УДК 616.28-008.14+616.28-009-053.1:575.113
https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-5-44-50

Генетическое обследование детей с нарушением слуха в Астраханской области

Е. А. Григорьева¹, Е. А. Иванова⁴, Т. Г. Маркова^{2,3}, С. С. Чибисова^{2,3}, Е. А. Блинец⁴,
А. В. Поляков⁴, Г. А. Таварткиладзе^{2,3}

¹ Областная детская клиническая больница им. Н. Н. Силищевой,
г. Астрахань, 414011, Россия

² Российский научно-клинический центр аудиологии и слухопротезирования ФМБА России,
Москва, 117513, Россия

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования,
Москва, 125993, Россия

⁴ Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова,
Москва, 115478, Россия

Genetic examination of children with hearing impairment in the astrakhan region

Е. А. Grigor'eva¹, Е. А. Ivanova⁴, Т. G. Markova^{2,3}, S. S. Chibisova^{2,3}, Е. А. Bliznets⁴,
А. V. Polyakov⁴, G. A. Tavartkiladze^{2,3}

¹ Silischev Regional Children's Clinical Hospital,
Astrakhan, 414011, Russia

² Russian Scientific and Clinical Center for Audiology and Hearing Prosthetics FMBA of Russia,
Moscow, 117513, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education,
Moscow, 125993, Russia

⁴ Academician Bochkov Medical Genetic Research Center,
Moscow, 115478, Russia

Цель исследования: изучение распространенности мутаций в гене GJB2 у глухих и тугоухих детей Астраханской области и сравнение их с частотой мутаций у детей с нарушением слуха, проживающих в других регионах РФ с учетом региональных особенностей. В настоящей работе приведено описание результатов эпидемиологического, аудиологического анализа, медико-генетического обследования детей. Нами проведено обследование на 6 частых рецессивных мутаций в гене GJB2 в группе 79 детей с нарушением слуха, состоящих на учете в областном Центре реабилитации слуха. Мутации выявлены у 36 детей (46%), причем две мутации обнаружены только у 18 детей (23%), и еще 18 детей являлись носителями одной мутации. У 9 детей (11,5%) мутация 35delG была обнаружена в гомозиготном состоянии и у 9 детей (11,5%) в компаунд гетерозиготном состоянии с другой мутацией. Нами показано, что полученные результаты не соответствуют высокой распространенности мутаций гена (более 50%) в группах детей с нарушением слуха, установленной в большинстве регионов Российской Федерации, а также в ряде стран Европы, Китае и Японии. Большое число носителей одной мутации гена указывает на необходимость исследовать всю последовательность гена и может быть следствием смешанного этнического состава обследуемых.

Ключевые слова: ген GJB2, врожденная тугоухость, двусторонняя сенсоневральная несиндромальная тугоухость.

Для цитирования: Григорьева Е. А., Иванова Е. А., Маркова Т. Г., Чибисова С. С., Блинец Е. А., Поляков А. В., Таварткиладзе Г. А. Генетическое обследование детей с нарушением слуха в Астраханской области. *Российская оториноларингология*. 2020;19(5):44-50. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-5-44-50>

To study the prevalence of mutations in the GJB2 gene in deaf and deaf children in the Astrakhan region and compare them with the frequency of mutations in children with hearing impairment living in other regions of the Russian Federation taking into account regional characteristics. This work describes the results of epidemiological, audiological analysis, medical and genetic examination of children. We examined 6 frequent recessive mutations in the GJB2 gene in a group of 79 hearing impaired children registered with the Regional Center for Hearing Rehabilitation. Mutations were detected in 36 children (46%), with two mutations found only in 18 children (23%), and another 18 children were carriers of the same mutation. In 9 children (11.5%), the 35 delG mutation was detected in the homozygous state and in 9 children (11.5%) in the compound heterozygous state with a different mutation. We have shown that the results obtained do not correspond to the high prevalence of gene mutations (more than 50%) in groups of children with hearing impairment, established in most regions of the Russian Federation, as well as in several countries in Europe, China and Japan. The large number of carriers of a single gene mutation indicates the need to study the entire gene sequence and may be a consequence of the mixed ethnic composition of the subjects.

Keywords: GJB2 gene, congenital hearing loss, bilateral sensorineural nonsyndromic hearing loss.

For citation: Grigor'eva E. A., Ivanova E. A., Markova T. G., Chibisova S. S., Bliznets E. A., Polyakov A. V., Tavartkiladze G. A. Genetic examination of children with hearing impairment in the Astrakhan Region. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2020;19(5):44–50. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-5-44-50>

Ежегодно в России на 1000 новорожденных рождается 2–4 младенца с нарушениями слуха. В настоящее время в Российской Федерации насчитывается более 300 тысяч глухих детей [1, 2]. При этом, учитывая трудность своевременного выявления слабых потерь слуха и односторонней тугоухости, реальная частота нарушений слуха значительно выше [3–5].

