

Copyright © 2016 by Academic Publishing House *Researcher*



Published in the Russian Federation  
European Journal of Medicine. Series B  
Has been issued since 2014.  
ISSN: 2409-6296  
E-ISSN: 2413-7464  
Vol. 5, Is. 1, pp. 4-11, 2016

DOI: 10.13187/ejm.s.b.2016.5.4  
[www.ejournal27.com](http://www.ejournal27.com)



## Articles and Statements

UDC 616.28-008.14-053.2:612.017.1

### Immunological Reactivity and Nonspecific Resistance in Children with Hearing Loss Depending on Genes' Polymorphic Variants CJB2 (C.35DELG) and IL-4 (C-590T)

<sup>1</sup>Oksana M. Iftoda  
<sup>2</sup>Larysa P. Sydorчук  
<sup>3</sup>Oksana V. Kushnir  
<sup>4</sup>Yulia V. Repchuk

<sup>1-4</sup> Bukovinian state medical university, Ukraine  
Theatralnaya square, 2, Chernivtsi 58000  
<sup>1</sup>MD, Assistant Professor  
E-mail: [lsydorchuk@bsmu.edu.ua](mailto:lsydorchuk@bsmu.edu.ua)  
<sup>2</sup>MD, PhD, DSc, Professor  
E-mail: [lsydorchuk@ukr.net](mailto:lsydorchuk@ukr.net)  
<sup>3</sup>MD, PhD, Senior lecturer  
E-mail: [oksankakushnir@ukr.net](mailto:oksankakushnir@ukr.net)  
<sup>4</sup> Clinical ordinator  
E-mail: [krichunjak@rambler.ru](mailto:krichunjak@rambler.ru)

#### Abstract

The general and cellular immunological reactivity and nonspecific resistance in 102 children of Bukovina region (Western Ukraine) with conductive or sensorineural deafness / hearing loss (CHL, SNHL), aged from 8 to 18 years, depending on the polymorphic variants of genes CJB2 (c.35delG) and IL-4 (C- 590T) were analyzed. General immunological reactivity in children with CHL 35delG-genotype carriers of CJB2 gene is characterized by higher humoral activity; cell immunological reactivity in CHL persons didn't depend on the CJB2 and IL-4 genes' genotypes. Endogenous intoxication prevails in 35delG-genotype carriers of CJB2 gene vs Non-del carriers, more in CHL than SNHL children - by 9.72 %; exogenous intoxication of infectious origin is present and higher significantly in CHL children with 35delG genotype of GJβ2 gene and TT genotype of the IL-4 gene. The manifestations of infectious inflammation in CHL persons with TT genotype of the gene IL-4 associated with lower humoral immunity activity 2,01-3,46 times, and testified the predominance of macrophage defense mechanisms over microphage, lower general reactivity, propensity for primary chronic course of disease. The general immunological reactivity changes in SNHL children depending on the gene IL-4 genotypes were not established.

**Keywords:** conductive, sensorineural deafness/hearing loss, genes GJB2 (35delG), IL-4 (C-590T), immunological reactivity, nonspecific resistance.

## **Введение**

Более 5 % населения мира – 360 миллионов человек (328 миллионов взрослых и 32 миллиона детей) – страдают от инвалидизирующей потери слуха (больше 40 дБ у взрослых и 30 дБ у детей) [1-3]. Под такой потерей слуха понимают потерю слуха в слышащем лучше ухе, превышающую 40 дБ у взрослых людей и 30 дБ у детей. Большинство таких людей живет в странах с низким и средним уровнем дохода. Примерно каждый третий человек в возрасте старше 65 лет страдает от инвалидизирующей потери слуха. Самая высокая распространенность этого состояния в данной возрастной группе отмечается в Южной Азии, Тихоокеанском регионе Азии и в Африке к югу от Сахары [1].

Важным социальным аспектом проблемы является возраст появления тугоухости, или глухоты: врожденная, раннее появление – до 3 лет (период активного формирования речевых навыков), поздняя – после 3 лет (зачатки языка сформированы и их еще можно поддержать, или же потерять навсегда) [1-3]. Одним из наиболее эффективных путей снижения инвалидности является ранняя диагностика нарушений слуха и профилактика глухоты: с периода новорожденности – системы аудиологического и эхо-скрининга; регулярного обследования слуха в организованных коллективах детей и взрослых, что позволит вовремя применить медикаментозное и/или хирургическое лечение (при кондуктивной тугоухости), раннее адекватное слухопротезирование (при нейросенсорной тугоухости), или кохлеарной имплантации (при сенсоневральной глухоте) [1-3].

