echo-doppler-cardiography, ultrasound scan of the liver, identification of serum cytokine concentrations: TNFα, IL-6 and IL-10 by enzyme-immunoassay and polymerase chain reaction to determine the expression of kappa-B-inhibitor alpha gene. Using the method of flow cytoflowmetry, we established the number of circulating endothelial CD32 and CD40 microparticles. Patients of the study group were prescribed to take betargin and quercetin along with the standard therapy, and the patients of the comparison group continued to receive the baseline therapy. The treatment results were evaluated in 2 months. Improvement of the general condition and clinical course of this comorbidity has been found out that is confirmed by the reduced endothelial dysfunction indices of circulating endothelial CD32 CD40 microparticles, reduced blood flow rate in the portal and hepatic veins and enhanced central hemodynamic parameters, thus proving the expressed endothelial protective properties of betargin and quercetin treatment complex. Furthermore, the anti-inflammatory effect was observed by lowering the TNFα, IL-6 cytokines and IkBα mRNA expression in mononuclear cells. Conclusions. Thus, the combination of betargin and quercetin during standard protocol therapy in patients with stable coronary heart disease and non-alcoholic fatty liver disease demonstrates a positive impact on the clinical course due to marked endothelial protective and moderate anti-inflammatory effects.

УДК [616.44]-022+616/281]-055

Науменко О.М., Дєєва Ю.В., Тарасенко М.В.

ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЗМУ РОЗВИТКУ І ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ МІЖ ПОРУШЕННЯМ ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНІХ ВОЛОСКОВИХ КЛІТИН ВНУТРІШНЬОГО ВУХА ЛЮДИНИ ТА АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

В представленій роботі досліджена поширеність порушення функції структур внутрішнього вуха у осіб з автоімунним тиреоїдитом в стані еутиреозу. Досліджено гормональну функцію та активність автоімунного процесу в щитоподібній залозі. Визначені рівні такого специфічного для характеристики функції внутрішнього вуха біохімічного показника, як білок престин. Слух досліджено за допомогою реєстрації отоакустичної емісії на частоті продуктів спотворення. Подальший багатогранний статистичний аналіз виявив достовірні дані про порушення функції зовнішніх волоскових клітин внутрішнього вуха, підвищення рівнів престину у осіб з автоімунним тиреоїдитом в порівнянні зі здоровими особами. Крім того, отримані нами результати дозволяють окреслити основні ланки в механізмі розвитку порушень слуху при автоімунному тиреоїдиті, і доводять достовірність взаємозв'язку між підвищенням автоімунної активності в щитоподібній залозі та зниженням функції зовнішніх волоскових клітин внутрішнього вуха.

Ключові слова: автоімунний тиреоїдит, отоакустична емісія, престин, антитіла до тиреоглобуліну, антитіла до тиреопероксидази, статистичний аналіз.

Робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри оториноларингології імені О.О. Богомольця "Визначення окремих компонентів патогенезу, розробка методів ранньої діагностики, удосконалення методів лікування захворювань верхніх дихальних шляхів, стравоходу, слухового та вестибулярного аналізаторів на підставі використання ендоскопічних методів", № державної реєстрації 0198U003083.

Вступ

Вплив органоспецифічного автоімунного процесу, такого як автоімунний тиреоїдит (AIT), на функцію зовнішніх волоскових клітин (ЗВК) внутрішнього вуха хворих є проблемою, яка досі достеменно не вивчена. Дослідники, які вивчали функцію клітин внутрішнього вуха за допомогою методів об`єктивної аудіометрії, лише показували результат впливу, не поглиблюючись до характеристики відповідних механізмів [1,2].

Процес описання характеру будь-якого патологічного процесу треба починати з розуміння фізіологічних чинників, які є так званою основою. Транспортний білок престин, який знаходиться в мембрані ЗВК, приймає участь в процесі електромотильності [3]. Процес іонного транспорту клітини регулюється багатьма системами, однією з котрих є кальцій-кальмодулінова.

Келер і співавтори при дослідженні впливу кальмодуліну (CaM) на функцію транспортного білку престину виявили, що білок має внутрішньо невпорядковані ділянки (IDR), на які може впливати CaM та зв`язаний з ним кальцій. При безпосередньому зв`язуванні CaM з IDR ділянкою відбувається процес її гіперполяризації і, як наслідок, функція престину змінюється [4].

Томохіро Кога та співавтори досліджували роль кальцій-кальмодулін залежної протеїнкінази IV (CaMK4) в регуляції роботи антигенпрезентуючих і Т-клітин імунної системи людини. Проводячи огляд літературних джерел, дослідники виявили, що саме CaMK4 є одним з ключових чинників у розвитку аутоагресії та зміні функції Т-клітин [5].

Автоімунні процеси активують про- та антизапальні реакції за рахунок збільшення аутоантитіл, які є цитотоксичними і модулюють нативну роботу клітини. В літературі описуються досліджені факти ототоксичності відносно впливу, наприклад, саліцилатів, гіперекспресія яких спостерігається при активації автоімунних процесів

[6,7,8,9].

Важливим є вплив кальцій/кальмодулінової системи на розвиток автоімунного процесу за рахунок регуляції Т-клітин. Рівень Т-клітин змінюється під впливом антитіл до тиреопероксидази (АТПО) та антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ), модулюється експресія кіназних білків цієї системи, а саме CaMK4. Саме зв'язування CaMK з кальцієм змінює конфігурацію престину, збільшуючи потенціали гіперполяризації.

На думку авторів нашого дослідження, суттєвим доповненням до вивчення буде описання причини погіршення роботи ЗВК внутрішнього вуха при АІТ в стані еутиреозу. Ми вирішили виключити вплив гормональної дисфункції щитоподібної залози (ЩЗ) для аналізу саме імунологічної складової процесу аутоагресії.