Около 6% населения Земли имеют нарушения слуха, их них 7% – дети. По прогнозам специалистов, к 2050 г. распространенность нарушений слуха может достигнуть 10% [6]. Развитие медицины обеспечивает рост численности групп риска по развитию тугоухости, таких как пожилые люди за счет увеличения продолжительности жизни, новорожденные с экстремально низкой массой тела, дети с различными генетическими нарушениями [7].

Потеря слуха является важной медико-социальной проблемой. Необходимое развитие детей с нарушенным слухом, эффективность лечебных и реабилитационных мероприятий определяются своевременной диагностикой нарушений слуха и ранним вмешательством [8, 9].

В Астраханской области, по данным на 2018 г., проживало 1 017 514 жителей, среди них городское население составило 66,87%. Население областного центра, города Астрахани, насчитывало 534 тыс. человек. Среди всех городов Российской Федерации Астрахань выделяется большим числом национальностей в составе городского населения. В регионе представлены более 100 национальностей. Преобладающее население – русские (70%), казахи (14,2%) и татары (7%), однако вследствие миграций неуклонно возрастает численность народов Кавказа [10].

Согласно статистическим данным, у 1–2 детей на 1000 тугоухость развивается на первом году

жизни [1, 2]. Многие факторы риска развития сенсоневральной тугоухости ненаследственной этиологии у детей первого года жизни хорошо изучены [6, 7]. Считается, что дети с наличием нарушений слуха у ближайших родственников должны проходить диагностическое обследование слуха с использованием объективных методов 1 раз в год до 3-летнего возраста даже при успешном прохождении аудиологического скрининга [11]. На самом деле детей, которым необходимо такое наблюдение, не так много (не более 5%). Распространенность тяжелых врожденных спорадических случаев тугоухости в 20 раз превышает число случаев, которые проявляются в течение первых лет жизни. Проведение генетических анализов в семьях, имеющих родственников с нарушением слуха, позволит снизить нагрузку на сурдоцентры, поскольку по результатам генетического теста можно выделить детей, у которых нет риска развития тугоухости, а следовательно, и необходимости в аудиологическом обследовании. Ранее было показано, что проблемы предупреждения и раннего выявления наследственной тугоухости у детей касаются в первую очередь родителей с нормальным слухом [12–14]. Нормально слышащих родителей имеют 70% детей с наследственной тугоухостью, и 47% таких семей не имеют родственников с нарушением слуха. Разнообразие национального состава, смешение различных этнических групп могут отличать население Астраханской области по распространенности наследственных нарушений слуха и по генетическим характеристикам.

В региональном центре реабилитации слуха наблюдается около 500 детей в возрасте от 0 до 18 лет с диагнозом стойкой двусторонней сенсоневральной тугоухости различной степени тяжести. Выявление сенсоневральных нарушений

слуха объективными методами, исследование вызванной отоакустической эмиссии (ЗВОАЭ) и слуховых вызванных потенциалов мозга (СВПМ), в Астраханской области проводятся систематически с 2009 г. в рамках универсального аудиологического скрининга новорожденных [15]. Методы молекулярной генетики внесли существенный вклад в выяснение распространенности наследственной тугоухости в мире и в различных регионах нашей страны [16, 17]. Известен относительный вклад мутаций некоторых генов в развитие врожденных и доречевых нарушений слуха в ряде стран Европы, США и Китае. Мутации в гене GJB2 составили 50%. Гены белков коннексина 30 (ген GJB6), пендрин, стереоцилин, отоферлин, кадгерин 23, миозин 15A вносят в этиологию нарушений слуха не более 3–5% каждый [18]. Частота носительства мутаций в гене GJB2 в здоровой популяции в Российской Федерации варьирует от 2,5 до 6%. В семьях, имеющих родственников с нарушением слуха, можно определить риск повторения заболевания с помощью генетического анализа. В то же время при отсутствии родственников с нарушением слуха наследственный характер заболевания можно установить только с помощью генетических анализов. Выраженная генетическая гетерогенность нарушений слуха остается основным препятствием для точной диагностики причин тугоухости [19–21].

В настоящее время наследственные формы врожденной тугоухости, к сожалению, не поддаются излечению, поэтому для успешной реабилитации ранняя диагностика очень важна. Установление наследственной причины тугоухости необходимо семье для оценки генетических рисков. Генетическая диагностика также способствует повышению эффективности системы реабилитации и социальной адаптации, поскольку знание причины ускоряет принятие решения о выборе метода реабилитации и позволяет прогнозировать результаты.