В плане ранней диагностики системных нарушений у детей с потерей слуха важно изучение состояния иммунитета (клеточного, гуморального, иммунологической реактивности, неспецифической резистентности и т.д.) с учётом этиологического вида глухоты, а также зависимость таких изменений от наследственных молекулярно-генетических детерминант. Таких работ на сегодняшний день проводится недостаточно [4-12].

## **Цель исследования**

Изучить общую и клеточную иммунологическую реактивность и неспецифическую резистентность у детей с кондуктивными или нейросенсорными видами глухоты (КГ, НСГ) с учётом полиморфных вариантов генов коннексина 26 (gap junction beta 2 – GJβ2, с.35delG, rs 80338939) и интерлейкина 4 (IL-4, C-590T, rs 2243250).

## **Материалы и методы исследования**

Исследования соответствовали положениям Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине, основным действующим положениям GCP; проводили на базе коммунального учреждения "Черновицкая специальная общеобразовательная школа-интернат № 2", с октября 2013 по май 2015 годы.

В проспективном исследовании приняли участие 110 детей с различными видами глухоты (потеря слуха  $\geq 71$  дБ) и степенями тугоухости (41-70 дБ). Этап скрининга прошло 102 ребенка в возрасте от 8 до 18 лет, родители которых подписали информированное согласие на участие в исследовании, с последующим проведением комплекса анамнестически-клинических и лабораторно-инструментальных обследований. Клинический диагноз нейросенсорной (НСГ), или кондуктивной глухоты/тугоухости (КГ) устанавливали на основании данных отоскопии, аудиометрии (разговорной и шепотной речи), тоновой аудиометрии (воздушная, костная проводимость), камертональные исследования, тимпанометрии, в соответствии с действующими отечественными Протоколами оказания медицинской помощи детям по специальности "Детская отоларингология" [12, 13] и международными рекомендациями [14]. При необходимости дополнительно проводили рентгенографию сосцевидных отростков, околоносовых пазух в двух проекциях и грудной клетки.

Среди обследованных 68 (66,7 %) детей имели нейросенсорные нарушения слуха, 34 (33,3 %) – кондуктивные. Девочек – 36 (35,29 %), мальчиков – 66 (64,71 %), средний возраст –  $13,90 \pm 3,11$  года. Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей, у которых не было патологии слуха и воспалительных заболеваний любой локализации за последние 6 месяцев. По возрастному критерию группы сравнения были сопоставимы ( $p > 0,05$ ).

Выводы по общей иммунологической реактивности и неспецифической резистентности у детей делали с учетом основных популяций иммунокомпетентных клеток на основе анализа

следующих иммуно-гематологических показателей: индекса сдвига лейкоцитов, соотношения нейтрофилов и моноцитов, лимфоцитов и моноцитов, лимфоцитов и эозинофилов, индекса иммунореактивности, индекса аллергизации, лимфоцитарно-гранулоцитарный, соотношение лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов (СОЭ), лейкоцитарного индекса интоксикации, ядерного индекса степени эндотоксикоза [15].

