
ВРАЧЕБНОЕ ДЕЛО

№ 5-6 (1139)

Научно-практический журнал
Основан в декабре 1918 г.

Награждён Почётной грамотой

Президиума Верховного Совета Украинской ССР



ИЮЛЬ-СЕНТЯБРЬ
2016

Киев, ИНЦ «Лікарська справа», 2016

Учредитель **ООО Информационно-научный центр «Лікарська справа»**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор **В. В. ЗАГОРОДНИЙ**

Е. Н. Амосова, Н. В. Банчук, Т. Д. Бахтеева, А. Н. Беловол, Е. В. Богомолец, Д. А. Василенко, С. П. Весельский, С. В. Выдыборец, Ж. И. Возианова, А. П. Волосовец, Ю. В. Вороненко, Л. Г. Воронков, А. И. Гоженко, Е. Н. Горбань, Н. Г. Горовенко, И. Н. Емец, И. С. Зозуля, В. Н. Коваленко, А. И. Костоков, Ю. И. Кундиев (зам. главного редактора), П. В. Куц, В. В. Лазоришинец (председатель редакционной коллегии), В. П. Лакатош, В. Г. Лизогуб, В. П. Лысенюк, И. Р. Малыш, О. С. Мусий, Т. Д. Никула, В. А. Олейник, Е. Г. Педаченко, Л. А. Пыриг, Ю. В. Поляченко, Р. Г. Процюк, А. Н. Сердюк, В. П. Сильченко, Г. А. Соловьёва (зам. главного редактора, ответственная за выпуск издания), А. К. Толстанов, Н. Д. Тронько, Е. А. Федоровская, Ю. И. Феценко, Н. В. Харченко, К. М. Хачик, М. К. Хобзей, И. С. Чекман, С. А. Шалимов, Л. М. Шаповал, В. П. Ширококов, Е. Е. Шунько

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

В. В. Безруков (Киев), В. Н. Буряк (Донецк), Т. Н. Бойчук (Черновцы), П. В. Волошин (Харьков), Н. А. Горчакова (Киев), Е. И. Гусев (Москва), Г. В. Дзяк (Днепр), Джулио Тарро (Франция), Ю. В. Думанский (Донецк), В. И. Козьякин (Трускавец), Л. В. Кравчук (Киев), М. В. Кузько (Киев), А. А. Лобенко (Одесса), М. В. Лобода (Киев), М. Н. Матяш (Киев), Л. В. Новицкая-Усенко (Днепр), Л. Н. Павловский (Киев), В. П. Полевой (Черновцы), Я. Ф. Радьш (Киев), И. Н. Сорока (Киев), В. Б. Ференец (Киев), И. Д. Шкробанец (Черновцы)

Рекомендовано к изданию редакционной коллегией журнала

Материалы журнала не обязательно отображают взгляды редакции, если это специально не оговорено. Редакция также не несёт ответственности за последствия, связанные с использованием поданной в журнале информации

ЛІКАРСЬКА СПРАВА

Передплатний індекс — 74088

Адреса редакції та видавця:
01103, Київ-103, вул. Підвисоцького, 4а,
поліклініка № 1, каб. 402
Тел./факс (044) 529-75-56, 067-302-86-10, 095-16-44-775, 063-99-38-276
E-mail: liksprava@i.ua, gala.sol@i.ua, liksprava@ukr.net
Internet: <http://www.vrachebnoedelo.com.ua>

Розрахунковий рахунок ІНЦ «Лікарська справа»
№ 26002056208761 Столичної філії ПАТ КБ «ПриватБанк», МФО 380269, ЄДРПОУ 37814783
для журналу "Врачебное дело" (це вказати обов'язково)

Свідчення про державну реєстрацію: серія КВ № 21727-11627ПР від 02.11.2015 р.
Цитується у Scopus, Mudlaun, Publayn, Index Medicus, входить до переліку наукометричних видань
Опубліковані в номері статті прорецензовані

Здано до набору 25.08.16. Підписано до друку 30.09.16. Формат 70×108/16.
Папір офсетний № 1. Друк офсетний. Ум.-друк. арк. 15,58.
Ум. фарбовідб. 16,46. Обл.-вид. арк. 15,87. Тираж 800 прим. Зам. 25.09.