Мета дослідження

Дослідити механізм розвитку порушення функції ЗВК при АІТ у досліджуваних осіб. Виявити і охарактеризувати взаємозв'язок між порушенням функції ЗВК і автоімунною активністю в ЩЗ осіб з АІТ.

Матеріали та методи дослідження

Для даного дослідження було відібрано 59 хворих на АІТ в стані еутиреозу. Контрольну групу склали здорові люди (29 осіб), без гострої або хронічної патології органів ендокринної, серцево-судинної систем та ЛОР-органів. Вік хворих коливався від 22 до 48 років та в середньому становив 33,25±6,32 років. Перед дослідженням хворі були обстежені лікарем-ендокринологом. Для уточнення діагнозу АІТ кожній особі було проведено визначення рівнів тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (Т4), вільного трийодтироніну (Т3), АТПО, АТТГ. Діагноз АІТ в стані еутиреозу встановлювався у випадку підвищення навіть одного з показників – АТТГ чи АТПО. В контрольну групу увійшли особи, які не мали хронічної або гострої патології з боку ендокринної, серцево-судинної та нервової систем, а також не мали хронічної патології слухової системи. Функцію ЗВК внутрішнього вуха оцінювали за допомогою реєстрації ПСОАЕ на апараті для об'єктивної аудіометрії «Нейро-Аудіо».

Стан слуху вивчався в залежності від автоімунної активності, яка була виражена кількісними значеннями рівнів антитіл до тиреоглобуліну і тиреопероксидази. Оцінка функціонального стану внутрішнього вуха проходила по методиці, яка описана раніше, за допомогою реєстрації ПСОАЕ.

Додатково проведено оцінку функції слуху враховуючи специфічні біохімічні показники, зокрема білку престину.

Оцінивши поширеність порушення функції ЗВК виявилося, що функція внутрішнього вуха значно частіше порушується в частотному діапазоні 5714 -8000 Гц, тому подальший аналіз даних в нашій роботі вирішено проводити саме на цьому частотному відрізку.

Рівень білка престину в сироватці периферійної крові обстежених пацієнтів та здорових осіб визначався методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою набору реагентів Human Prestin (SLC26A5) ELISA Kit (MyBioSource, California, San Diego, USA, Cat No: MBS282125). Оптична щільність у лунках мікропланшету вимірювалась при довжині хвилі 450 нм на імуноферментному аналізаторі SUNRISE RC, Tecan Trading AG, Switzerland. Мануфактурний діапазон чутливості набору складав 15.6 пг/мл - 1000 пг/мл.

У цьому дослідженні використовується сендвічева система ELISA з двома ділянками. Специфічне антитіло було попередньо нанесено на мікропланшет. Зразки та стандарти переносилися в свердловини. Після видалення будь-яких незв'язаних речовин; додавали біотін-кон'юговане антитіло. Після промивання додавали стрептавідін-кон'юговану пероксидазу хрону. Після промивання, щоб видалити незав'язаний реагент авідин-ферменту, додавали субстратний розчин і виникало забарвлення.

Статистичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою статистичного пакету Statistica 8.0 StatSoft. Inc. 1998-2007 рр. та програма Statistical Package for the Social Sciences 17. Проводився дескриптивний аналіз кожної вибірки з розрахунком середнього значення (M) та стандартної похибки (m). Порівняння двох незалежних сукупностей проводилось за непараметричним тестом – U-тест Манна–Уітні (U–test Mann–Whitney), при більше двох вибірок – за тестом Крускала Уоліса ANOVA за ранками (Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks). Значущими розбіжності вважались при значеннях коефіцієнта достовірності $p<0,05$. Розмах нормальних значень у контрольній групі знаходився у межах (M±1δ). Характер зв'язку між змінними показників визначався шляхом розрахунку коефіцієнта кореляції Pearson. Додатково ми визначали коефіцієнт внутрішньокласової кореляції, за його числовим вираженням визначався ступінь симетричності процесу.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведені дослідження функції ЩЗ у хворих основної і контрольної групи показали (табл. 1), що середній рівень ТТГ у хворих основної групи складав 2,76±0,12 мкМО/мл, середній рівень Т3 вільного - 3,34±0,07 пг/мл, середній рівень Т4 вільного - 1,19±0,003 нг/дл, що відповідало нормальним показникам. У осіб контрольної групи ТТГ – 2,99±0,14 мкМО/мл, рівень Т3 дорівнював 3,28±0,009 пг/мл, Т4 - 1,20±0,004 нг/дл.

Таблиця 1
Рівні гормонів ЩЗ в осіб контрольної та основної групи (M±m)

Показник	Контрольна група (n=29)	Основна група (n=59)	p
ТТГ (мкМО/мл)	2,99±0,14	2,76±0,12	0,229
Т3 (пг/мл)	3,28±0,009	3,34±0,007	0,663
Т4(нг/дл)	1,20±0,004	1,19±0,003	0,909

Таблиця 2
Розподіл досліджуваних за рівнем АТТГ(M±m)

Показник	Контрольна група (n=29)	Основна група (n=59)	p
АТТГ (мкМО/мл)	76,21±5,04	207,83±10,04	<0,001

Таблиця 3
Розподіл досліджуваних за рівнем АТПО(M±m)

Показник	Контрольна група (n=29)	Основна група (n=59)	p
АТПО (МО/мл)	14,83±1,39	72,19±6,89	<0,001

Середній вміст АТТГ у осіб основної групи становив 207,83±10,04 мкМО/мл, в контрольній групі - 76,21±5,04 мкМО/мл (табл. 2).