ДНК выделяли из лимфоцитов периферической венозной крови пациентов при помощи наборов реагентов "ДНК-сорб-В" (Россия). Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили с использованием Taq-ДНК-полимеразы и специфических праймеров. Дискриминацию аллелей генов GJB2 (35delG) и IL-4 (C-590T) осуществляли с помощью специфических эндонуклеаз рестрикции MvaI (BstNI) и AvaII («Thermo Scientific», США), соответственно, в реакции гидролиза. При отсутствии мутации гена GJB2 (гетерозиготное состояние, или non-35delG) получали продукты амплификации длиной 60 и 29 пар нуклеотидов (пн), при наличии гомозиготной аллели 35delG – 89 пн. При изучении гена IL-4 получали продукт амплификации длиной 195 bp от 562-й до 756-й пн промоторной зоны гена: для СС-генотипа – 177 и 18 пн, для СТ-генотипа – 195, 177 и 18 пн, для ТТ-генотипа (отсутствует сайт рестрикции) – 195 пн. Продукты ПЦР разделяли методом горизонтального электрофореза в 3 % агарозном геле в трис-боратном буфере, концентрированном бромидом этидия. Фрагменты визуализировали с помощью транслюминатора в присутствии маркера молекулярных масс 50-1000 пн ("СибЭнзим", РФ).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы "Statistica 7.0" с определением критериев Стьюдента (t), Вилкоксона-Мана-Уитни (U). Разницу считали вероятной при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Иммуно-гематологические индексы клеточной и общей иммунологической реактивности, эндогенной интоксикации у детей с глухотой в зависимости от вида нарушения слуха и генотипов гена коннексина 26 (с.35delG) и гена IL-4 (C-590T) приведены в таблицах 1 и 2. У детей с КГ и 35DelG-генотипом гена коннексина 26 индекс общей иммунологической реактивности был выше, чем у таких с НСГ и носителей Non-Del-генотипа на 32,11 % ( $p < 0,05$ ) и в 2,06 раза ( $p_{\text{Non-Del}} = 0,007$ ), соответственно, так же как и соотношение лимфоцитов и моноцитов – на 31,83 % ( $p = 0,049$ ) и в 2,10 раза ( $p_{\text{Non-Del}} = 0,005$ ), нейтрофилов и моноцитов – на 57,62 % ( $p = 0,042$ ) и в 1,77 раза ( $p_{\text{Non-Del}} = 0,039$ ), агранулоцитив и СОЭ – на 47,88 % ( $p_{\text{Non-Del}} = 0,05$ ) (табл. 1). На этом фоне у носителей Non-Del-генотипа с КГ рассматриваемые индексы были наоборот ниже, чем в аналогичных детей с НСГ: по индексу иммунореактивности – на 32,22 % ( $p_{\text{НСГ}} = 0,046$ ), соотношению лимфоцитов и моноцитов – на 34,02 % ( $p_{\text{НСГ}} = 0,037$ ), агранулоцитив и СОЭ – на 33,65 % ( $p_{\text{НСГ}} = 0,002$ ). Полученные результаты свидетельствуют о низкой активности факторов и механизмов противoinфекционной защиты и общей резистентности организма у детей больных КГ носителей Non-Del-генотипа и наоборот о лучшей противoinфекционной защите и общей резистентности с повышенной активностью факторов неспецифической противoinфекционной иммунной защиты у владельцев 35DelG-генотипа гена коннексина 26. Последнее свидетельствует о формировании дополнительных механизмов иммунного ответа через аллергическое звено и гуморальный тип ответа у носителей 35DelG-генотипа (индексы аллергизации и соотношения агранулоцитив и СОЭ у носителей 35DelG-генотипа превышают таковые в группе контроля независимо от вида глухоты на 40,79 % и 32, 89 % ( $p < 0,05$ ) и 67,5 7 % и 41,38 % ( $p < 0,05$ ) соответственно).

У детей с КГ носителей мутантного ТТ-генотипа клеточная реактивность была достоверно ниже, чем у аналогичных детей с НСГ и контроле (табл. 2): по лейкоцитарному индексу интоксикации в 2,03 ( $p_{\text{НСГ}} = 0,002$ ) и 2,19 раза ( $p < 0,001$ ), лимфоцитарно-гранулоцитарному индексу – на 34,74 % ( $p_{\text{НСГ}} = 0,049$ ) и 15,68 % ( $p < 0,05$ ), при высоком индексе соотношения лейкоцитов и СОЭ – в 1,85 раза ( $p_{\text{НСГ}} = 0,002$ ) и индексе сдвига лейкоцитов – на 27,72 % ( $p_{\text{НСГ}} = 0,045$ ) и 37,97 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, что свидетельствует о наличии легкого воспалительного процесса с признаками преимущественно экзоинтоксикации инфекционной природы, который по интенсивности превышал таковой у детей больных КГ с С-аллелью гена IL-4 на 63,29 % ( $p_{\text{СС}} = 0,01$ ) и 74,32 % ( $p_{\text{СТ}} = 0,006$ ). У носителей СТ-генотипа с НСГ на фоне сниженной клеточной реактивности (ниже

лейкоцитарный индекс интоксикации в 2,26, 1,77 и 2,09 раза ( $p < 0,05$ ) и индекс сдвига лейкоцитов – на 17,11 %, 22,11 % ( $p < 0,05$ ), соответственно) происходит изменение иммунного ответа по эффекторному гуморальному типу (увеличение лимфоцитарно-гранулоцитарного индекса на 54,39 % и 22,18 % ( $p < 0,05$ )), что подтверждает аутоинтоксикацию неинфекционной природы.