Виготовлення оригінал-макета та друк ТОВ «ДІА».
03022, Київ-22, вул. Васильківська, 45, оф. 400
Свідчення про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавців
ДК № 1149 від 12.12.2002 р.

Л. П. СИДОРЧУК¹, О. М. ІФТОДА², О. В. КУШНІР² (Чернівці)

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ КОННЕКСИНУ 26 (GJB2) ТА ІНТЕРЛЕЙКІНУ 4 (C-590T) У ДІТЕЙ – ЖИТЕЛІВ БУКОВИНИ З ВТРАТОЮ СЛУХУ

¹Кафедра сімейної медицини (зав. – проф. Л. П. Сидорчук);

²кафедра гігієни та екології (зав. – проф. Л. І. Власик)

Буковинського державного медичного університету <lsydorchuk@ukr.net>

У 102 дітей – жителів Буковини (Західна Україна) з нейросенсорною та кондуктивною приглухуватістю, глухотою (НСГ, КГ) проаналізовано частоту мутацій генів коннексину 26 (GJB2) (rs 80338939) та інтерлейкіну 4 (IL-4) (rs 2243250). Мутацію (с.35delG) гена GJB2 в гомозиготному стані виявлено серед практично здорових дітей у 5 %, тоді як серед дітей з НСГ – у кожного другого, серед хлопчиків частіше на 20,58 %, при КГ – майже у кожного восьмого (11,76 %). Розподіл генотипів гена IL-4 (C-590T) між групами, в тому числі залежно від статі, не різнився. Мутація гена GJB2 (35delG) в гаплотипі, незалежно від генотипів гена IL-4 (C-590T), збільшує імовірність НСГ в 7,5 і 15 разів (OR = 9,67; 95 % CI: 2,13 – 43,9; P < 0,001 і OR = 19,67; 95 % CI: 2,53 – 102,9; P < 0,001 відповідно).

Ключові слова: нейросенсорна, кондуктивна втрата слуху, гени GJB2 (35delG) (rs 80338939), IL-4 (C-590T) (rs 2243250).

Вступ. Вроджену прелінгвальну глухоту виявляють з частотою 1 випадок на 1000 новонароджених, або 1 на 300 дітей віком до 4 років. Приблизно у 80 % випадків це несиндромальна глухота / приглухуватість, яка в 60–75 % успадковується як аутосомно-рецесивна ознака [6]. За даними R. J. H. Smith та співавт. (1999, 2014), хронічна нейросенсорна глухота (НСГ), що маніфестує в ранньому дитячому віці, від 22 до 50 % випадків зумовлена генетичними причинами. Спектр ряду генів має етнічну та популяційну специфічність [6, 9, 10, 12], що визначає їх самостійну цінність для вивчення в певному регіоні та створює передумови для розробки рекомендацій щодо постнатальної діагностики і профілактики спадкових, а також прелінгвальних варіантів приглухуватості й глухоти у дітей. Найбільш важливим у розвитку приглухуватості вважають ген коннексину-26 (gap junction beta 2 – GJB2), локалізований в хромосомі 13q11–q13 в позиції 19659614–19665037. Сімейство коннексинів є основою щільних контактів між клітинами завитки (кохлеарними клітинами), відіграючи ключову роль в обміні низькомолекулярних сполук. Ідентифіковано близько 20 коннексинів. Коннексин-26 – трансмембранний білок, який бере участь в утворенні коннексону, останній забезпечує повноцінний іонний обмін (особливо K⁺) між сусідніми кохлеарними клітинами, сприяючи підтримці локального аудіоomeoстазу. Понад 100 мутацій ідентифіковано в гені GJB2, більшість цих мутацій пов'язана з рецесивною втратою слуху [11]. Найчастіше серед європейців зустрічається мутація 35delG в гені GJB2 (50–70 %), що фенотипово проявляється лише в гомозиготному стані. Також серед причин приглухуватості з можливою генетичною детермінантою є хронічні запальні захворювання середнього та зовнішнього вуха. Враховуючи вищезазначене, вважаємо, що вивчення поліморфізму генів, відповідальних за розвиток / схильність до приглухуватості, дозволить глибше дослідити їх роль у патогенезі втрати слуху та розробити методи ранньої діагностики і профілактики.