Показники АТПО в основній групі в середньому були на рівні 72,19±6,89 МО/мл, в контрольній групі – 14,83±1,39 МО/мл (табл. 3).

Отже, дані свідчать про достовірне підвищення показників автоімунної активності в основній групі дослідження порівняно з контрольною групою і нормальну функцію ЩЗ у всіх досліджуваних.

Поширеність порушення функції ЗВК на частоті 1000 Гц праворуч склала 6,8% в основній групі та 3,4% в групі контролю, статистична достовірність відсутня (p=0,465) (таблиця 4). Результати дослідження з лівого боку були схожі, статистичної достовірності теж не знайдено. При цьому, аналіз одномоментного ураження правого і лівого вуха коефіцієнт ICC склав 1,00 що характеризує високу симетричність процесу.

Таблиця 4
Аналіз частоти порушення функції зовнішніх волоскових клітин за даними ПСОАЕ (абс., %) (M±m)

Частотні відрізки та сторона дослідження при реєстрації ПСОАЕ	Групи обстежених			
	Основна група (n=59)		Контрольна група (n=29)	
	Абс.	%	Абс.	%
R1000	4	6,8	1	3,4
L1000	4	6,8	1	3,4
R1429	5	8,5	2	6,9
L1429	4	6,8	2	6,9
R2000	3	5,1	1	3,4
L2000	3	5,1	1	3,4
R2857	3	5,1	1	3,4
L2857	3	5,1	1	3,4
R4000	2	3,4	0	0
L4000	2	3,4	0	0
R5714	7	11,9	2	6,9
L5714	8	13,6	2	6,9
R8000	20	33,9*	4	13,8*
L8000	18	30,5*	3	10,3*

*Примітка: * — статистично значущі відмінності при p < 0,05; ** — p < 0,01; *** — p < 0,001.*

При проведенні аналізу отриманих даних на частоті 1429 Гц виявилося, що частота порушення функції ЗВК внутрішнього вуха у осіб хворих на АІТ в стані еутиреозу з правого боку склала 8,5%, в осіб контрольної групи – 6,9%, p=0,580. З лівого боку частота порушення функції ЗВК склала 6,8%, функція ЗВК в контрольній групі порушувалась з частотою 6,9%, статичної достовірності не знайдено (p=0,649). При цьому, аналіз одномоментного ураження правого і лівого вуха коефіцієнт ICC склав 0,937 (95 ДІ – 0,894-0,965, p<0,001), що характеризує високу симетричність процесу.

Порушення функції ЗВК на частоті 2000 Гц в основній групі праворуч відмічалося у 5,1%, в контрольній групі даний показник склав 3,4%, дані не є статистично достовірними (p=0,599). Ідентичні дані, без статистичної достовірності отримано і з лівого боку на частоті 2000 Гц. При цьому, аналіз одномоментного ураження правого і лівого вуха коефіцієнт ICC склав 1,00, що характеризує високу симетричність процесу. Функція ЗВК на частоті 2857 Гц з правого боку порушувалась у 5,1% відсотка осіб, хворих на АІТ, в осіб контрольної групи у 3,4%, статистична достовірність відсутня (p=0,599). Дані, отримані на частоті 2857 Гц з лівого боку, мають ідентичні числові показники і не мають статистичної достовірності (p=0,599). При цьому, аналіз одномоментного ураження правого і лівого вуха коефіцієнт ICC склав 1,00, що характеризує високу симетричність процесу.

Дані, отримані при аналізі результатів ПСОАЕ на частоті 4000 Гц, з правого боку гово-

рять про відсутність порушення функції ЗВК в осіб контрольної групи з правого і лівого боку, поширеність ПФЗВК у хворих на АІТ праворуч склала 3,4%, ліворуч – 3,4%. Статистичної достовірності не знайдено (p=0,477). При цьому коефіцієнт ICC склав 1,00, що характеризує процес порушення як високо симетричний.

Аналіз порушення слуху на частоті 5714 Гц виявив відсутність статистично достовірної різниці у порушенні функції ЗВК у хворих на АІТ, у порівнянні з контрольною групою. Якщо проаналізувати дані в таблиці 4.1, відсоток відсутності інтервалу (>6 Дб) між кривими продуктів спотворення і шумом на частоті 5714 Гц в групі хворих з АІТ, праворуч склав 11,9%, в контрольній групі - 6,9% і є статистично недостовірним результатом (p=0,470). Відсоток порушення функції ЗВК ліворуч в групі хворих з АІТ складав 13,6%, в контрольній групі - 6,9% і теж є статистично недостовірним (p=0,355). При цьому, аналіз одномоментного ураження правого і лівого вуха коефіцієнт ICC склав 0,961 (95 ДІ – 0,935-0,977, p<0,001), що характеризує високу симетричність процесу. Тобто на частоті 5714 Гц у обстежуваних нами пацієнтів не було визначено порушення слухової функції у хворих з АІТ у стані еутиреозу. Слухова функція у цих пацієнтів не відрізнялась від показників у здорових осіб контрольної групи.

Проведений порівняльний аналіз виявив, що кількість пацієнтів з порушенням функції ЗВК, про що свідчила відсутність різниці (>6 Дб) між кривими емісії і шуму на частоті 8000 Гц DP-грам в групі хворих з АІТ, праворуч склала 33,9%, що значно більше в порівнянні з даними, отриманими від обстеження контрольної групи (13,8%), і є статистично достовірним результатом (p=0,047). Відсоток порушення функції ЗВК ліворуч в групі хворих з АІТ складав 30,5%, що теж є значно більшим показником щодо результату в контрольній групі (10,3%) і є статистично достовірним (p=0,037). При аналізі одномоментного ураження правого і лівого вуха коефіцієнт внутрішньокласової кореляції (ICC) склав 0,917 (95 ДІ – 0,861-0,951, p<0,001). Це говорить про досить високий показник симетричності порушення на частоті 8000 Гц, що вказує на переважно двобічний характер ураження, в той час як сенсоневральна приглухуватість викликана іншими чинниками (судинним, інфекційним, травматичним) є переважно однобічним процесом.