Таблица 1

**Иммуно-гематологические индексы иммунологической реактивности  
и эндогенной интоксикации у детей с  
глухотой зависимости от вида нарушения слуха и генотипов гена  
коннексина 26 (с.35delG)**

Популяции иммунокомпетентных клеток	Контроль	Нейросенсорная глухота, n=68		Кондуктивная глухота, n=34	
		Non-Del	35delG-генотип	Non-Del	35delG-генотип
Индекс иммунореактивности	4,46±0,78	25,73±4,68 $p < 0,001$	27,25±3,17 $p < 0,001$	17,44±2,05 $p < 0,001$ $p_{НСГ} = 0,046$	36,0±3,90 $p < 0,001$ $p_{Non-del} = 0,007$ $p_{НСГ} < 0,05$
Соотношение лимфоцитов и моноцитов	4,22±0,56	24,84±4,59 $p < 0,001$	26,17±3,42 $p < 0,001$	16,39±2,27 $p < 0,001$ $p_{НСГ} = 0,037$	34,50±2,86 $p < 0,001$ $p_{Non-del} = 0,005$ $p_{НСГ} = 0,049$
Соотношение нейтрофилов и моноцитов	9,56±2,15	43,51±9,15 $p < 0,001$	39,97±9,88 $p < 0,001$	35,49±8,20 $p < 0,001$	63,0±4,98 $p < 0,001$ $p_{Non-del} = 0,039$ $p_{НСГ} = 0,041$
Соотношение лимфоцитов и эозинофилов	18,24±1,09	22,21±4,06	23,54±4,38	15,89±1,71	23,25±0,61 $p < 0,05$ $p_{Non-del} = 0,052$
Индекс соотношения агранулоцитов и СОЭ	5,92±0,48	8,53±0,52 $p < 0,05$	9,92±0,65 $p < 0,05$ $p_{Non-del} = 0,039$	5,66±0,90 $p_{НСГ} = 0,002$	8,37±0,71 $p < 0,05$ $p_{Non-del} = 0,05$
Лейкоцитарный индекс интоксикации	1,49±0,13	1,11±0,27	0,80±0,16 $p < 0,05$	1,12±0,23	0,98±0,20 $p < 0,05$
Ядерный индекс степени эндотоксикоза	0,05±0,004	0,06±0,004 $p < 0,05$	0,072±0,006 $p < 0,05$ $p_{Non-del} = 0,046$	0,073±0,015 $p < 0,05$	0,079±0,001 $p < 0,001$ $p_{НСГ} = 0,049$
Индекс сдвига лейкоцитов	1,87±0,16	1,82±0,21	1,75±0,32	1,98±0,33	2,09±0,24

**Примечание.**  $p$  – достоверность различий показателей относительно контроля;  $p_{Non-del}$  – достоверность различий показателей у детей носителей Non-del-генотипа в пределах каждого вида глухоты отдельно;  $p_{НСГ}$  – достоверность различий показателей у детей с нейросенсорной глухотой за соответствующим генотипом отдельно.

У детей с КГ носителей ТТ-генотипа гена IL-4 на фоне более высокого индекса сдвига лейкоцитов и соотношения нейтрофилов и моноцитов на 44,41 % ( $p < 0,05$ ) снижается индекс соотношения агранулоцитов и СОЭ в 2,63, 2,01 и 2,09 раза ( $p \leq 0,047-0,005$ ), лимфоцитов и эозинофилов – в 3,14, 3,46 и 2,14 раза ( $p < 0,001$ ) и адаптационный индекс в 1,92 ( $p_{CC} = 0,036$ ), 2,08 ( $p_{CT} = 0,006$ ) и 1,49 раза ( $p = 0,05$ ) соответственно, что свидетельствует о преобладании макрофагальных защитных механизмов над микрофагальными, более низкую общую реактивность и адаптационные возможности, формирование иммунного ответа преимущественно клеточного типа (табл. 2). Четкой зависимости изменений общей иммунологической реактивности у детей с НСГ в зависимости от генотипов гена IL-4 не установили.