Мета дослідження – проаналізувати частоту мутацій генів коннексину 26 (GJB2) (rs80338939) та інтерлейкіну 4 (IL-4) (rs 2243250) у дітей – жителів Буковини (Західна Україна) залежно від виду приглухуватості, глухоти та статі.

Матеріали і методи. У проспективному дослідженні взяли участь 110 дітей з різними видами глухоти (втрата слуху \geq 71 дБ) та ступенем приглухуватості (41 – 70 дБ). Етап скринінгу пройшло 102 дитини віком від 8 до 18 років, батьки яких підписали інформовану згоду на участь у дослідженні, з подальшим проведенням

комплексу анамнестично-клінічних та лабораторно-інструментальних обстежень. Проведені дослідження відповідали положенням Конвенції ради Європи про права людини та біомедицину, основним положенням ГСР (1996 р.). Клінічний діагноз НСГ або КГ встановлювали на підставі даних отоскопії, аудіометрії (розмовна та шепітна мова), тонової аудіометрії (повітряна, кісткова провідність), камертональних досліджень, тимпанометрії, відповідно до чинних вітчизняних протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча отоларингологія» [2, 3] та міжнародних рекомендацій [8]. У разі потреби додатково проводили рентгенографію соскоподібних відростків, біляносових пазух, грудної клітки.

Серед обстежених у 68 (66,7 %) дітей були нейросенсорні порушення слуху, у 34 (33,3 %) – кондуктивні; дівчаток – 36 (35,29 %), хлопчиків – 66 (64,71 %), середній вік – $(13,90 \pm 3,11)$ року. Контрольну групу становили 60 практично здорових дітей (дівчаток – 22, або 36,67 %; хлопчиків – 38, або 63,33 %; $\chi^2 < 1$; $P > 0,05$), у яких не було патології слуху і запальних захворювань будь-якої локалізації протягом останніх 6 міс. За віковим критерієм групи були порівнянні.

Матеріалом для молекулярно-генетичного дослідження була ДНК, виділена з лімфоцитів периферичної венозної крові пацієнтів за допомогою наборів реагентів «ДНК-сорб-В» (Росія). Полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) проводили з використанням Таq-ДНК-полімерази і специфічних праймерів [5]. Дискримінацію алелей генів GJB2 (35delG) і IL-4 (C-590T) здійснювали за допомогою специфічних ендонуклеаз рестрикції MvaI (BstNI) і AvaII («Thermo Scientific», США) в реакції гідролізу. За відсутності мутації гена GJB2 (гетерозиготний стан, або non-35delG) отримували продукти ампліфікації довжиною 60 і 29 пар нуклеотидів (пн), при гомозиготному алелі 35delG – 89 пн. При вивченні гена IL-4 отримували продукт ампліфікації довжиною 195 bp від 562-ї до 756-ї пн промоторної зони гена: для СС-генотипу – 177 і 18 пн, для СТ-генотипу – 195, 177 і 18 пн, для ТТ генотипу (відсутній сайт рестрикції) – 195 пн. Продукти ПЛР розділяли методом горизонтального електрофорезу в 3 % агарозному гелі в трис-боратному буфері, концентрованому бромідом етидію. Фрагменти візуалізували за допомогою транслюмінатора за наявності маркера молекулярних мас 50 – 1000 пн («СибЕнзим», РФ).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням програми «Statistica 7.0» з визначенням *t*-критерію Стьюдента і непараметричного χ^2 . Вплив чинників на розвиток НСГ і КГ оцінювали за величиною відносного ризику (RelR), відношенням ризиків (RR) і відношенням шансів (OR) з 95 % довірчим інтервалом [95 % CI] з урахуванням критерію χ^2 ($df = 1$), використовували модель логістичної регресії. Різницю вважали достовірною при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Розподіл генотипів генів GJB2 (35delG) і IL-4 (C-590T) в обстежених дітей наведено в табл. 1. Частота мутації гена GJB2 в гомозиготному стані серед практично здорових дітей загальної популяції – жителів Буковини становила 5 % (контроль), тоді як серед дітей з НСГ – у кожного другого (50 %), а в групі осіб з КГ – у 11,77 % ($\chi^2 = 38,32$; $P < 0,001$). Достовірно частіше у дітей групи контролю та з КГ виявляли делецію одного з шести нуклеотидів гуанозину (G) між положеннями 30 і 35 включно з утворенням стоп-кодону в 38-му нуклеотиді, внаслідок чого передчасно припиняється синтез білка Sx26: 95 % проти 5 % ($P < 0,001$) і 88,23 % проти 11,77 % ($P < 0,001$).

