УДК 616.28-009-053.1(575.2)
https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-6-64-71

Мутации в гене GJB2 у детей с двусторонней тугоухостью в Кыргызстане

В. В. Халфина[1], А. А. Степанова[3], Т. Г. Маркова[2], А. В. Поляков[3], Г. А. Тавартkиладзе[2], В. А. Насыров[4]

[1] Кыргызско-Российский Славянский Университет им. Б. Н. Ельцина, Бишкек, 720000, Кыргызстан

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

[3] Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова, Москва, 115478, Россия

[4] Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева, Бишкек, 720020, Кыргызстан

Mutations in the gjb2 gene in children with bilateral hearing loss in Kyrgyzstan

V. V. Khalfina[1], A. A. Stepanova[3], T. G. Markova[2], A. V. Polyakov[3], G. A. Tavartkiladze[2], V. A. Nasyrov[4]

[1] Yeltsin Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, 720000, Kyrgyz Republic

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

[3] Academician Bochkov Medical Genetic Research Center, Moscow, 115478, Russia

[4] Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, 720020, Kyrgyz Republic

Целью данной работы было выявление и изучение распространенности мутаций в гене GJB2, кодирующем белок коннексин 26 в Кыргызской Республике. В настоящее время тугоухость является самым широко распространенным заболеванием. В данной работе представлено исследование 89 пациентов со стойкой двусторонней сенсоневральной тугоухостью и глухотой неясного генеза. Все пациенты были распределены в две группы. В одну группу вошли пациенты с неотягощенным семейным анамнезом, во вторую группу вошли пациенты с отягощенным семейным анамнезом. При уточнении этиологии заболевания мы можем предполагать дальнейшую динамику порогов слышимости, а также выбрать необходимый вариант тактики ведения таких пациентов для ранней реабилитации. В результате молекулярно-генетического исследования мутации в гене GJB2 выявлены у 19 пациентов (21,3%). Мутация 35delG была обнаружена в гомозиготном состоянии у 5 детей от родителей русского и татарского происхождения. В 4 семьях родители состояли в ассортативном браке. Среди 62 кыргызов мутации в гене GJB2 выявлены в 9 случаях, что составило 14,5% случаев. Мутация 35delG среди кыргызов обнаружена только в компаунд-гетерозиготном состоянии с мутацией 235delC у 3 детей и с мутацией –23+1G>A у одного ребенка.

Ключевые слова: ген GJB2, наследственная несиндромальная тугоухость и глухота.

Для цитирования: Халфина В. В., Степанова А. А., Маркова Т. Г., Поляков А. В., Тавартkиладзе Г. А., Насыров В. А. Мутации в гене GJB2 у детей с двусторонней тугоухостью в Кыргызстане. *Российская оториноларингология.* 2020;19(6):64–71. https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-6-64-71

The purpose of this work was to identify and study the prevalence of mutations in the GJB2 gene encoding the connexin 26 protein in the Kyrgyz Republic. Hearing loss is currently the most widespread disease. This paper presents a study of 89 patients with persistent bilateral sensorineural hearing loss and deafness of unknown etiology. All patients were divided into two groups. One group included patients with an unburdened family history, the second group included patients with a burdened family history. When clarifying the etiology of the

© Коллектив авторов, 2020

disease, we can assume further dynamics of the hearing thresholds, as well as select the necessary tactics for managing such patients for early rehabilitation. As a result of molecular genetic research, mutations in the GJB2 gene were detected in 19 patients (21,3%). The 35delG mutation was found in a homozygous state in 5 children from parents of Russian and Tatar origin. In 4 families, parents were in an assorted marriage. Among 62 Kyrgyz, mutations in the GJB2 gene were detected in 9 cases, which accounted for 14,5% of cases. The 35delG mutation among the Kyrgyz was found only in the compound heterozygous state with the 235delC mutation in 3 children and with the –23 + 1G> A mutation in one child.
Keywords: gene GJB2, hereditary non-syndromic hearing loss and deafness.