Таблица 2

**Иммуно-гематологические индексы иммунологической реактивности и эндогенной интоксикации у детей с глухотой зависимости от вида нарушения слуха и генотипов гена IL-4 (С-590Т)**

Популяции иммунокомпетентных клеток	Контроль	Нейросенсорная глухота, n=68			Кондуктивная глухота, n=34		
		СС-генотип	СТ-генотип	ТТ-генотип	СС-генотип	СТ-генотип	ТТ-генотип
Индекс иммунореактивности	4,46±0,78	25,01±5,08 p<0,001	28,37±4,89 p<0,001	23,50±3,37 p<0,001	26,30±6,25 p<0,001	21,61±0,69 p<0,001 p <sub>НСГ</sub> =0,048	18,37±4,89 p<0,001
Соотношение лимфоцитов и моноцитов	9,56±2,15	43,67±7,76 p<0,001	39,86±5,57 p<0,001	42,17±3,92 p<0,001	32,70±4,57 p<0,001	29,86±0,93 p<0,001 p <sub>НСГ</sub> =0,045	43,12±7,13 p<0,001 p <sub>СТ</sub> <0,05
Соотношение нейтрофилов и моноцитов	4,22±0,56	24,28±3,32 p<0,001	27,04±4,22 p<0,001	23,17±3,67 p<0,001	25,60±5,68 p<0,001	20,52±0,74 p<0,001 p <sub>НСГ</sub> =0,046	16,87±3,03 p<0,001
Соотношение лимфоцитов и эозинофилов	5,92±0,48	8,57±0,62 p<0,05	9,81±1,02 p<0,05	8,83±0,98 p<0,05	6,77±0,85	7,03±1,09 p <sub>НСГ</sub> =0,011	3,36±0,31 p<0,05 p <sub>СС</sub> =0,045 p <sub>СТ</sub> =0,047 p <sub>НСГ</sub> =0,005
Индекс соотношения агранулоцитов и СОЭ	18,24±1,09	21,09±1,28	25,01±4,72	31,02±6,75 p, p <sub>СС</sub> <0,05	34,17±1,58 p<0,01 p <sub>НСГ</sub> =0,032	21,12±0,44 p <sub>СС</sub> <0,05	9,87±1,12 p, p <sub>СС</sub> <0,001 p <sub>СТ</sub> , p <sub>НСГ</sub> <0,001
Лейкоцитарный индекс интоксикации	1,49±0,13	1,17±0,30	0,66±0,20 p<0,05 p <sub>СС</sub> =0,013	1,38±0,10 p <sub>СТ</sub> <0,001	1,16±0,29	0,89±0,17 p<0,05	0,68±0,05 p<0,001 p <sub>НСГ</sub> =0,002
Ядерный индекс степени эндотоксикоза	0,05±0,004	0,07±0,005	0,065±0,009	0,06±0,004	0,08±0,008	0,08±0,018	0,054±0,010
Индекс сдвига лейкоцитов	1,87±0,16	1,99±0,26	1,55±0,14 p<0,05 p <sub>СС</sub> =0,012	2,02±0,35	1,58±0,35	1,48±0,28	2,58±0,10 p, p <sub>НСГ</sub> <0,05 p <sub>СС</sub> =0,01 p <sub>СТ</sub> =0,006

**Примечание.** p – достоверность различий показателей относительно контроля; p<sub>СС</sub>, p<sub>СТ</sub> – достоверность различий показателей у детей носителей СС-, СТ-генотипов, соответственно, в пределах каждого вида глухоты отдельно; p<sub>НСГ</sub> – достоверность различий показателей у детей с нейросенсорной глухотой за соответствующим генотипом отдельно.

### Выводы

1. Клеточная иммунологическая реактивность у детей с КГ не имела четкой зависимости от генотипов генов СJB2 и IL-4, тогда как общая иммунологическая реактивность характеризовалась большей активностью гуморального звена у носителей неблагоприятного 35delG генотипа гена СJB2, что косвенно свидетельствовало об увеличении количества клеток-продуцентов про- (меньше) и противовоспалительных (больше) цитокинов. Эндогенная интоксикация преобладает у носителей 35delG генотипа гена СJB2 над Non-del носителями, сильнее при КГ, чем НСГ – на 9,72 %; экзоинтоксикация инфекционного генеза присутствует при КГ, достоверно выше у детей с 35delG генотипом гена GJB2 и ТТ-генотипом гена IL-4.