Розподіл генотипів гена IL-4 (C-590T) серед дітей групи контролю та з НСГ достовірно не різнився. При цьому відносна кількість носіїв СС-генотипу серед хворих на КГ була нижчою, ніж у групі контролю, на 20,98 % ($\chi^2 = 3,85$; $P = 0,049$); див. табл. 1. У всіх групах С-алель домінував над Т-алелем: у групі контролю – на 50 % ($P < 0,001$), у дітей з НСГ – на 32,36 % ($P < 0,001$), у дітей з КГ – на 17,64 % ($P = 0,039$).

Аналіз гетерозиготності C-590T поліморфізму гена IL-4 показав відсутність відхилення від популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg* як у деяких вибірках (НСГ, КГ), так і в загальному в обстеженій популяції ($P > 0,05$). Достовірно частіше мутацію гена GJB2 (с.35delG) спостерігали серед хлопчиків з НСГ, ніж у групі контролю, – на 30,29 % ($\chi^2 = 17,58$; $P < 0,001$) і ніж серед дівчаток з НСГ – на 20,58 % ($\chi^2 = 7,69$; $P = 0,005$). Разом з тим відсутність мутації частіше спостеріга-

ли у групі контролю і у дітей з КГ як серед хлопчиків, так і серед дівчаток, ніж в осіб з НСГ: на 25,98 % ($\chi^2 = 8,71$; $P = 0,003$) і 19,02 % ($\chi^2 = 5,91$; $P = 0,015$) та на 26,47 % ($\chi^2 = 6,56$; $P = 0,01$) і 11,76 % ($P > 0,05$) відповідно. Дикий СС-генотип гена IL-4 частіше відмічали у дівчаток групи контролю, ніж з НСГ, – на 13,04 % ($\chi^2 = 3,95$; $P = 0,047$). Разом з тим розподіл генотипів гена IL-4 між групами залежно від статі не різнився.

Таблиця 1. Розподіл генотипів генів GJB2 (с.35delG) та IL-4 (C-590T) у дітей з порушенням слуху

| Генотип, алель генів | Контроль (n = 60) | НСГ (n = 68) | КГ (n = 34) | χ^2 P |
|----------------------|-------------------|------------------|------------------|-------------------------------|
| | абс. од. (%) | абс. од. (%) | абс. од. (%) | |
| Ген GJB2 | | | | |
| Non-del | 57 (95) | 34 (50) | 30 (88,23) | $\chi^2 = 38,32$ |
| 35delG | 3 (5) | 34 (50) | 4 (11,77) | $P < 0,001$ |
| χ^2 | $\chi^2 = 97,2$ | $\chi^2 < 1$ | $\chi^2 = 39,76$ | – |
| P | $P < 0,001$ | $P > 0,05$ | $P < 0,001$ | |
| Ген IL-4 | | | | |
| СС-генотип | 32 (53,33) | 29 (42,65) | 11 (32,35) | $\chi^2 = 4,02$ $P > 0,05$ |
| ТС-генотип | 26 (43,33) | 32 (47,06) | 18 (52,94) | $\chi^2 < 1$ $P > 0,05$ |
| ТТ-генотип | 2 (3,33) | 7 (10,29) | 5 (14,71) | $\chi^2 = 3,96$ $P > 0,05$ |
| χ^2 | $\chi^2 = 37,8$ | $\chi^2 = 24,66$ | $\chi^2 = 11,21$ | – |
| P | $P < 0,001$ | $P < 0,001$ | $P = 0,004$ | |
| С-алель | 90 (75) | 90 (66,18) | 40 (58,82) | $\chi^2 = 5,53$ |
| Т-алель | 30 (25) | 46 (33,82) | 28 (41,18) | $P = 0,063$ |
| χ^2 | $\chi^2 = 60$ | $\chi^2 = 28,47$ | $\chi^2 = 4,24$ | – |
| P | $P < 0,001$ | $P < 0,001$ | $P = 0,039$ | |