For citation: Khalfina V. V., Stepanova A. A., Markova T. G., Polyakov A. V., Tavartkiladze G. A., Nasyrov V. A. Mutations in the gjb2 gene in children with bilateral hearing loss in Kyrgyzstan. *Rossiiskaya otorinolaringologiya.* 2020;19(6):64–71. https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-6-64-71

Введение

Проблема детской тугоухости и глухоты остается актуальной и по сей день, а для Кыргызской Республики особенно. Необходимость ранней диагностики нарушений слуха и дальнейшей реабилитации ребенка заключается во взаимосвязи слуха ребенка с развитием его речи. Нарушение слуха является инвалидизирующим врожденным заболеванием с самым высоким показателем стандартизованной по возрасту инвалидности в мире [1]. Примерно 1,9 на 1000 новорожденных рождается со стойким сенсоневральным снижением слуха [2]. Более 50% случаев сенсоневральной тугоухости приходится на генетически обусловленные снижения слуха [3]. На сегодняшний день более 100 генов были идентифицированы как гены, связанные с наследственной несиндромальной глухотой (http://hereditaryhearingloss.org) [4].

Несмотря на большую генетическую гетерогенность, мутации в гене GJB2, кодирующем коннексин 26, ответственны примерно за половину случаев тяжелой несиндромальной потери слуха во многих популяциях [5]. Мутации гена GJB2 были описана D. O Kelsell в 1997 году [6]. Одна мутация данного гена c.35delG составляет приблизительно 70% мутаций у европеоидов. В Европе частота носительства данной мутации составляет 2–4% [7–9]. В некоторых этнических группах она встречается реже или вообще отсутствует. В популяциях азиатского происхождения преобладают другие мутации. Например, мутация c.235delC распространена с частотой 1–2% в японской популяции [10, 11], мутация c.167delT имеет распространенность 4,03% в популяции евреев-ашкеназов [12], мутация c.109G>A (p.V37I) встречается с высокой частотой, 8,5%, в тайской популяции и Китае [13]. Преобладающей мутацией гена GJB2 среди восточноазиатских популяций является мутация c.235delC [14–17]. Доля данной мутации для Республики Алтай составляет около 4,6%, в Башкирии – 1,4–3%, в Республике Саха (Якутия) – 16,6%, а в Республике Тыва – 18,9% [18–20].

Различают инактивирующие и неинактивирующие мутации. Первые приводят к образованию стоп-кодонов и преждевременному прекращению синтеза белка. Они имеют значительные, тяжелые последствия на тканевом уровне и полностью нарушают функцию органа. К таким мутациям относятся c.35delG, c.167delT, c.235delC, c.310_323del14 и другие. Для них характерна врожденная тяжелая тугоухость. Вторые неинактивирующие миссенс-мутации нарушают функцию белка и приводят к замене одной аминокислоты другой в последовательности белка, что может отразиться на его функции. При таких мутациях структура коннексиновых каналов может быть сформирована правильно, но они не могут полноценно выполнять свою функцию, поскольку изменяется их проницаемость для обычных субстратов. К таким мутациям относятся c.101T>C (p.Met34Thr), c.109G>A (p.Val37Ile), c.269T>C (p.Leu90Pro) и другие [21–24]. Клинические исследования показывают, что при данных мутациях преобладают нарушения слуха умеренной степени тяжести и (или) высокочастотная сенсоневральная тугоухость.

Знание наследственной этиологии нарушения слуха решает ряд проблем, связанных со своевременной и ранней реабилитацией детей с помощью слухопротезирования или кохлеарной имплантации, дает прогноз повторения случаев в семье и избавляет пациента от неэффективного медикаментозного лечения, направленного на улучшение микроциркуляции и питания внутреннего уха.

Цель исследования

Выявление мутаций в гене GJB2 среди пациентов с двусторонней стойкой сенсоневральной тугоухостью в Кыргызстане для изучения распространенности наследственных форм тугоухости и глухоты.

Пациенты и методы исследования

В группу обследования были включены пациенты со стойкой двусторонней сенсоневральной

тугоухостью и глухотой неясного генеза, обучающиеся в специализированных школах для глухих и слабослышащих детей, а также пациенты, наблюдающиеся у сурдолога в сурдологическом кабинете Центра медико-консультативных услуг и спортивной медицины г. Бишкек. В целом обследовано 89 детей со стойкой двусторонней сенсоневральной тугоухостью и глухотой, рожденных с 1998 по 2017 г. Средний возраст обследованных составил 13 лет. С диагнозом двусторонняя сенсоневральная тугоухость было 45 мальчиков и 44 девочки. По национальному составу выделены следующие группы: 62 кыргыза (69,6%), 10 метисов (11,2%), 7 русских (7,8%), 5 дунган (5,6%), 2 узбека (2,2%), 1 уйгур (1,1%), 1 таджик (1,1%), 1 кореец (1,1%).