При дослідженні особливостей ураження функції ЗВК нами отримано дані, які свідчать про переважання порушень звукосприйняття на більш високих частотах. Отже, ми вирішили об`єднати частоти і частотні діапазони, на яких був виявлений більший відсоток порушень функції ЗВК (5714 Гц і 8000 Гц) і менший відсоток (1000 Гц, 1429 Гц, 2857 Гц та 4000 Гц) і додатково проаналізували поширеність порушення функції ЗВК внутрішнього вуха досліджуваних осіб.

Узагальнюючі показники частоти порушення функції ЗВК в частотному діапазоні від 1000 Гц до 4000 Гц, було виявлено, що в осіб основної групи з правого боку даний показник складає 25,4%, з лівого боку 23,7%. В осіб контрольної групи даний показник склав 13,8% з обох сторін. Статистична достовірність отриманих результатів відсутня (праворуч p=0,166, ліворуч p=0,213**) (рис. 1).**

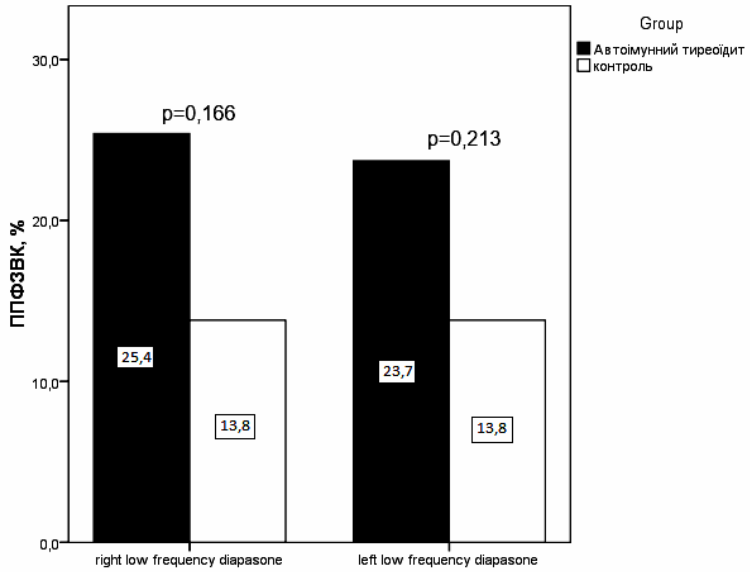

Рис. 1. Аналіз частоти порушення функції зовнішніх волоскових клітин за даними ПСОАЕ, в діапазоні частот 1000Гц - 4000 Гц, у групі хворих з АІТ та контрольній групі праворуч (right_low frequency diapasone) та ліворуч (left low frequency diapasone)

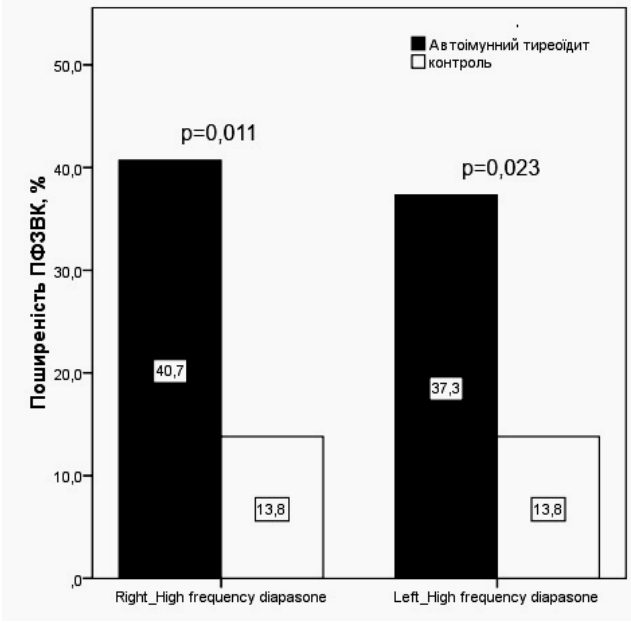

Рис. 2. *Аналіз частоти порушення функції зовнішніх волоскових клітин за даними ПСОАЕ, в діапазоні частот 5714Гц - 8000 Гц, у групі хворих з АІТ та контрольній групі праворуч (Right_High frequency diapasone) та ліворуч (Left_High frequency diapasone)*

Як видно з рисунку 2, відсоток порушення функції ЗВК в частотному діапазоні 5714 Гц - 8000 Гц, в групі хворих з АІТ, праворуч склала 40,7%, в контрольній групі частота порушення функції ЗВК праворуч склала 13,8%, що є статистично достовірним результатом (p=0,011). Поширеність порушення функції ЗВК ліворуч в групі хворих з АІТ склала 37,3%, що майже в три рази перевищує результати контрольної групи (13,8%) і є статистично достовірним результатом (p=0,023). При аналізі одномоментного ураження правого і лівого вуха отримано наступний результат - коефіцієнт ICC склав 0,925 (95 ДІ – 0,874-0,955, p<0,001). Це характеризує процес як симетричний.

Таким чином, при дослідженні частоти враження ЗВК у діапазоні частот 5714-8000 Гц нами виявлено, що відсоток порушення функції ЗВК праворуч складає 40,7%, ліворуч 37,3%, що значно перевищує показники контрольної групи (13,8%) і є статистично достовірним результатом.