Комбінації алельних варіантів розглянутих генів з урахуванням виду приглухуватості наведено в табл. 2. Половина пацієнтів з кондуктивною глухотою – носії Non-del/СТ гаплотипу (52,94 %). Серед хворих на КГ домінували носії Т-алеля гена IL-4 і Non-del/35G-алеля гена GJB2 в гаплотипі (Non-del/СТ, Non-del/ТТ варіанти) – 67,65 % проти 32,35 % у дітей з НСГ ($\chi^2 = 11,45$; $P = 0,001$). Гомозиготну мутацію del35G гена GJB2 та її відсутність у комбінації з С-алелем гена IL-4 відмічали з паритетною частотою у дітей з НСГ: у 47,06 % осіб з Non-del/СС, Non-del/СТ і у 42,65 % дітей з del35G/СС, del35G/СТ гаплотипами. Несприятливе поєднання мутантних генотипів виявляли тільки серед осіб з НСГ – у 7,35 %. Більша частина дітей групи контролю (91,67 %) були носіями комбінації сприятливих генотипів: Non-del/СС – 50 % і Non-del/СТ – 41,67 % відповідно і кожний другий з втратою слуху (НСГ, КГ) – 55,88 % (див. табл. 2).

Таблиця 2. Розподіл гаплотипів алельних варіантів генів GJB2 (с.35delG) та IL-4 (C-590T) серед дітей з порушенням слуху

| Комбінація генотипів генів GJB2 та IL-4 | Контроль, n = 60 (%) | НСГ, n = 68 (%) | КГ, n = 34 (%) | χ^2 | P |
|---|----------------------|-----------------|----------------|----------|-----------|
| | абс. од. (%) | абс. од. (%) | абс. од. (%) | | |
| Non-del /CC (n = 49) | 30 (50) | 12 (17,65) | 7 (20,59) | 17,72 | $< 0,001$ |
| Non-del/СТ (n = 63) | 25 (41,67) | 20 (29,41) | 18 (52,94) | 5,59 | 0,061 |
| Non-del /ТТ (n = 9) | 2 (3,33) | 2 (2,94) | 5 (14,71) | 6,88 | 0,032 |
| 35delG /CC (n = 23) | 2 (3,33) | 17 (25) | 4 (11,76) | 12,49 | 0,002 |
| 35delG /СТ (n = 13) | 1 (1,67) | 12 (17,65) | 0 | 7,25 | 0,007 |
| 35delG /ТТ (n = 5) | 0 | 5 (7,35) | 0 | – | – |
| Всього (n = 162) | 60 (37,04) | 68 (41,97) | 34 (20,99) | 17,56 | $< 0,001$ |

Епідеміологічний аналіз показав (табл. 3), що наявність гомозиготного С-алеля та Non-del-алеля в гаплотипі (Non-del / CC варіант) зменшує відносний ризик розвитку НСГ і КГ, роблячи його найнижчим в обстеженій популяції (OR = 0,35; 95 % CI: 0,10 – 0,48; P < 0,001 і OR = 0,41; 95 % CI: 0,10 – 0,69; P = 0,005 відповідно). Однак наявність мутації гена GJB2 (35delG) у гаплотипі, незалежно від генотипів гена IL-4 (C-590T), збільшує імовірність розвитку НСГ у 7,5 і 15 разів (OR = 9,67; 95 % CI: 2,13 – 43,9; P < 0,001 і OR = 19,67; 95 % CI: 2,53 – 102,9; P < 0,001 відповідно). Наявність ТТ-генотипу в гаплотипі та Non-del-варіанта (Non-del/ТТ) підвищує ризик виникнення КГ в 4,41 раза (OR = 5,0; 95 % CI: 0,91 – 27,4; P = 0,056).

Таблиця 3. Гаплотипи алельних варіантів генів GJB2 (с.35delG) та IL-4 (C-590T) як чинники ризику порушень слуху в дітей