Цель исследования

Изучение распространенности мутаций в гене GJB2 у глухих и тугоухих детей Астраханской области и сравнение их с частотой мутаций у детей с нарушением слуха, проживающих в других регионах РФ, с учетом региональных особенностей.

Для выполнения этой цели было проведено изучение структуры сенсоневральной тугоухости у детей Астраханской области. Проанализированы семейный анамнез (наличие тугоухих родственников) и национальный состав семей тугоухих детей. Изучены факторы риска развития тугоухости в группе детей с подтвержденным нарушением слуха, что является необходимым этапом любого эпидемиологического исследования. Кроме того, изучена распространенность мутаций в гене GJB2

среди детей с нарушением слуха в Астраханской области и проанализированы показатели распространенности в сравнении с другими регионами Российской Федерации.

Пациенты и методы исследования

В исследование включено 105 детей (девочек – 45, мальчиков – 60) в возрасте от 3 месяцев до 17 лет. Всем пациентам был установлен диагноз двусторонняя сенсоневральная тугоухость или глухота в период с 2000 по 2017 г. Число детей, выявленных после 2009 г., составило 77 человек. Национальный состав детей в обследованной группе был представлен русскими – 46%, казахами и татарами – по 14%, уроженцами республики Дагестан – 12%, калмыками – 4%, евреями – 2%, цыганами – 1,8%, ингушами – 1,8%, чеченцами, корейцами, грузинами – по 0,9%.

Все дети со стойкими порогами слышимости свыше 40 дБ в одном или обоих ушах, слухопротестированы бинаурально цифровыми, программируемыми заушными слуховыми аппаратами – 67 человек. Прооперированы в Астраханском филиале НКЦ оториноларингологии 37 детей, и в настоящее время они используют систему кохлеарной имплантации различных производителей (Cochlear, Австралия; Med-el, Австрия; Neurelec, Франция; Advanced Bionics, США).

Обследование детей включало: клинко-генетический анамнез, осмотр ЛОР-органов, аудиологическое обследование, сурдологическое тестирование и молекулярно-генетическое исследование гена GJB2.

При сборе анамнеза оценивали течение беременности и родов, постнатальное развитие, наличие хронических заболеваний, состояние слуха родителей и родственников, анализировали родословную, уточняли происхождение и национальность родителей ребенка.

Импедансометрию выполняли при помощи импедансометра AZ 226 (Interacoustics, Дания) с зондирующим тоном 226 Гц. Тональную пороговую аудиометрию в стандартном диапазоне частот от 125 до 8000 Гц – по стандартной методике на аудиометре AD 629 (Interacoustics, Дания). Регистрацию задержанной вызванной отоакустической эмиссии (ЗВОАЭ), эмиссии на частоте продукта искажения (ОЭЧПИ), регистрацию коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП) – на аппарате «Нейро-Аудио» (версия 10, «Нейрософт», Россия). Исследование выполнялось по стандартной методике в состоянии физиологического сна.

Молекулярно-генетический анализ на 6 частых рецессивных мутаций в гене GJB2 проводили в лаборатории Медико-генетического научного центра РАМН (Москва). Материалом для анализа ДНК служили пятна крови, приготовленные по стандартной методике.

Результаты исследования

Нами проведено обследование на 6 частых рецессивных мутаций в гене GJB2 в группе 79 детей с нарушением слуха, состоящих на учете в областном Центре реабилитации слуха. Положительную родословную в данной группе имели только 9 детей (11,5%). Мутации выявлены у 36 детей (46%), причем две мутации обнаружены только у 18 детей (23%) и еще 18 детей являлись носителями одной мутации. У 9 детей (11,5%) мутация 35delG была обнаружена в гомозиготном состоянии и у 9 детей (11,5%) в компаунд гетерозиготном состоянии с другой мутацией. В группе детей с мутациями в гене GJB2 национальности распределились следующим образом: русские – 22 ребенка (61%), евреи – 4 (11%), казахи – 3 (10%), нахско-дагестанская ветвь северокавказских национальностей (даргинцы, аварцы, лезгины, чеченцы) – 4 (14%), корейцы, грузины, нагайцы – 3 (8%). Почти все гомозиготы по мутации 35delG были русскими, дети со сложным генотипом относились к евреям, корейцам, грузинам и нагайцам. В группе детей без мутаций в гене GJB2 также преобладали русские – 26 детей (34%), казахи – 15 (20%), татары – 9 (12%), нахско-дагестанская ветвь северокавказских национальностей – 7 (9,3%). Анализ частых мутаций в гене GJB2 позволил поставить диагноз наследственной рецессивной тугоухости (две рецессивные мутации в генотипе) только у 23% детей, проживающих на территории Астраханской области. Полученные результаты не соответствуют высокой распространенности мутаций гена (более 50%) в группах детей с нарушением слуха, установленной в большинстве регионов Российской Федерации, а также в ряде стран Европы, Китае и Японии [22]. В отдельных регионах нашей страны также выявлены низкий вклад мутаций гена GJB2 и определенные частые мутации. Так, в Республике Тыва вклад патогенных мутаций гена в этиологию потери слуха у детей тувинцев составил только 18,8%. При этом этнический состав обследованной группы был преимущественно представлен тувинцами – 192 из 201. Среди тувинцев мутации 35delG выявлено не было. Частой для тувинцев оказалась мутация p.W172C [23]. Низкий вклад мутаций гена GJB2 (20,7%) в этиологию несиндромальной тугоухости и спектр мутаций, отличный от выявляемого среди русских, прослеживается в Иране [24]. Большое число носителей одной мутации гена – 18 детей – указывает на необходимость исследовать всю последовательность гена и может быть следствием смешанного этнического состава обследуемых. Предварительный анализ полученных данных указывает на необходимость дальнейших генетических исследований в регионе.