На рисунку 3 видно, що середній рівень престину в периферійній крові осіб основної групи дорівнює 170,26±12,39 пг/мл, що майже в два рази перевищує показники в осіб контрольної групи, де рівень білку становив 96,02±3,31 пг/мл. Отримані дані мають статистично достовірне значення (p<0,0001).

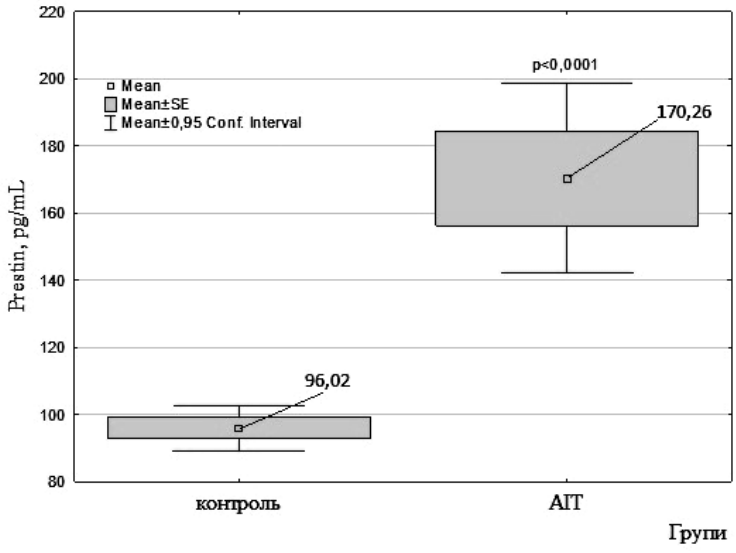

Рис. 3. Рівні білку престину в периферійній крові у осіб основної і контрольної груп.

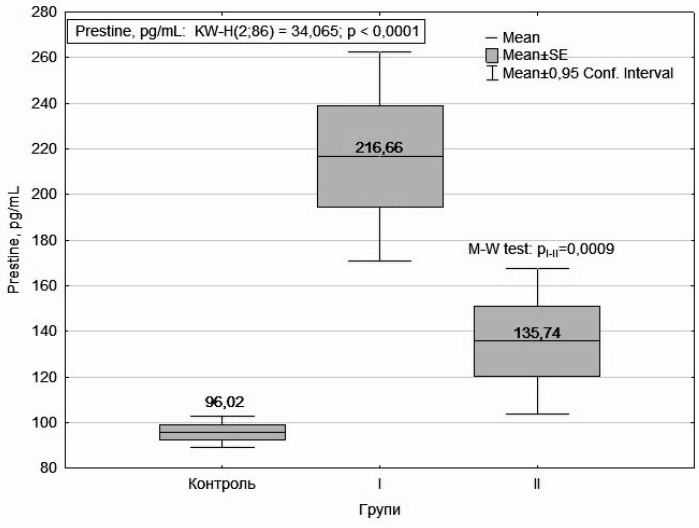

Рис. 4. *Показники концентрації білку престину в периферійній крові в залежності від підвищення рівнів АТПО і АТТГ відносно нормальної концентрації в периферійній крові хворих на АІТ.*

Діагноз АІТ може бути виставлений пацієнту, у якого підвищений рівень антитіл тільки одного з показників (АТПО або АТТГ). Тому ми додатково розділили основну групу осіб на підгрупи в залежності від показників антитіл – серонегативні та серопозитивні. Рівні престину відповідно до концентрації АТПО і АТТГ представлені на рисунку 4. В осіб контрольної групи концентрація білку в периферійній крові була 96,02±3,31 пг/мл, у серопозитивних пацієнтів за АТПО і АТТГ – 216,66±22,28 пг/мл, у серонегативних осіб – 135,74±15,54 пг/мл.

Отже, рівень престину достовірно вищий майже в два рази в основній групі досліджуваних. Крім того, при проведенні аналізу концентрації цього білка відповідно до рівнів АТПО і АТТГ виявилось, що в серопозитивній підгрупі пацієнтів з АІТ концентрація його значно вища ніж в серонегативній підгрупі.

З метою доказу наявності взаємозв'язку між порушенням функції ЗВК і концентрацією білку престину в крові пацієнтів з АІТ ми провели кореляційний аналіз (рис. 5). За результатами цього аналізу виявлено, що коефіцієнт кореляції Пірсона дорівнює -0,3840 (p=0,0027). Співставлення даних проводилося при дослідженні ПСОАЕ на частоті 8000 Гц з лівої сторони реєстрації. Ці дані свідчать про те, що кореляційний зв'язок є зворотнім та статистично достовірним.