| Показник | Потенційний чинник ризику | | | | |
|------------------------------|---------------------------|------------|------------|-----------|---------------------------|
| | Non-del/CC | Non-del/CT | Non-del/TT | 35delG/CC | 35delG /CT, 35delG /TT |
| <i>Нейросенсорна глухота</i> | | | | | |
| RelR | 0,35 | 0,71 | 0,88 | 7,5 | 15 |
| OR | 0,21 | 0,58 | 0,88 | 9,67 | 19,67 |
| 95% CI RR | 0,2–0,63 | 0,44–1,13 | 0,13–6,07 | 1,81–31,1 | 2,06–79,4 |
| 95% CI OR | 0,1–0,48 | 0,28–1,22 | 0,12–6,44 | 2,13–43,9 | 2,53–102,9 |
| P | < 0,001 | > 0,05 | > 0,05 | < 0,001 | < 0,001 |
| <i>Кондуктивна глухота</i> | | | | | |
| RelR | 0,41 | 1,27 | 4,41 | 3,52 | 1,76 |
| OR | 0,26 | 1,58 | 5 | 3,87 | 1,79 |
| 95% CI RR | 0,2–0,84 | 0,82–1,96 | 0,9–21,5 | 0,68–18,3 | 0,11–17,32 |
| 95% CI OR | 0,1–0,69 | 0,68–3,67 | 0,91–27,4 | 0,67–22,3 | 0,11–19,53 |
| P | 0,005 | > 0,05 | 0,056 | > 0,05 | > 0,05 |

Примітка. Rel (relative risk) – відносний ризик; OR (Odds Ratio) – відношення шансів; 95 % CI OR (confidence interval) – довірчі інтервали відношення ризиків (RR), шансів (OR).

Опублікований метааналіз частоти с.35delG гена коннексину 26 (GJB2) у понад 23 000 осіб різних популяцій показав, що середні регіональні частоти мутації 35delG в європейських (1,89 %), американських (1,52 %), азіатських (0,64 %), афроамериканських (0,64 %) популяціях та на тихоокеанських островах (1 %) мають градієнт зниження з півдня на північ (від 2,48 до 1,53 %) у європейських популяціях та із заходу на схід (від 1,48 до 0,1 %) – в азіатських. Високу частоту гетерозиготного носійства с.35delG виявлено у білорусів (6,2 %) та естонців (4,4 %), українців на сході країни (3,3 %), а також у популяціях Волго-Уральського регіону – у мордві (6,2 %), удмуртів (3,7 %). У деяких регіонах Російської Федерації ця частота варіює від 2 до 5,5 % [1]. У наших дослідженнях (західна Україна – Буковина) 35delG мутацію у загальній популяції дітей спостерігали з частотою 5 %, що вище, ніж у більшості західноєвропейських і американських популяцій, і значно вище, ніж в азіатів і афроамериканців (P < 0,05), однак відповідає такій у білорусів та деяких регіонах РФ. У рецесивних сім'ях і серед спорадичних випадків вродженої глухоти мутацію гена GJB2 виявляли в європеїдів з відносною частотою від 28 до 63 %, що також підтверджується і нашими результатами – серед хворих з НСГ у 50 % відмічали 35delG мутацію), разом з тим в азіатів – це рідкісне явище [4]. Частота мутантного Т-алеля гена IL-4 (C-590T) у наших дослідженнях для загальної популяції (25 %) відповідала такій для європеїдної раси (15,8–28 %) і була нижчою, ніж для монголоїдної та екваторіальних рас (25–79,5 %) [13, 14].

Висновки. 1. Мутація (с.35delG) гена GJB2 (rs 80338939) у гомозиготному стані серед практично здорових дітей загальної популяції – жителів Буковини виявляється у 5 %, тоді як серед дітей з НСГ – у кожного другого (50 %), з КГ – майже у кожного восьмого (11,76 %). Достовірно частіше мутацію GJB2 спостерігали серед хлопчиків з НСГ, ніж серед дівчаток. Розподіл генотипів гена IL-4 (C-590T) (rs 2243250) між групами, в тому числі залежно від статі, не різнився,

у всіх групах дикий С-алель домінував над Т-алелем: у групі контролю – на 50 %, у дітей з НСГ – на 32,36 %, у дітей з КГ – на 17,64 %; носіїв СС-генотипу в групі контролю більше, ніж серед осіб з КГ, на 20,98 %. 2. Мутація гена GJB2 (35delG) в гаплотипі незалежно від генотипів гена IL-4 (C-590T) збільшує імовірність розвитку НСГ в 7,5 і 15 разів (OR = 9,67 і OR = 19,67). Наявність гомозиготного С-алеля і Non-del-алеля в гаплотипі (Non-del/СС варіант) протективна щодо розвитку НСГ і КГ у популяції (OR = 0,35 і OR = 0,41).

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні стану імунної системи залежно від алельного стану генів IL-4 (C-590T) і GJB2 (с.35delG) у дітей з глухотою.