Анализ этиологической структуры тугоухости в обследуемой группе детей проводили до и после

генетического анализа гена GJB2. Большинство детей имели врожденную тугоухость – 96%. Следует отметить, что в результате внедрения универсального аудиологического скрининга новорожденных изменился возраст постановки диагноза при врожденном нарушении слуха. Диагноз двусторонняя сенсоневральная тугоухость в возрасте от 0 до 1 был установлен в 29% случаев, от 1 до 2 лет – в 34%, от 2 до 3 лет – в 27% случаев, от 3 до 4 лет – в 5%, от 4 до 5 лет – в 1,8%, старше пяти лет – в 2,7%.

До получения результатов генетического анализа наследственный характер (один или оба родителя имели сенсоневральное нарушение слуха) отмечен у 12 детей (11%). Недоношенность наблюдалась у 15 детей (14%), 13 детей (12%) получали гентамицин в возрасте до одного года. Тугоухость вследствие перенесенного бактериального менингита имела место у 7 детей (6%). Угроза прерывания беременности в анамнезе отмечена у 7 человек (6%), внутриутробные инфекции у 4 детей (3,6%), асфиксия в родах также у 4 детей (3,6%), краснуха в первом триместре беременности у 2 детей (1,8%). Таким образом, до генетического обследования предполагать наследственную причину развития тугоухости можно было только в 18 случаях. Один фактор риска развития тугоухости в анамнезе присутствовал у 44 детей (40%), у 23 детей (21%) отмечено два фактора риска, и у 3 детей (2,7%) имели место три и более факторов риска.

Из общего количества семей, где у ребенка обнаружены две или одна мутация в гене, 85% родителей имели нормальный слух. Следует отметить, что в анамнезе у детей с измененным генотипом наиболее часто встречались такие факторы риска, как недоношенность и низкая масса тела при рождении, применение ототоксических антибиотиков, перенесенный бактериальный менингит. Из 18 детей с двумя мутациями 5 не имели экзогенных факторов риска.

В обследованной группе детей преобладали 4-я степень тугоухости и глухота. При измененном генотипе тяжелая степень нарушения слуха диагностирована у 16 детей (57%), глухота – 4 (14%), III степень – 6 (21%), II степень – 2 (7%). При неизменном генотипе IV степень тугоухости диагностирована у 52 детей (68%), III степень – 13 (17%), II степень – 5 (6%).

Результаты слухоречевого развития детей прежде всего связаны с возрастом установления диагноза и началом реабилитационных мероприятий. Все дети школьного возраста в данной когорте обследуемых обучаются в школах для слабослышащих и глухих детей. Среди детей дошкольного возраста 5 детей посещают массовый детский сад, 2 ребенка посещают детский сад для слабослышащих детей.

Согласно полученным данным, наследственные нарушения слуха у детей Астраханской области более гетерогенны в сравнении с другими регионами нашей страны. Предварительный анализ с учетом смешанного этнического состава обследуемых указывает на необходимость изучения спектра мутаций в гене GJB2, характерном для популяции детей с нарушением слуха, в каждом конкретном регионе. Это позволит разработать эффективный алгоритм поиска наследственных причин врожденной тугоухости. Следует подчеркнуть, что основной задачей сурдоцентров является диагностический этап, то есть своевременная диагностика тяжелых врожденных и ранних нарушений слуха у детей, который нередко подме-

няется первым этапом аудиологического скрининга новорожденных.