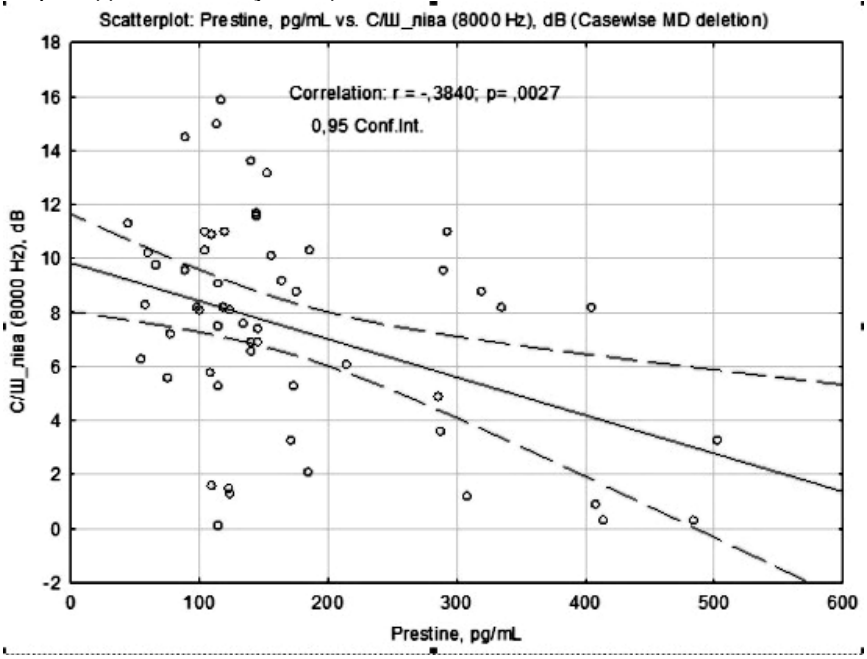

Рис. 5. *Кореляційний зв`язок між рівнем престину в периферійній крові осіб з АІТ та порушенням функції ЗВК пацієнтів при реєстрації ПСОАЕ на лівому боці дослідження (ліве вухо), частота 8000 Гц.*

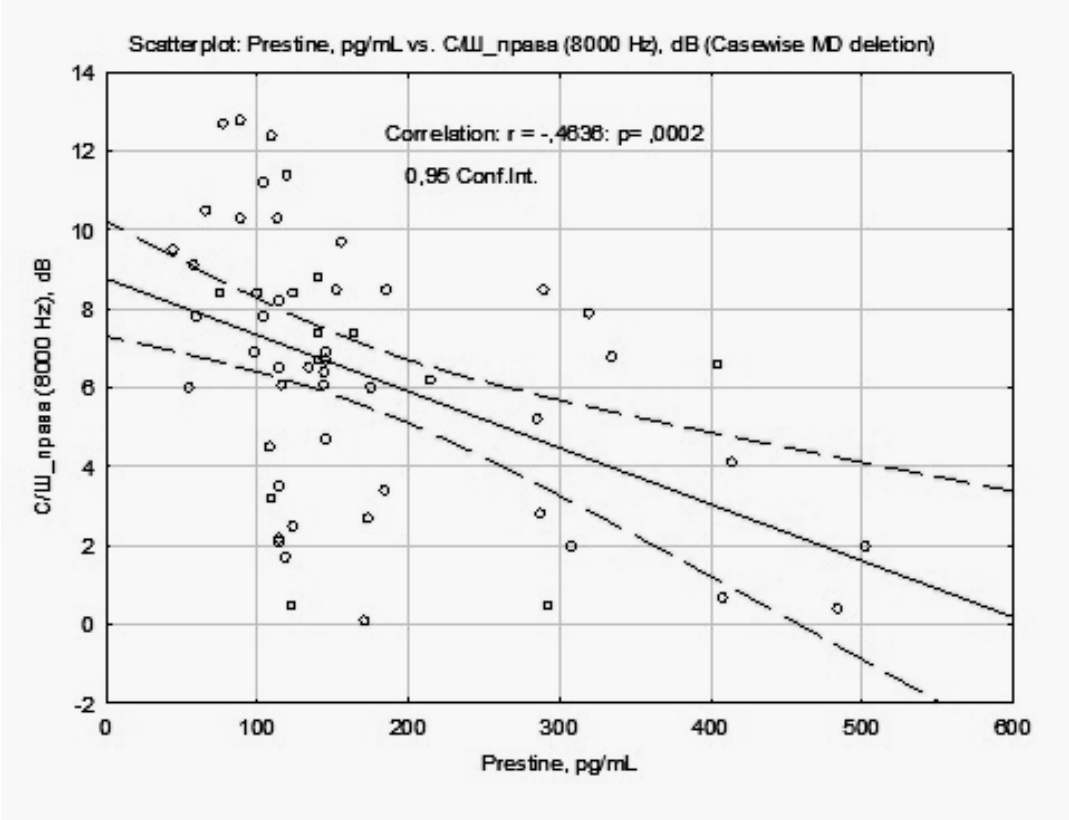

Рис. 6. *Кореляційний зв`язок між рівнем престину в периферійній крові осіб з АІТ та порушенням функції ЗВК пацієнтів при реєстрації ПСОАЕ на правому боці дослідження (праве вухо), частота 8000 Гц.*