Обследование включало сбор анамнеза, осмотр ЛОР-органов, полное аудиологическое исследование. Детям до 4 лет проводилась регистрация КСВП и ОАЭ (задержанной вызванной и на частоте продукта искажения), детям старше 4 лет проводились тональная пороговая аудиометрия и тимпанометрия. В ходе обследования в исследуемой группе исключались воспалительные заболевания ЛОР-органов.

В обследованной группе был проведен генетический скрининг на семь частых мутаций в гене GJB2, а также протяженных делеций 101 kb del (GJB2-D13S175) (NC_000013.10: g.20,757,021_20,858,394 del) и 309 kb del (GJB6-D13S1830) (NC_000013.10: g.20,797,177_21,105,945). При обнаружении одной мутации проводилось секвенирование всего гена.

Выделение геномной ДНК из лейкоцитов периферической крови выполняли с помощью набора реактивов Wizard® Genomic DNA Purification Kit (Promega, США), из высушенного материала – DIAtomтм DNA Prep100 (Isogene Lab. Ltd., Россия) по протоколам производителей.

Для регистрации мутаций в гене GJB2 (c.35delG, c.–23+1G>A (IVS1+1G>A), c.313_326del14, c.235delC, c.358_360delGAG (p.Glu120del), c.101T>C (p.Met34Thr), c.167delT), а также протяженных делеций 101 kb del (GJB2-D13S175) (NC_000013.10: g.20,757,021_20,858,394 del) и 309 kb del (GJB6-D13S1830) (NC_000013.10: g.20,797,177_21,105,945) использовали метод мультиплексного аллель-специфичного лигирования с последующей амплификацией. Длина полученных фрагментов составляла от 78 до 134 п. н., различие длины между продуктами амплификации – 3–4 п. н. Дизайн олигонуклеотидных проб для лигирования и праймеров для амплификации осуществлен в лаборатории ДНК-диагностики ФГБУ МГНЦ РАМН, синтез – в ООО «Евроген», Москва. Лигирование проводили на программируемом термоциклере MC2 производства фирмы «ДНК-технология» (Россия) с использованием ДНК-лигазы Pfu (Stratagene) в 5 мкл реакционной смеси, содержащей 1х реакционный буфер(20 mM Tris-HCl (pH 7,5), 20 mM KCl, 10 mM MgCl2, 0,1% Igepal, 0.01 mM rATP, 1 mM DTT), специфичные пробы, 0,04 единицы активности термофильной ДНК-лигазы, 0,1–1 мкг геномной ДНК, 20–30 мкл минерального масла. Реакцию лигирования осуществляли в следующем режиме: первоначальная денатурация при 95 °С – 5 минут, затем лигирование при 59–64 °С – 1 час.

Амплификацию необходимых фрагментов геномной ДНК (или лигированных ДНК-фрагментов) проводили методом ПЦР на программируемом термоциклере MC2 производства фирмы «ДНК-технология» (Россия) с использованием ДНК-полимеразы Biotaq («БиоМастер») в 20 мкл реакционной смеси, содержащей 1х реакционный буфер (67 мМ Tris-HCl, 16,6 мМ (NH4)2SO4, 0,01% Twin-20), 0,25 мкМ каждого олигопраймера, 250 мкМ каждого дезоксинуклеозидтрифосфата, 1,5 единицы термофильной ДНК-полимеразы, 20–30 мкл минерального масла.

Реакцию амплификации проводили в следующем режиме: первоначальная денатурация при 95 °С – 5 минут, затем 32 цикла смены температур: 94 °С – 2 секунды, температура отжига праймеров 66 °С – 2 секунды, элонгация цепи 72 °С – 2 секунды; заключительная элонгация 72 °С – 7 минут. Для проведения ПЦР используется режим точной регуляции.

Электрофорез ПАА геля длиной 20 см, толщиной 1 мм проводили при комнатной температуре, напряженности 5 В/см с использованием в качестве электрофорезного буфера 1хTBE в течение 3 часов. После электрофореза гель окрашивали в растворе бромистого этидия (0,5 мкг/мл в 1хTBE) и визуализацией в проходящем УФ-свете при длине волны 312 нм.