Внедрение в план обследования детей и взрослых с нарушением слуха генетических анализов с учетом распространенности наиболее частых мутаций позволит изучить распространенность наследственной тугоухости в популяции и повысить эффективность диагностического процесса. Профилактика появления новых случаев наследственной тугоухости возможна при согласованной работе амбулаторно-поликлинической службы, сурдологов и врачей-генетиков.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Таварткиладзе Г. А., Гвелесиани Т. Г., Загорянская М. Е., Румянцева М. Г. Диагностика нарушенной слуховой функции у детей первого года жизни. М.: Полиграф сервис, 2001.
2. Загорянская М. Е., Румянцева М. Г. Значение систематического изучения эпидемиологии нарушений слуха для создания стандартов профилактики и лечения тугоухости и глухоты. *Российская оториноларингология*. 2007;5(Прил.):134–139.
3. Богомилский М. Р. Значение активного аудиологического обследования детей раннего возраста в выявлении и профилактике слуховых нарушений. *Вестник оториноларингологии*. 2006;1:49–50.
4. Валькова М. А. Итоги внедрения универсального аудиологического скрининга на территории Красноярского края. *Российская оториноларингология*. 2012;3:32–35.
5. Гарбарук Е. С. Аудиологический скрининг новорожденных в России: проблемы и перспективы: пособие для врачей. СПб.: СПб НИИ уха, горла, носа и речи, 2013.
6. Чадха Ш. Глобальные действия при нарушениях слуха. *Вестник оториноларингологии*. 2018;4:5–8. <https://doi.org/10.17116/otorino20188345>
7. Чибисова С. С., Цыганкова Е. Р., Маркова Т. Г., Румянцева М. Г. Универсальный аудиологический скрининг новорожденных: достижения и проблемы. *Вестник оториноларингологии*. 2014;2:49–53.
8. Таварткиладзе Г. А., Маркова Т. Г., Чибисова С. С., Альшарджаби И., Цыганкова Е. Р. Российский и международный опыт реализации программ универсального аудиологического скрининга новорожденных. *Вестник оториноларингологии*. 2016;2:7–12. <https://doi.org/10.17116/otorino20168127-12>
9. Дайхес Н. А., Таварткиладзе Г. А., Пашков А. В., Яблонский С. В., Цыганкова Е. Р., Гвелесиани Т. Г. Универсальный аудиологический скрининг новорожденных и детей первого года жизни. М., 2010.
10. Сызранов А. В. Этнос и этнические группы Астраханской области: справочное пособие. Астрахань: ОМЦ НК, 2008.
11. Королева И. В. Введение в аудиологию и слухопротезирование. СПб.: КАРО, 2012.
12. Таварткиладзе Г. А., Маркова Т. Г., Цыганкова Е. Р., Милешина Н. А., Мосина В. В. Диагностика наследственной патологии в практике врача сурдолога: учебно-методическое пособие. М.: РМАНПО, 2011.
13. Лалаянц М. Р., Маркова Т. Г., Бахшиян В. В., Близнац Е. А., Поляков А. В., Таварткиладзе Г. А. Аудиологическая картина и распространенность GJB2-обусловленной сенсоневральной тугоухости среди младенцев с нарушением слуха. *Вестник оториноларингологии*. 2014;2:37–43.
14. Маркова Т. Г. Наследственные нарушения слуха. В кн.: Оториноларингология: национальное руководство/Под ред. В. Т. Пальчуна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
15. Дайхес Н. А., Григорьева Е. А., Назарочкин Ю. В., Давыдов В. М., Кузнецов А. О. Результаты универсального аудиологического скрининга новорожденных в Астраханской области. *Вестник оториноларингологии*. 2017;2:16–18.
16. Vona B., Nanda I., Hofrichter M. A. H., Shehata-Dieler W., Haaf T. Non syndromic hearing loss gene identification: a brief history and glimpse into the future molecular and cellular probes. 2015;29:260–270. <https://doi.org/10.1016/j.mcp.2015.03.008>
17. Маркова Т. Г., Некрасова Н. В., Шагина И. А., Поляков А. А. Генетический скрининг среди детей с врожденной и ранней детской тугоухостью. *Вестник оториноларингологии*. 2006;4:9–14.
18. Bademci G., Foster J., Mahdieh N., Bonyadi M., Duman D., Cengiz F. B., Menendez I., Diaz-Horta O., Shirkavand A., Zeinali S., Subasioglu A., Tokgoz-Yilmaz S., Huesca-Hernandez F., de la Luz Arenas-Sordo M., Dominguez-Aburto J., Hernandez-Zamora E., Montenegro P., Paredes R., Moreta G., Vinueza R., Villegas F., Mendoza-Benitez S., Guo S., Bozan N., Tos T., Incesulu A., Sennaroglu G., Blanton S. H., Ozturkmen-Akay H., Yildirim-Baylan M., Tekin M. Comprehensive analysis via exome sequencing uncovers genetic etiology in autosomal recessive nonsyndromic