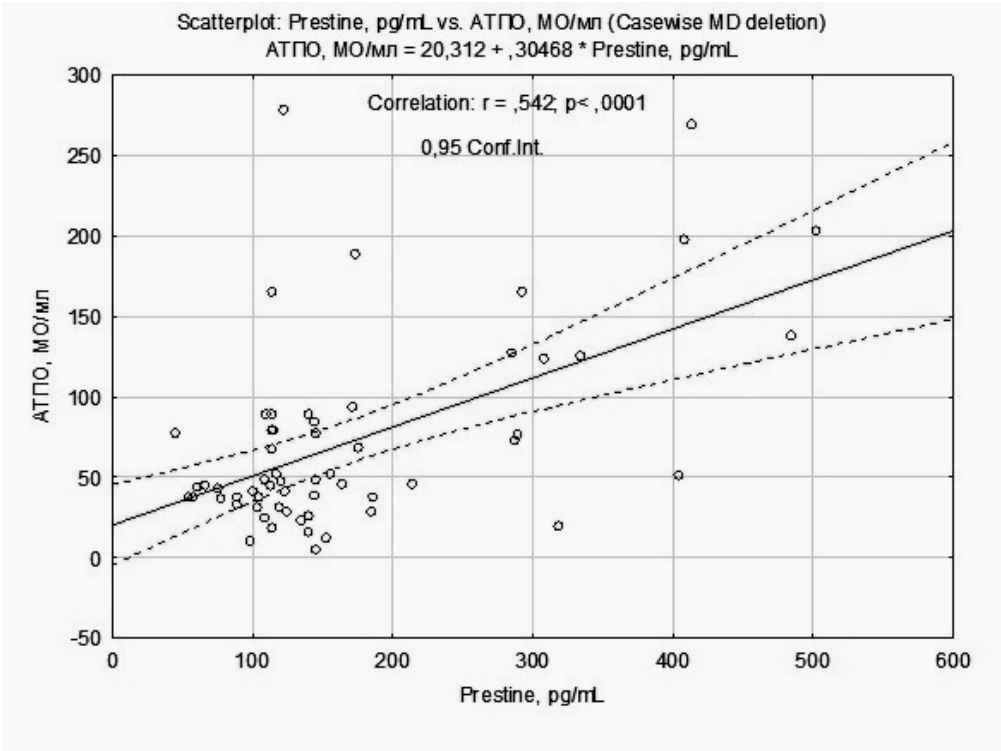

Рис. 7. Кореляційний зв`язок між рівнем антитіл до тиреопероксидази та білком престином в периферійній крові осіб основної групи.

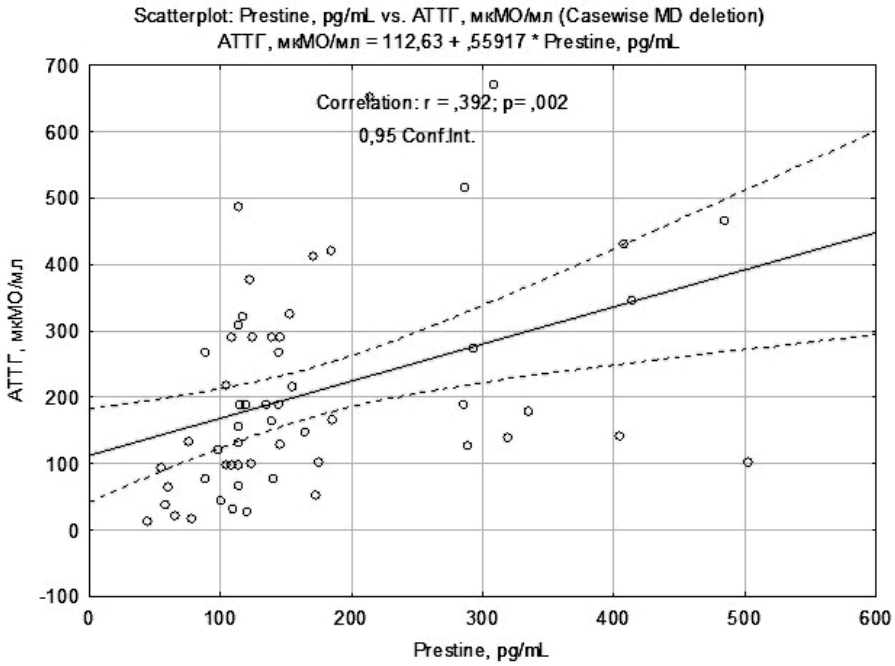

Рис. 8. *Кореляційний зв`язок між рівнем антитіл до тиреоглобуліну та білком престином в периферійній крові осіб основної групи.*

Проаналізовано дані, що отримано при реєстрації на правій стороні дослідження на частоті 8000 Гц (рис. 6). Коефіцієнт Пірсона показав зворотній (r=-0,4838) та статистично достовірний (p=0,002) зв'язок.

Таким чином, можна стверджувати, що при зниженні функції ЗВК внутрішнього вуха з обох сторін дослідження концентрація білку Престину в периферійній крові пацієнтів з АІТ підвищується.

На рисунку 7 представлений результат кореляційного аналізу, що характеризує взаємозв'язок між концентрацією білка Престину і рівнем АТПО в периферійній крові пацієнтів з АІТ в стані еутиреозу. В результаті даного аналізу виявлено, що коефіцієнт кореляції рівний 0,542 при p<0,0001, що характеризує зв'язок цих двох показників як прямий і достовірний.

Проаналізувавши взаємозв'язок між рівнями АТТГ і престином ми виявили, що коефіцієнт кореляції Пірсона дорівнює 0,392 і його значення є статистично достовірним (p=0,002) (рис. 8).

Отже, при підвищенні автоімунної активності ЩЗ, у вигляді збільшення концентрації АТПО і АТТГ в крові пацієнтів збільшується і концентрація білку престину.

Обговорення результатів дослідження

В попередніх дослідженнях, які вивчали дану проблему, автори надавали інформацію, яка тільки фактично підтверджувала процес порушення функції ЗВК при АІТ. Вони не поглиблювали дослідження до розуміння конкретного механізму, який би давав чітке уявлення, яким чином порушується слух при АІТ [1,2]. На нашу думку, підвищення концентрації рівнів антитіл до продуктів метаболізму в ЩЗ впливає не тільки на функцію залози, але і на організм в цілому. Винятком не є і внутрішнє вухо. Після статистичного аналізу отриманих даних підтверджено негативний вплив на функцію ЗВК внутрішнього вуха. Даний процес є симетричний. Можна зробити припущення, що внаслідок дії каспазних білків змінюється форма і, відповідно, страждає функція престину. Його концентрація в периферичній крові зростає внаслідок неможливості його нормального розміщення в мембрані ЗВК. І саме на даному етапі, коли порушення функції не має явних проявів, які турбують пацієнта і є доцільним проведення реєстрації ПСОАЕ і визначення рівнів престину.

Висновки

У хворих на АІТ у фазі еутиреозу мають місце порушення функції ЗВК, про що свідчать отримані нами дані ПСОАЕ в діапазоні частот 5714-8000 Гц. При цьому частота ураження функції ЗВК у діапазоні частот 5714-8000 Гц в осіб, хворих на АІТ майже в три рази перевищує показники в контрольній групі.

