1830.
 21. *Gates G.A.; Schmid P.; Kujawa S.G.; Nam B.; D'Agostino R.* Longitudinal threshold changes in older men with audiometric notches // *Hear. Res.*, 2000. № 141. P. 220–228.
 22. *Vaden KI Jr., Matthews L.J., Eckert M.A., Dubno J.R.* Longitudinal Changes in Audiometric Phenotypes of Age-Related Hearing Loss // *J Assoc Res Otolaryngol.*, 2017. Apr; № 18(2). P. 371-385.
 23. *Fernandez K.A.; Jeffers P.W.; Lall K.; Liberman M.C.; Kujawa S.G.* Aging after noise exposure: Acceleration of cochlear synaptopathy in “recovered” ears // *J. Neurosci.*, 2015. № 35. P. 7509–7520.
 24. *Dawes P., Cruickshanks K.J., Moore D.R., Edmondson-Jones M., McCormack A., Fortnum H., Munro K.J.* Cigarette smoking, passive smoking, alcohol consumption, and hearing loss // *J Assoc Res Otolaryngol.*, 2014 Aug; № 15(4). P. 663-74.
 25. *Joo Y.; Cruickshanks K.J.; Klein B.E.K.; Klein R.; Hong O.; Wallhagen M.* The Contribution of Ototoxic Medications to Hearing Loss among Older Adults // *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 2019. № 75 (3). P. 561-566.
 26. *Pacher P.; Beckman J.S.; Liaudet L.* Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease // *Physiol. Rev.*, 2007. № 87. P. 315–424.
 27. *Rousset F., Nacher-Soler G., Coelho M., Ilmjarv S., Kokje V.B.C., Marteyn A., Cambet Y., Perny M., Roccio M., Jaquet V., Senn P., Krause K.H.* Redox activation of excitatory pathways in auditory neurons as mechanism of age-related hearing loss // *Redox Biol.*, 2020. Feb. № 30. P. 101434.
 28. *Lasisi A.O.; Fehintola F.A.* Correlation between plasma levels of radical scavengers and hearing threshold among elderly subjects with age-related hearing loss // *Acta Oto-Laryngol.*, 2011. № 131. P 1160–1164.
 29. *Benkafadar N.; Francois F.; Affortit C.; Casas F.; Ceccato J.C.; Menardo J.; Venail F.; Malfroy-Camine B.; Puel J.L.; Wang J.* ROS-Induced Activation of DNA Damage Responses Drives Senescence-Like State in Postmitotic Cochlear Cells: Implication for Hearing Preservation // *Mol Neurobiol.*, 2019. Aug. № 56 (8). P. 5950-5969.
 30. *Trifunovic A.; Hansson A.; Wredenberg A.; Rovio A.T.; Dufour E.; Khvorostov I.; Spelbrink J.N.; Wibom R.; Jacobs H.T.; Larsson N.G.* Somatic mtDNA mutations cause aging phenotypes without affecting reactive oxygen species production // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005. № 102. P. 17993–17998.
 31. *Ding D., Jiang H., Chen G.D., Longo-Guess C., Muthaiah V.P., Tian C., Sheppard A., Salvi R., Johnson K.R.* N-acetyl-cysteine prevents age-related hearing loss and the progressive loss of inner hair cells in γ -glutamyl transferase 1 deficient mice // *Aging (Albany NY)*, 2016. Apr. № 8 (4). P. 730-50.
 32. *Op de Beeck K., Schacht J., Van Camp G.* Apoptosis in acquired and genetic hearing impairment: the programmed death of the hair cell // *Hear Res.*, 2011. Nov. № 281 (1-2). P. 18-27.
 33. *Leu J.II., Dumont P., Hafey M., Murphy M.E., George D.L.* Mitochondrial p53 activates Bak and causes disruption of a Bak-Mcl1 complex // *Nat Cell Biol.*, 2004. May. № 6 (5). P. 443-50.
 34. *Falah M., Farhadi M., Kamrava S.K., Mahmoudian S., Daneshi A., Balali M., Asghari A., Houshmand M.3.* Association of genetic variations in the mitochondrial DNA control region with presbycusis // *Clin Interv Aging.*, 2017. Mar. 3; № 12. P. 459-465.
 35. *Seidman M.D.; Khan M.J.; Bai U.; Shirwany N.; Quirk W.S.* Biologic activity of mitochondrial metabolites on aging and age-related hearing loss // *Am. J. Otol.*, 2000. № 21. P 161–167.
 36. *Sha S.H.; Kanicki A.; Halsey K.; Wearne K.A.; Schach J.* Antioxidant-enriched diet does not delay the progression of age-related hearing loss // *Neurobiol. Aging*, 2012. № 33. P. 1010.e15–1010.e16.

37. *Someya S.; Xu J.; Kondo K.; Ding D.; Salvi R.J.; Yamasoba T.; Rabinovitch P.S.; Weindruch R.; Leeuwenburgh C.; Tanokura M. et al.* Age-related hearing loss in C57BL/6J mice is mediated by Bak-dependent mitochondrial apoptosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009. № 106. P. 19432–19437.
38. *Serra L.S.M., Araújo J.G., Vieira A.L.S., Silva E.M.D., Andrade R.R., Kückelhaus S.A.S., Sampaio A.L.L.* Role of melatonin in prevention of age-related hearing loss // *PLoS One*, 2020. Feb. 10; № 15 (2). P. e0228943.
39. *Han C., Ding D., Lopez M.-C., Manohar S., Zhang Y., Kim M.-J., Someya S.* Effects of long-term exercise on age-related hearing loss in mice // *Neuroscience*, 2016. № 36 (44). P. 11308–11319.
40. *Байдельдинов Б.Г.* Возрастные изменения слуха (пресбиакузис). Современные подходы к старой проблеме // *Вестник хирургии Казахстана*, 2012. № 3. С. 67-68.