- deafness in a large multiethnic cohort. *Genetics in Medicine*. 2016;18(4):364–71. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.89>
19. Kremer H. Hereditary hearing loss: about the known and the unknown. *Hearing Research*. 2019;376:58–68. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2019.01.003>
  20. Чибисова С. С., Маркова Т. Г., Алексеева Н. Н., Ясинская А. А., Цыганкова Е. Р., Блинец Е. А., Поляков А. В., Таварткиладзе Г. А. Эпидемиология нарушений слуха среди детей первого года жизни. *Вестник оториноларингологии*. 2018;4:37–42. <https://doi.org/10.17116/otorino201883437>
  21. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2019 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *Journal of Early Hearing Detection and Intervention*. 2019;4(2):1–44.
  22. Jiang H., Niu Y., Qu L., Huang X., Zhu X., Tang G. A novel compound heterozygous mutation in the GJB2 gene is associated with non-syndromic hearing loss in a Chinese family. *Bioscience Trends*. 2018;12(5):470–475. <https://doi.org/10.5582/bst.2018.01156>
  23. Бады-Хоо М. С., Бондарь А. А., Морозов И. В., Зыцарь М. В., Михальская В. Ю., Скиданова О. В., Барашков Н. А., Монгуш Р. Ш., Омзар О. С., Тукар В. М., Посух О. Л. Изучение наследственных форм тугоухости/глухоты в Республике Тыва. Сообщение II. Оценка спектра мутаций гена GJB2 (Cx26) и их вклада в этиологию потери слуха. *Медицинская генетика*. 2014;11:30–40.
  24. Koohiyan M., Azadegan-Dehkordi F., Koohian F., Hashemzadeh-Chaleshtori M. Genetics of hearing loss in North Iran population: an update of spectrum and frequency of GJB2 mutations. *Journal Audiology Otology*. 2019;23(4):175–180. <https://doi.org/10.7874/jao.2019.00059>