2. У детей с КГ носителей ТТ-генотипа гена IL-4 проявления воспаления инфекционного происхождения ассоциировали с более низкой активностью гуморального звена иммунитета по соотношению агранулоцитов и СОЭ – в 2,01 и 2,09 раза, лимфоцитов и эозинофилов – в 3,46 и 2,14 раза, и свидетельствовали о преобладании макрофагальных защитных механизмов над микрофагальными, более низкой общей реактивности и адаптационных возможностях, склонности к первично хроническому течению заболевания. Четкой зависимости изменений общей иммунологической реактивности у детей с НСГ в зависимости от генотипов гена IL-4 не установили.

### Примечания:

1. WHO. Deafness and hearing loss // Media centre. Fact sheet. 2015. N 300. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs300/en/>

2. Исследование слуха у новорожденных детей. [Электронный ресурс]. / Шилова Н.А., Харламова Н.В., Чаша Т.В. и др. // Здоровье ребенка. 2010. №6 (27). Режим доступа: <http://pediatric.mif-ua.com/archive/issue-15373/article-15405>.
3. 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. URL: [www.nidcd.nih.gov/health/hearing/Pages/Default.aspx](http://www.nidcd.nih.gov/health/hearing/Pages/Default.aspx)
4. Iftoda O.M. Cytokine mechanisms of immunological disorders in children of Bukovina with deafness depending on polymorphisms of connexin-26 CJB2 (rs80338939) and interleukin-4 (rs2243250) genes. / Iftoda O.M., Sydoruk L.P. // J. Clin. Exp. Med. Res. 2016. Vol.4 (1), pp. 27–35. URL: <http://www.ujcem.med.sumdu.edu.ua/images/sampled/2016/2016-01-03.pdf>
5. Deafness and Hereditary Hearing Loss Overview. 1999 [Updated 2014]. In: Pagon R.A., Adam M.P., Ardinger H.H., et al., editors. / R.J.H. Smith, A.E. Shearer, Hildebrand M.S., et al. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. 2015. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1434/>
6. Cytokines' cascade changes in children with hearing loss depending on gap junction protein beta 2 (C.35delG) and interleukin 4 (C-590T) genes polymorphism. / L. Sydoruk, O. Iftoda, A. Sydoruk, O. Kushnir, R. Sydoruk // The Pharma Innovation Journal. 2016. Vol. 5 (2), pp. 22-27. URL: [http://www.thepharmajournal.com/vol5Issue2/Issue\\_Feb\\_2016/5-1-4.1.pdf](http://www.thepharmajournal.com/vol5Issue2/Issue_Feb_2016/5-1-4.1.pdf)
7. Value of Angiotensin-Converting Enzyme and Monoxide Nitrogen in Pathogenesis of Myocardium Remodeling Depending on Genes' Polymorphism of ACE (I/D) and eNOS (894T>G) in Patients with Arterial Hypertension. / L.P. Sydoruk, I.Y. Gaborec, A.R. Sydoruk et al. // International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine & Public Health. 2013. Vol. 5 (3), pp.168-178.
8. Pharmacogenetically determined treatment' influence Left Ventricular Mass Index (LVMI) in relation to polymorphisms of ACE, AGTR1, eNOS, PPAR-G2, ADRB1 genes in essential hypertensive (EAH) patients. / L.P. Sydoruk, K. Amosova, R. Sydoruk et al. // Eur. Heart J. 2010. Vol. 31, pp. 820-821.
9. Пономарева Л.П. (2005) Нарушение слуха у новорожденных детей. / Л.П. Пономарева // Лечащий врач. 2005. №1. Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2005/01/4531983>.
10. Sydoruk L.P. Influence of pharmacogenetically determined treatment on parameters of peripheral hemodynamics in patients with arterial hypertension / L.P. Sydoruk, K.M. Amosova // The New Armenian Medical Journal. 2011. Vol. 5(2), pp. 35-43.
11. 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. / L.P. Sydoruk, I.Y. Gaborec, A.R. Sydoruk et al. // The New Armenian Medical Journal. 2013. Vol. 7(2), pp. 30-35.
12. Министерство здравоохранения Украины. Приказ №181 от 21.04.2005 «Об утверждении протоколов оказания медицинской помощи детям по специальности «Детская отоларингология» [Электронный ресурс] / Медстандардат.net. 2015. Режим доступа: <http://medstandart.net/browse/1877>
13. Министерство здравоохранения Украины. Приказ №449 от 25.06.2009 "О внесении изменений в приказ МЗ от 21.04.05 №181" Протоколов оказания медицинской помощи детям по специальности «Детская отоларингология» [Электронный ресурс] / Медстандардат.net. 2015. Режим доступа: <http://medstandart.net/byspec/33/page/1>
14. WHO. Guidelines for hearing aids and services for developing countries (2<sup>nd</sup> Edition). Preventing of Blindness and Deafness. // WHO Library. 2004. URL: [http://www.who.int/pbd/deafness/en/hearing\\_aid\\_guide\\_en.pdf](http://www.who.int/pbd/deafness/en/hearing_aid_guide_en.pdf)
15. Кобец Т.В. Роль лейкоцитарных индексов в оценке адаптационно-компенсаторных возможностей чукотских детей, больных рецидивирующим бронхитом, на этапе санаторно-курортного лечения. / Т.В. Кобец, В.Н. Некрасов, А.К. Мотрич // Вестник физиотерапии и курортологии. 2003. №5. С. 47-48.