Список літератури

1. Джемилёва Л. У. Оценка гаплотипического разнообразия и реконструкция предкового гаплотипа, ассоциированного с мутацией с.35delG гена GJB2 (Cx26), в популяциях Волго-Уральского региона // *Acta Nature*. – 2011. – Т. 3, №3. – С. 54–66.
2. МОЗ України. Наказ № 181 від 21.04.2005 р. Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча отоларингологія» // *Медстандарт.net*. – 2015. – Режим доступу: <http://medstandart.net/browse/1877>.
3. МОЗ України. Наказ № 449 від 25.06.2009 р. Про внесення змін до наказу МОЗ від 21.04.05 № 181 «Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча отоларингологія» // *Медстандарт.net*. – 2015. – Режим доступу: <http://medstandart.net/byspec/33/page/1>.
4. Abe S. Prevalent connexin 26 gene (GJB2) mutations in Japanese // *J. Med. Genet.* – 2000. – Vol. 37. – P. 41–43.
5. *Entrez Gene*. Sequence analysis / National Center for Biotechnology Information. – U.S. National Library of Medicine, 2015. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=gene>.
6. Gasparini P., Rabionet R., Barbujani G. et al. High carrier frequency of the 35delG deafness mutation in European populations. Genetic Analysis Consortium of GJB2 35delG // *Eur. J. of Human Genetics*. – 2000. – Vol. 8, N 1. – P. 19–23.
7. Kubistova Z., Mrazek F., Tudos Z. et al. Distribution of 22 cytokine gene polymorphisms in the healthy Czech population // *International J. of Immunogenetics*. – 2006. – Vol. 33 (Issue 4). – P. 261–267.
8. National Institute on Deafness and Other Communication Disorders. Hearing, Ear Infections and Deafness / U.S. Department of Health & Human Services // National Institutes of Health. – 2015. – Режим доступу: www.nidcd.nih.gov/health/hearing/Pages/Default.aspx.
9. Rabionet R., Gasparini P., Estivill X. Molecular genetics of hearing impairment due to mutations in gap junction genes encoding beta connexins // *Hum Mutat.* – 2000. – Vol. 16, N 3. – P. 190–202.
10. Smith R. J. H., Shearer A. E., Hildebrand M. S. et al. Deafness and Hereditary Hearing Loss Overview 1999 [Updated 2014]. In: Pagon R. A., Adam M. P., Ardinger H. H., et al. // *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. – 2015. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1434/>.
11. So Young Kim, Ah Reum Kim, Kyu Hee Han et al. Residual Hearing in DFNB1 Deafness and Its Clinical Implication in a Korean Population // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, N 6. – e0125416.
12. Sydorчук L. P., Gaborets I. Y., Sydorчук A. R. et al. Combined effects of ACE (I/D) and eNOS (894T > G) genes polymorphism in patients with arterial hypertension in the realization of molecular mechanisms of left ventricular hypertrophy // *The New Armenian Medical J.* – 2013. – Vol. 7, N 2. – P. 30–35. Режим доступу: <http://www.ysmu.am/am/media/new-armenian-medical-journal/536-namj-vol-7-no-2>.
13. Sydorчук L. P., Iftoda O. M., Sydorчук A. R. et al. Cytokines' cascade changes in children with hearing loss depending on gap junction protein beta 2 (C.35delG) and interleukin 4 (C-590T) genes polymorphism // *The Pharma Innovation J.* – 2016. – Vol. 5, N 2. – P. 22–27.
14. Sydorчук L. P., Iftoda O. M., Kushnir O. V., Repchuk Yu. M. Immunological Reactivity and Nonspecific Resistance in Children with Hearing Loss Depending on Genes' Polymorphic Variants CJB2 (C.35DELG) and IL-4 (C-590T) // *Eur. J. of Med. Series B*. – 2016. – Vol. 5, N 1. – P. 4–11.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ КОННЕКСИНА 26 (GJB2) И ИНТЕРЛЕЙКИНА 4 (C-590T) У ДЕТЕЙ – ЖИТЕЛЕЙ БУКОВИНЫ С ПОТЕРЕЙ СЛУХА

Л. П. Сидорчук, О. Н. Ифтода, О. В. Кушнир (Черновцы)