REFERENCES

1. Tavartkiladze G. A., Gvelesiani T. G., Zagoryanskaya M. E., Rummyantseva M. G. *Diagnostika narushennoi slukhovoï funktsii u detei pervogo goda zhizni*. M.: Poligraf servis, 2001 (in Russ.).
2. Zagoryanskaya M. E., Rummyantseva M. G. Znachenie sistematicheskogo izucheniya epidemiologii narushenii slukha dlya sozdaniya standartov profilaktiki i lecheniya tugoukhosti i glukhoty. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2007;5(Supl):134–139 (in Russ.).
3. Bogomil'skii M. R. Znachenie aktivnogo audiologicheskogo obsledovaniya detei rannego vozrasta v vyavlenii i profilaktike slukhovykh narushenii. *Vestnik otorinolaringologii*. 2006;1:49–50 (in Russ.).
4. Val'kova M. A. The results of implementation of a universal hearing screening in the Krasnoyarsk territory. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2012;3:32–35 (in Russ.). <https://entru.org/2012-3.html>
5. Garbaruk E. S., Koroleva I. V. *Audiologicheskii skringing novorozhdennykh v Rossii: problemy i perspektivy*. Posobie dlya vrachei. SPb.: SPb NII ukha, gorla, nosa i rechi, 2013 (in Russ.).
6. Chadha S. Global action for hearing loss. *Vestnik otorinolaringologii*. 2018;4:5–8 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/otorino20188345>
7. Chibisova S. S., Tsygankova E. R., Markova T. G., Rumyantseva M. G. The universal audiological screening of newborn infants: achievements and challenges. *Vestnik otorinolaringologii*. 2014;2:49–53 (in Russ.).
8. Tavartkiladze G. A., Markova T. G., Chibisova S. S., Al-Sharjabi E., Tsygankova E. R. The Russian and international experience with the implementation of the programs of universal audiological screening of the newborn infants. *Vestnik otorinolaringologii*. 2016;81(2):7–12 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/otorino20168127-12>
9. Daikhes N. A., Tavartkiladze G. A., Pashkov A. V., Yablonskii S. V., Tsygankova E. R., Gvelesiani T. G. Universal'nyi audiologicheskii skringing novorozhdennykh i detei pervogo goda zhizni. M.: 2010 (in Russ.).
10. Syzranov A. V. *Etnosy i etnicheskie grupy Astrakhanskoi oblasti: Spravochnoe posobie*. Astrakhan': OMTs NK, 2008 (in Russ.).
11. Koroleva I. V. *Vvedenie v audiologiyu i slukhoprotezirovaniye*. SPb.: KARO, 2012 (in Russ.).
12. Tavartkiladze G. A., Markova T. G., Tsygankova E. R., Milesheva N. A., Mosina V. V. *Diagnostika nasledstvennoi patologii v praktike vracha surdologa*. Uchebno-metodicheskoe posobie. M.: RMANPO, 2011 (in Russ.).
13. Lalaïants M. R., Markova T. G., Bakhshinian V. V., Bliznets E. A., Polyakov A. V., Tavartkiladze G. A. The audiological phenotype and the prevalence of GJB2-related sensorineural loss of hearing in the infants suffering acoustic disturbances. *Vestnik otorinolaringologii*. 2014;2:37–43 (in Russ.).
14. Markova T. G. Nasledstvennye narusheniya slukha. V kn.: *Otorinolaringologiya: natsional'noe rukovodstvo*; Ed. V. T. Pal'chun. M.: GEOTAR-Media, 2016 (in Russ.).
15. Daikhes N. A., Grigor'eva E. A., Nazarovskiy Yu. V., Davydov V. M., Kuznetsov A. O. The results of universal audiological screening of newborn infants in the Astrakhan region. *Vestnik otorinolaringologii*. 2017;2:16–18 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/otorino201782216-18>
16. Vona B., Nanda I., Hofrichter M. A. H., Shehata-Dieler W., Haaf T. Non syndromic hearing loss gene identification: a brief history and glimpse into the future molecular and cellular probes. 2015;29:260–270. <https://doi.org/10.1016/j.mcp.2015.03.008>
17. Markova T. G., Nekrasova N. V., Shagina I. A., Polyakov A. A. Geneticheskii skringing sredi detei s vrozhdennoi i rannei detskoï tugoukhost'yu. *Vestnik otorinolaringologii*. 2006;4:9–14. (In Russ.).
18. Bademci G., Foster J., Mahdih N., Bonyadi M., Duman D., Cengiz F. B., Menendez I., Diaz-Horta O., Shirkavand A., Zeinali S., Subasioglu A., Tokgoz-Yilmaz S., Huesca-Hernandez F., de la Luz Arenas-Sordo M., Dominguez-Aburto J., Hernandez-Zamora E., Montenegro P., Paredes R., Moreta G., Vinuesa R., Villegas F., Mendoza-Benitez S., Guo S., Bozan N., Tos T., Incesulu A., Sennaroglu G., Blanton S. H., Ozturkmen-Akay H., Yildirim-Baylan M., Tekin M. Comprehensive analysis via exome sequencing uncovers genetic etiology in autosomal recessive nonsyndromic deafness in a large multiethnic cohort. *Genetics in Medicine*. 2016;18(4):364–71. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.89>
19. Kremer H. Hereditary hearing loss: about the known and the unknown. *Hearing Research*. 2019;376:58–68. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2019.01.003>
20. Chibisova S. S., Markova T. G., Alekseeva N. N., Yasinskaya A. A., Tsygankova E. R., Bliznetz E. A., Polyakov A. V., Tavartkiladze G. A. Epidemiology of hearing loss in children of the first year of life. *Vestnik otorinolaringologii*. 2018;4:37–42 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/otorino201883437>
21. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2019 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *Journal of Early Hearing Detection and Intervention*. 2019;4(2):1–44.

22. Jiang H., Niu Y., Qu L., Huang X., Zhu X., Tang G. A novel compound heterozygous mutation in the GJB2 gene is associated with non-syndromic hearing loss in a Chinese family. *Bioscience Trends*. 2018;12(5):470–475. <https://doi.org/10.5582/bst.2018.01156>
23. Bady-Khoo M. S., Bondar A. A., Morozov I. V., Zytsar M. V., Mikhalskaya V. Yu., Skidanova O. V., Barashkov N. A., Mongush R. Sh., Omzar O. S., Tukar V. M., Posukh O. L. Study of hereditary forms of hearing loss in the Republic of Tuva. II. Evaluation of the mutational spectrum of the GJB2 (Cx26) gene and its contribution to the etiology of hearing loss. *Medical Genetics*. 2014;11:30–40 (in Russ.).
24. Koohiyani M., Azadegan-Dehkordi F., Koohian F., Hashemzadeh-Chaleshtori M. Genetics of hearing loss in North Iran population: an update of spectrum and frequency of GJB2 mutations. *Journal Audiology Otolaryngology*. 2019;23(4):175–180. <https://doi.org/10.7874/jao.2019.00059>