### References:

1. WHO. Deafness and hearing loss // Media centre. Fact sheet. 2015. N 300. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs300/en/>

2. Issledovanie slukha u novorozhdennykh detei. [Elektronnyi resurs]. / Shilova N.A., Kharlamova N.V., Chasha T.V. i dr. // Zdorov'e rebenka. 2010. №6 (27). Rezhim dostupa: <http://pediatric.mif-ua.com/archive/issue-15373/article-15405>.
3. 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. URL: [www.nidcd.nih.gov/health/hearing/Pages/Default.aspx](http://www.nidcd.nih.gov/health/hearing/Pages/Default.aspx)
4. Iftoda O.M. Cytokine mechanisms of immunological disorders in children of Bukovina with deafness depending on polymorphisms of connexin-26 CJB2 (rs80338939) and interleukin-4 (rs2243250) genes. / Iftoda O.M., Sydoruk L.P. // J. Clin. Exp. Med. Res. 2016. Vol.4 (1), pp. 27–35. URL: <http://www.ujcem.med.sumdu.edu.ua/images/sampled/2016/2016-01-03.pdf>
5. Deafness and Hereditary Hearing Loss Overview. 1999 [Updated 2014]. In: Pagon R.A., Adam M.P., Ardinger H.H., et al., editors. / R.J.H. Smith, A.E. Shearer, Hildebrand M.S., et al. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. 2015. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1434/>
6. Cytokines' cascade changes in children with hearing loss depending on gap junction protein beta 2 (C.35delG) and interleukin 4 (C-590T) genes polymorphism. / L. Sydoruk, O. Iftoda, A. Sydoruk, O. Kushnir, R. Sydoruk // The Pharma Innovation Journal. 2016. Vol. 5 (2), pp. 22-27. URL: [http://www.thepharmajournal.com/vol5Issue2/Issue\\_Feb\\_2016/5-1-4.1.pdf](http://www.thepharmajournal.com/vol5Issue2/Issue_Feb_2016/5-1-4.1.pdf)
7. Value of Angiotensin-Converting Enzyme and Monoxide Nitrogen in Pathogenesis of Myocardium Remodeling Depending on Genes' Polymorphism of ASE (I/D) and eNOS (894T>G) in Patients with Arterial Hypertension. / L.P. Sydoruk, I.Y. Gaborec, A.R. Sydoruk et al. // International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine & Public Health. 2013. Vol. 5 (3), pp.168-178.
8. Pharmacogenetically determined treatment' influence Left Ventricular Mass Index (LVMI) in relation to polymorphisms of ACE, AGTR1, eNOS, PPAR-G2, ADRB1 genes in essential hypertensive (EAH) patients. / L.P. Sydoruk, K. Amosova, R. Sydoruk et al. // Eur. Heart J. 2010. Vol. 31, pp. 820-821.
9. Ponomareva L.P. (2005) Narushenie slukha u novorozhdennykh detei. / L.P. Ponomareva // Lechashchii vrach. 2005. №1. Rezhim dostupa: <http://www.lvrach.ru/2005/01/4531983>.
10. Sydoruk L.P. Influence of pharmacogenetically determined treatment on parameters of peripheral hemodynamics in patients with arterial hypertension / L.P. Sydoruk, K.M. Amosova // The New Armenian Medical Journal. 2011. Vol. 5(2), pp. 35-43.
11. 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. / L.P. Sydoruk, I.Y. Gaborec, A.R. Sydoruk et al. // The New Armenian Medical Journal. 2013. Vol. 7(2), pp. 30-35.
12. Ministerstvo zdravookhraneniya Ukrainy. Prikaz №181 ot 21.04.2005 «Ob utverzhdenii protokolov okazaniya meditsinskoi pomoshchi detyam po spetsial'nosti «Detskaya otolaringologiya» [Elektronnyi resurs] / Medstandardat.net. 2015. Rezhim dostupa: <http://medstandart.net/browse/1877>
13. Ministerstvo zdravookhraneniya Ukrainy. Prikaz №449 ot 25.06.2009 "O vnesenii izmenenii v prikaz MZ ot 21.04.05 №181" Protokolov okazaniya meditsinskoi pomoshchi detyam po spetsial'nosti «Detskaya otolaringologiya» [Elektronnyi resurs] / Medstandardat.net. 2015. Rezhim dostupa: <http://medstandart.net/byspec/33/page/1>
14. WHO. Guidelines for hearing aids and services for developing countries (2nd Edition). Preventing of Blindness and Deafness. // WHO Library. 2004. URL: [http://www.who.int/pbd/deafness/en/hearing\\_aid\\_guide\\_en.pdf](http://www.who.int/pbd/deafness/en/hearing_aid_guide_en.pdf)
15. Kobets T.V. Rol' leukotsitarnykh indeksov v otsenke adaptatsionno-kompensatornykh vozmozhnostei chukotskikh detei, bol'nykh retsidiviruyushchim bronkhitom, na etape sanatorno-kurortnogo lecheniya. / T.V. Kobets, V.N. Nekrasov, A.K. Motrich // Vestnik fizioterapii i kurortologii. 2003. №5. S. 47-48.