У 102 детей – жителей Буковины (Западная Украина) с нейросенсорной и кондуктивной тугоухостью, глухотой (НСГ, КГ) проанализирована частота мутаций генов коннексина 26

(GJB2) (rs 80338939) и интерлейкина 4 (IL-4) (rs 2243250). Мутацию (с.35delG) гена GJB2 в гомозиготном состоянии среди практически здоровых детей выявляют у 5 %, тогда как среди детей с НСГ – у каждого второго, среди мальчиков чаще на 20,58 %, при КГ – почти у каждого восьмого (11,76 %). Распределение генотипов гена IL-4 (С-590Т) между группами, в том числе в зависимости от пола, не различалось. Мутация гена GJB2 (35delG) в гаплотипе, независимо от генотипов гена IL-4 (С-590Т), увеличивает вероятность НСГ в 7,5 и 15 раз (OR = 9,67; 95 % CI: 2,13 – 43,9; P < 0,001 и OR = 19,67; 95 % CI: 2,53 – 102,9; P < 0,001 соответственно).

Ключевые слова: нейросенсорная, кондуктивная потеря слуха, гены GJB2 (35delG) (rs 80338939), IL-4 (С-590Т) (rs 2243250).

GENES POLYMORPHISM OF CONNEXIN 26 (GJB2) AND INTERLEUKIN 4 (C-590T) IN CHILDREN OF BUKOVINA WITH HEARING LOSS

L. P. Sydorhuk, O. M. Iftoda, O. V. Kushnir (Chernivtsi, Ukraine)

Higher State Educational Institution «Bukovinian State Medical University»

In 102 children of Bukovina region (Western Ukraine) with sensorineural and conductive hearing loss (SNHL, CHL) the frequency of connexin 26 gene (GJB2) (rs 80338939) and interleukin 4 gene (IL-4) (rs 2243250) mutations were analyzed. GJB2 gene mutation (с.35delG) in the homozygous state among healthy children occurs with a frequency of 5 %, whereas among children with SNHL every second person, more often among boys by 20,58 %, while in the CHL – almost every eighth (11,76 %). The distribution of IL-4 (C-590T) genotypes between groups including depending on sex did not differ. The presence of GJB2 (35delG) mutation in haplotype, regardless of IL-4 (C-590T) genotypes, increases the likelihood of SNHL 7,5 and 15 times (OR = 9,67; 95 % CI: 2,13 – 43,9; P < 0,001 and OR = 19,67; 95 % CI: 2,53 – 102,9; P < 0,001 respectively).

Key words: sensorineural, conductive hearing loss, genes GJB2 (35delG) (rs 80338939), IL-4 (C-590T) (rs 2243250).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.127–085.273.55

Надійшла 12.02.2015

С. В. КОРОЛЬ (Київ)

ШКАЛА ОЦІНКИ РИЗИКУ ВІДДАЛЕНОГО НЕСПРИЯТЛИВОГО ПРОГНОЗУ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА ІЗ ЗУБЦЕМ Q: ЕТАПИ СТВОРЕННЯ

Українська військово-медична академія <valueva.sv@mail.ru>

Модель прогнозування дворічної смертності була створена на основі реєстрового дослідження STIMUL (з елевацією ST інфаркти міокарда в Україні та їх летальність), до якого увійшло 1103 хворих з гострим коронарним синдромом (ГКС) з елевацією сегмента ST. З діагнозом інфаркту міокарда (ІМ) із зубцем Q вписано 872 особи, за якими продовжено подальше спостереження. До моделі увійшли: вік (від 0,5 до 3,5 бала), II клас гострої серцевої недостатності (СН) і вище за Killip (4 бала), непроведення реперфузії (2 бала), рівень тропоніну I 15 нг/мл і вище (2 бала), раптова зупинка кровообігу під час ГКС (2 бала), цукровий діабет (2 бала), ознаки застійної СН в анамнезі (3 бала). Підсумок балів дозволив визначити ризик смертності після перенесеного ІМ. Наявність від 0 до 4 балів відповідала низькому ризику дворічної смертності (5 %), 4,5–10 балів – помірному (40 %), 10,5 балів і вище – високому (70 %). За шкалою передбачено несприятливий прогноз у 51,8 % пацієнтів, виживаність – у 93,5 % (с-statistic 0,9; P < 0,001), що свідчить про її високе прогностичне значення.