Для секвенирования по Сенгеру использовали фрагменты ДНК, полученные в ходе ПЦР (5`-3` последовательность праймеров: ex1F-CCGCCCCCTCCGTAACTTTCC, ex1R-CCAGGTTCCTGGCCGGGCAGTC, ex2F-GTGATTC CTGTGTTGTGTGCATTC, ex2R-CCTCATCCCTCTCAT GCTGTC) с применением набора реактивов ABI Dye Terminator, version 1 (Applied Biosystems) с последующим анализом на приборе 3130 ABI genetic analyzer (Applied Biosystems, США). Полученные хромотограммы анализировали с помощью программы Chromas version 2 (Technelysium). Название обнаруженных изменений в гене GJB2 присваивалось в соответствии с международной номенклатурой HGVS (http://www.hgvs.org/mutnomen/), использовалась референсная последовательность кДНК, представленная на портале NCBI (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore): NM_004004.5.

Все семьи были проинформированы о ДНК-диагностике, и от родителей было получено пись-

менное согласие. Среди пациентов мы наблюдали как семейные случаи, так и спорадические случаи снижения слуха. В ряде семей были замечены случаи снижения слуха у детей, в то время как у их родителей слух был в пределах нормы, и родственники с нарушением слуха отсутствовали (отрицательный семейный анамнез).

Результаты и их обсуждение

При анализе анамнеза жизни в обследованной группе детей выявлены следующие факторы риска развития тугоухости: 5 детей получали гентамицин, 2 ребенка перенесли менингит, 1 ребенок из семьи с близкородственным браком, 3 детей находились на ИВЛ до 5 дней после рождения,

При изучении семейного анамнеза мы столкнулись со значительным числом родословных, в которых нарушением слуха страдают два и более членов семьи. В семьях 60 детей имели место случаи тугоухости среди братьев и сестер, родителей и других родственников (положительный семейный анамнез). У 30 детей родители имели нормальный слух, но у двух и более детей было выявлено снижение слуха (рис. 1). У всех пациентов были исключены другие заболевания со стороны внутренних органов и систем, единственным симптомом являлось стойкое двустороннее нарушение слуха различной степени тяжести. Данные пациенты при рождении не попадали в группу риска развития врожденной тугоухости из-за отсутствия факторов риска.

Все пациенты были разделены на 2 группы. Первая группа включала 29 пациентов без отягощенного семейного анамнеза. В данную группу вошли пациенты, у которых в семье не встречались другие случаи снижения слуха. В этой группе только три ребенка имели экзогенные факторы риска развития тугоухости. Двое детей ранее получали гентамицин по причине пневмонии, 1 ребенок перенес менингит. Вторую группу составили пациенты, у которых снижением слуха страдали другие члены семьи. Данная группа составила 60 человек. Родственников с нарушением слуха I степени родства (сибсы и родители) имел 51 ребенок и 9 детей имели тугоухих родственников II степени родства (бабушки, дедушки, тети, дяди и их дети) и (или) дальних родственников. В ряде семей снижение слуха наблюдалось и у родителей, и у детей (рис. 2). У 7 детей из данной группы отмечены экзогенные факторы риска развития тугоухости. Двое детей получали гентамицин по поводу пневмонии и внутриутробной инфекции, 1 ребенок перенес менингит, у 1 ребенка родители состояли в близкородственном браке, 3 детей находились на искусственной вентиляции легких после рождения, причем двое из них были недоношенными. Среди 60 детей второй группы у 30 детей оба родителя имели нормальный слух, а 27 детей имели тугоухих сибсов: брат и (или) сестра.

Таким образом, только у 12% детей (11/89) отмечены факторы риска экзогенного характера и у 67% детей (60/89) имел место положительный семейный анамнез (один и более родственников с нарушением слуха).

При аудиологическом обследовании установлена различная степень снижения слуха у пациентов разных групп (табл. 1). Например, в первой группе преобладали тяжелые нарушения слуха – в 34,5% случаев диагностирована глухота и в таком же проценте случаев установлена III–IV степень тугоухости, IV степень тугоухости имели 17,2% пациентов. Во второй группе глухоту имели 45% пациентов, IV степень установлена в 13,3% случаях и еще у 13,3% детей – III–IV степень тугоухости. В этой группе выявлено больше нарушений слуха умеренной и легкой степени (I, II, III) – почти 28,4%, тогда как в первой группе, напротив, только 13,8% случаев.

В результате молекулярно-генетического исследования мутации в гене GJB2 идентифицированы у 19 пациентов (21,3%), причем 2 рецессивные мутации у 17 детей (19,1%).