УДК 616.28-008.14-053.2:612.017.1

**Иммунологическая реактивность и неспецифическая резистентность у детей с нарушением слуха в зависимости от полиморфных вариантов генов CJB2 (с.35delG) и IL-4 (С-590Т)**

<sup>1</sup> Оксана Николаевна Ифтода

<sup>2</sup> Лариса Петровна Сидорчук

<sup>3</sup> Оксана Васильевна Кушнир

<sup>4</sup> Юлия Васильевна Репчук

<sup>1-4</sup> Буковинский государственный медицинский университет, Украина  
58000 г. Черновцы, Театральная пл., 2

<sup>1</sup> Доктор, ассистент

E-mail: lsydorchuk@bsmu.edu.ua

<sup>2</sup> Доктор медицинских наук, профессор

E-mail: lsydorchuk@ukr.net

<sup>3</sup> Кандидат медицинских наук, старший преподаватель

E-mail: oksankakushnir@ukr.net

<sup>4</sup> Клинический ординатор

E-mail: krichunjak@rambler.ru

**Аннотация.** У 102 детей Буковины (Западная Украина) с кондуктивной, или нейросенсорной глухотой (КГ, НСГ) в возрасте от 8 до 18 лет проанализирована общая и клеточная иммунологическая реактивность, неспецифическая резистентность в зависимости от полиморфных вариантов генов CJB2 (с.35delG) и IL-4 (С-590Т). Общая иммунологическая реактивность характеризовалась большей активностью гуморального звена у больных детей с КГ носителей неблагоприятного 35delG генотипа гена CJB2; клеточная иммунологическая реактивность не имела четкой зависимости от генотипов генов CJB2 и IL-4 у детей с КГ. Эндогенная интоксикация преобладает у носителей 35delG генотипа гена CJB2 над Non-del носителями, сильнее при КГ, чем НСГ – на 9,72%; экзоинтоксикация инфекционного генеза присутствует при КГ, достоверно выше у детей с 35delG генотипом гена GJB2 и ТТ-генотипом гена IL-4. У детей с КГ носителей ТТ-генотипа гена IL-4 проявления воспаления инфекционного происхождения ассоциировали с более низкой активностью гуморального звена иммунитета в 2,01-3,46 раза, и свидетельствовали о преобладании макрофагальных защитных механизмов над микрофагальными, более низкой общей реактивности, склонности к первично хроническому течению заболевания. Четкой зависимости изменений общей иммунологической реактивности у детей с НСГ в зависимости от генотипов гена IL-4 не установили.

**Ключевые слова:** нейросенсорная, кондуктивная потеря слуха, гены GJB2 (35delG), IL-4 (С-590Т), иммунологическая реактивность, неспецифическая резистентность.