Сведения об авторах

✉ **Григорьева Евгения Анатольевна** – заведующая центром реабилитации слуха, врач сурдолог-оториноларинголог, Областная детская клиническая больница им. Н. Н. Силищевой (414011, Россия, г. Астрахань, ул. Медиков, д. 6); тел.: 8-851-261-03-30; 8-908-616-39-84, e-mail: surdolog.2009@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4968-053X>

Иванова Евгения Андреевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник, Молекулярно-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова (115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1); тел.: 8-499-324-07-02, e-mail: E_ivanova@dnalab.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5637-6440>

Маркова Татьяна Геннадьевна – руководитель отдела эпидемиологии и генетики нарушений слуха, Российский научно-клинический центр аудиологии и слухопротезирования ФМБА России (117513, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 123); профессор кафедры сурдологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (125993, Россия, Москва, Баррикадная ул., д. 2/1); тел.: 8-499-749-61-03; 8-985-145-32-92, e-mail: tmarkova@audiology.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1086-588X>

Чибисова Светлана Станиславовна – научный сотрудник, Российский научно-клинический центр аудиологии и слухопротезирования ФМБА России (117513, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 123); старший лаборант кафедры сурдологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1); тел.: 8-499-749-61-03, 8-910-462-62-69, e-mail: svemas@yandex.ru

Близнец Елена Александровна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики, Молекулярно-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова (115552, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1); тел.: 8-916-067-95-22, e-mail: bliznetzelen@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5339-5566>

Поляков Александр Владимирович – доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией ДНК-диагностики, Молекулярно-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова (115552, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1); тел.: 8-495-971-91-52, e-mail: dnalab@online.ru

Таварткиладзе Георгий Абелович – доктор медицинских наук, профессор, директор, Российский научно-клинический центр аудиологии и слухопротезирования ФМБА России (117513, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 123); заведующий кафедрой сурдологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (125993, Россия, Москва, Баррикадная ул., д. 2/1); тел.: 8-499-749-61-05; 8-916-688-45-81, e-mail: gtavartkiladze@audiology.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0118-908X>

Information about authors

✉ **Evgenia A. Grigor'eva** – Head of the Hearing Rehabilitation Center, Audiologist-Otorhinolaryngologist, Silischev Regional Children's Clinical Hospital (6, Medikov str., Astrakhan, 414011, Russia); phone 8 (851) 261-03-30; 8 (908) 616-39-84; e-mail: surdolog.2009@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4968-053X>

Evgenia A. Ivanova – PhD (Medicine), Research Officer, Academician Bochkov Medical Genetic Research Center (1, Moskvorechye str., Moscow, 115478, Russia); phone 8 (499) 324-07-02, e-mail: E_ivanova@dnalab.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5637-6440>

Tat'yana G. Markova – Head of the Department of Epidemiology and Genetics of Hearing Impairment, Russian Scientific and Clinical Center for Audiology and Hearing Prosthetics of the Federal Medical Biological Agency (FMBA) of Russia (123, Leninsky prospekt, Moscow, 117513, Russia); Professor of the Chair of Audiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia); phone 8 (499) 749-61-03; 8 (985) 145-32-92, e-mail: tmarkova@audiology.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1086-588X>

Svetlana S. Chibisova – Research Officer, Russian Scientific and Clinical Center for Audiology and Hearing Prosthetics of the Federal Medical Biological Agency (FMBA) of Russia (123, Leninsky prospekt, Moscow, 117513, Russia); Research Technician of the Chair of Audiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia); phone 8 (499) 749-61-03, 8-910-462-62-69, e-mail: svemas@yandex.ru

Elena A. Bliznets – PhD (Medicine), Senior Researcher of the DNA Diagnostics Laboratory, Academician Bochkov Medical Genetic Research Center (1, Moskvorechye str., Moscow, 115478, Russia); phone 8 (916) 067-95-22, e-mail: bliznetzelen@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5339-5566>

Alexander V. Polyakov – D. Sc. (Biology), Professor, Head of the DNA Diagnostics Laboratory, Academician Bochkov Medical Genetic Research Center (1, Moskvorechye str., Moscow, 115478, Russia); phone 8 (495) 971-91-52, e-mail: dnalab@online.ru

Georgy A. Tavartkiladze – MD, Professor, Director, Russian Scientific and Clinical Center for Audiology and Hearing Prosthetics of the Federal Medical Biological Agency (FMBA) of Russia (123, Leninsky prospekt, Moscow, 117513, Russia); Head of the Chair of Audiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia); phone 8 (499) 749-61-05; 8-916-688-45-81, e-mail: gtavartkiladze@audiology.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0118-908X>