При генетическом обследовании первой группы на наличие мутаций в гене GJB2 выявлены 3 пациента с патологическими генотипами c.[235delC]; [235delC] и c.35delG(;)235delC. Два ребенка гомозиготы по мутации 235delC и один с двумя разными мутациями 35delG и 235delC (табл. 2). Эти пациенты были кыргызами по национальности с двусторонней глухотой. У двоих

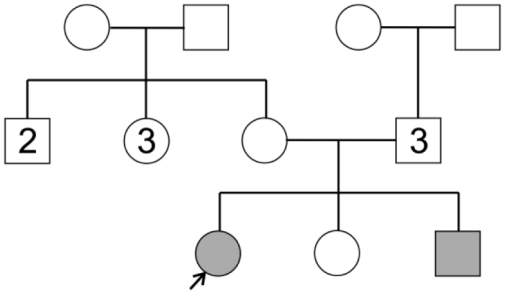

Рис. 1. Родословная с двумя пораженными сибсами.
Fig. 1. Pedigree with two affected sibs.

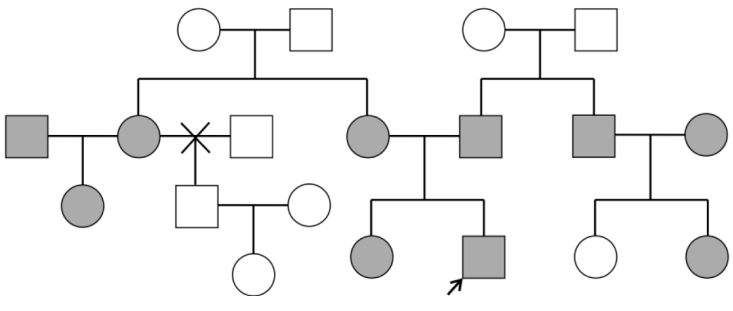

Рис. 2. Родословная с аутосомно-рецессивным типом наследования.
Fig. 2. Pedigree with autosomal recessive inheritance.

Таблица 1

Распределение пациентов по группам со степенью снижения слуха

Table 1

Distribution of patients by groups with a degree of hearing loss

I группа			II группа		
Степень снижения слуха	*n* = 29	%	Степень снижения слуха	*n* = 60	%
Глухота	10	34,5	Глухота	27	45
IV	5	17,2	IV	8	13,3
III–IV	10	34,5	III–IV	8	13,3
III	3	10,4	III	3	5
II–III	0	0	II–III	7	11,7
II	1	3,4	II	4	6,7
I + I–II	0	0	I + I–II	3	5

Таблица 2

Выявленные генотипы в группе 89 детей с 1998 по 2017 г. рождения

Table 2

Identified genotypes in a group of 89 children born from 1998 to 2017

Генотип по гену *GJB2*	*n* = 89	Группа I (*n* = 29)	Группа II (*n* = 60)
c.[35delG];[35delG]	5		5
c.35delG(;)235delC	3	2	1
c.35delG(;)-23+1G>A	2		2
c.35delG(;)313_326del14	1		1
c.[35delG];[=]	2		2
c.[235delC];[235delC]	2	1	1
c.235delC(;)439G>A	1		1
c.235delC(;)299_300delAT	1		1
c.[-23+1G>A];[-23+1G>A]	1		1
c.101T>C(;)428G>A	1		1
Мутаций не обнаружено	70	25	45

пациентов снижение слуха выявлено в 3 года, у одного в 8 месяцев, у одного в 1 год.

В результате молекулярно-генетического обследования второй группы у 16 пациентов выявлены различные мутации в гене GJB2. Мутация 35delG в гомозиготном состоянии, генотип c.[35delG]; [35delG], была обнаружена у 5 пациентов, включая 4 детей от глухих родителей, состоящих в ассортативном браке. Трое пациентов русских по происхождению и двое детей из смешанных браков (родители по происхождению татары и русские). Два ребенка наблюдались со снижением слуха IV степени, тугоухость выявлена в 1 год и с рождения. У одного ребенка была диагностирована двусторонняя глухота, обнаруженная с рождения. Один ребенок из смешанного брака наблюдался с III–IV степенью снижения слуха, установленной в 1,2 года. Родители ребенка оба страдали двусторонней глухотой, а также в семье был еще один ребенок с нарушением слуха. У другого ребенка в 3 месяца диагностирована IV степень тугоухости, а из анамнеза известно, что слух у родителей в пределах нормы, но есть еще один тугоухий ребенок.