Концентрація білка престину у осіб з АІТ значно вища ніж в досліджуваних контрольної групи. Крім того, рівень даного протеїну вищий в осіб з підвищеною концентрацією АТПО і АТТГ в серопозитивній підгрупі по відношенню до досліджуваних з низькою концентрацією цих показників.

Існує зворотній достовірний взаємозв'язок між порушенням функції ЗВК на частоті 8000 Гц при реєстрації ПСОАЕ на обох сторонах дослі-

дження і рівнями престину у осіб з АІТ в стані еутиреозу.

Рівень концентрації престину зростає одночасно зі збільшенням концентрації АТПО і АТТГ в крові пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень

Отримані нами дані свідчать про доцільність дослідження функції ЗВК методом ПСОАЕ навіть у випадку, коли пацієнти з АІТ не висувають скарг на порушення слух. Визначення рівнів білку престину в периферійній крові методом ІФА може бути застосоване як метод ранньої діагностики порушень слуху, оскільки це допоможе виявити можливі ранні зміни функції слухового рецептору у таких хворих.

References

1. Gawron W, Pospiech L, Noczenski A, Erendors-Raczkowska K. Electrophysiological tests of the hearing organ in Hashimoto's disease. *Journal of Pediatric Endocrinology&Metabolism*. 2004; 17: 27-32.
2. Arduc A, Isık S, Allusoglu S. Evaluation of hearing function in patients with euthyroid Hashimoto's thyroiditis. *Endocrine*. 2015. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25963023.
3. Zheng J, Shen W, He DZ, Long KB, Madison LD, Dallos P. Prestin is the motor protein of cochlear outer hair cells. *Nature*. 2000 May 11; 405(6783): 149-55.
4. Keller JP, Homma K, Duan C, Zheng J, Cheatham MA, Dallos P. Functional regulation of the SLC26-family protein prestin by calcium/calmodulin. *The Journal of neuroscience*. 2014 Jan 22; 34(4): 1325-32.
5. Koga T, Kawakami A. The role of CaMK4 in immune responses. *Modern rheumatology*. 2018 Mar; 28(2): 211-4.
6. Zhou Y, Takahashi S, Homma K, Duan C, Zheng J, Cheatham MA, Zheng J. The susceptibility of cochlear outer hair cells to cyclodextrin is not related to their electromotile activity. *Acta Neuropathol Commun*. 2018 Sep 24; 6(1): 98.
7. Alvan G, Berninger E, Gustafsson LL, Karlsson KK, Paintaud G, Wakelkamp M. Concentration-Response Relationship of Hearing Impairment Caused by Quinine and Salicylate: Pharmacological Similarities but Different Molecular Mechanisms. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017 Jan; 120(1): 5-13.
8. Hakizimana P, Fridberger A. Effects of salicylate on sound-evoked outer hair cell stereocilia deflections. *Pflugers Arch*. 2015 Sep; 467(9): 2021-9.
9. Santos-Sacchi J, Song L. Chloride and salicylate influence prestin-dependent specific membrane capacitance: support for the area motor model. *J Biol Chem*. 2014 Apr 11; 289(15): 10823-30.

Реферат

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА РАЗВИТИЯ И ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ НАРУЖНЫХ ВОЛОСКОВЫХ КЛЕТОК ВНУТРЕННЕГО УХА ЧЕЛОВЕКА И АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

Науменко А.Н., Деева Ю.В., Тарасенко М.В.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, отоакустическая эмиссия, престин, антитела к тиреоглобулину, антитела к тиреопероксидазе, статистический анализ.

В представленной работе исследована распространенность нарушения функции структур внутреннего уха у лиц с аутоиммунным тиреоидитом в состоянии эутиреоза. Исследована гормональная функция и активность аутоиммунного процесса в щитовидной железе. Определены уровни такого специфического для характеристики функции внутреннего уха биохимического показателя, как белок Престин. Слух исследован с помощью регистрации отоакустической эмиссии на частоте продуктов искажения. Последующий многогранный статистический анализ выявил достоверные данные о нарушении функции наружных волосковых клеток внутреннего уха, повышение уровня Престина у лиц с аутоиммунным тиреоидитом по сравнению со здоровыми людьми. Кроме того, полученные нами результаты позволяют определить основные звенья в механизме развития нарушений слуха при аутоиммунном тиреоидите и подтверждают достоверность взаимосвязи между повышением аутоиммунной активности в щитовидной железе и снижением функции наружных волосковых клеток внутреннего уха.

Summary

MECHANISM OF DEVELOPMENT of inner ear EXTERNAL CILLIARY CELL dysfunction AND its correlation with AUTOIMMUNE TYROIDItIS

Naumenko A.N., Deeva Yu.V., Tarasenko M.V.

Key words: autoimmune thyroiditis, otoacoustic emission, Prestin, antibodies to thyroglobulin, thyroid peroxidase antibodies, statistical analysis.

This article focuses on the prevalence of dysfunction of the inner ear structures in individuals with autoimmune thyroiditis in the state of euthyroidism. The hormonal functioning and intensity of autoimmune process in the thyroid gland were investigated. We determined the level of Prestin protein, a specific biochemical parameter for an internal. The hearing was assessed by recording the otoacoustic emission at the distortion products frequency. Subsequent multifaceted statistical analysis revealed reliable data of the function disruption of external cilliary cells of the inner ear, the increasing of Prestin protein levels in autoimmune thyroiditis group compared with healthy individuals. In addition, the results allow us to outline the main links in the mechanism of hearing impairment development in autoimmune thyroiditis and prove the reliability of the relationship between increased autoimmune activity in the thyroid gland and hearing function impairment.