У ребенка с генотипом c.[–23+1G>A]; [–23+1G>A], кыргыза по национальности, диагностирована III степень снижения слуха. Диагноз был установлен в возрасте 5 лет. У данного ребенка оба родителя имеют нормальный слух, но в семье есть еще один ребенок со снижением слуха.

Генотип c.[235delC]; [235delC] был выявлен у одного пациента кыргыза с двусторонней глухотой. Диагноз был установлен в возрасте 3 лет. Из анамнеза ребенок от слышащих родителей, но в семье есть еще один тугоухий ребенок.

В 8 случаях в генотипе пациентов выявлены две разные мутации гена или сложный компаундный генотип. У ребенка с генотипом c.35delG(;)235delC из смешанного брака (родители папы кыргызы, родители мамы татары и

русские) пороги слышимости демонстрировали III–IV степень снижения слуха, потеря слуха у данного ребенка выявлена в 3 года. Родители ребенка здоровы, но в семье есть еще один тугоухий ребенок.

Другой генотип c.35delG(;)-23+1G>A был идентифицирован у ребенка из смешанного брака (родители мамы русские, родители папы турки) с III–IV степенью тугоухости, установленной в 3 года. Ребенок происходил от ассортативного брака, поскольку у обоих родителей имелось снижение слуха. Генотип c.35delG(;)313_326del14 выявлен у пациента с глухотой из смешанного ассортативного брака (родители кыргызы и таджики). Диагноз ребенку поставили в 7 месяцев, оба родителя страдали двусторонней глухотой. Генотип c.235delC(;)439G>A был установлен у одного пациента, кыргыза по национальности, с двусторонней глухотой, диагноз ребенку поставили в возрасте 2 лет. Из семейного анамнеза выяснено, что родители данного пациента тоже с двусторонней глухотой. Генотип c.101T>C(;)428G>A выявлен у пациента с двусторонней глухотой из ассортативного брака, кыргыза по национальности. Оба родителя страдают двусторонней глухотой.

Отсутствие второй мутации или генотип носителя одной мутации c.[35delG];[=] был определен у 2 пациентов от смешанного брака (родители уйгуры и русские), у одного из них была II–III степень снижения слуха, у другого II степень, диагноз им был поставлен в возрасте 2 лет, данные пациенты являются сибсами, родители детей имеют слух в пределах физиологической нормы.

Среди 62 кыргызов мутации в гене GJB2 выявлены в 9 случаях, что составило 14,5%. Мутация 35delG среди кыргызов обнаружена только в компаунд-гетерозиготном состоянии с мутацией 235delC у 3 детей и с мутацией –23+1G>A у одного ребенка. По сравнению со странами Европы и даже Азии, где частота мутаций гена в группе детей с врожденной тугоухостью варьирует от 17,5 до 52% (и самая частая мутация 35delG), роль мутаций гена GJB2 среди кыргызов чрезвычайно мала.

В результате проведенного обследования установлено, что пациенты с патологическими мутациями в гене GJB2 имели разную степень снижения слуха от умеренной до глухоты. Среди кыргызов самой частой патологической мутацией является c.235delC (9 хромосом из 14). Среди этих пациентов глухота наблюдалась у 6 детей, а у одного снижение слуха III–IV степени. Среди пациентов, русских по происхождению, выявлена другая патологическая мутация c.35delG (18 хромосом из 26). Глухота имела место у 2 пациентов, у 3 была IV степень снижения слуха, III–IV степень снижения слуха наблюдалась у 3 пациентов, у 2 пациентов отмечена II и II–III степень снижения слуха.

Выводы

В результате проведенного исследования получены данные о распространенности мутаций в гене GJB2 в кыргызской популяции и среди кыргызов. Среди пациентов кыргызов самой часто встречающейся мутацией является c.235delC. Данная мутация является частой для популяций азиатского происхождения и распространена в Японии, Корее, Китае, Индии, Тайване. Среди русских и татар мы наблюдали мутацию c.35delG. Данная мутация наиболее частая среди населения стран Европы, Российской Федерации, Новой Зеландии, США и др. Учитывая, что больше половины обследованной группы (60 против 29) составили семьи с двумя и более случаями тугоухости, следует искать другие генетические причины наследственных нарушений слуха среди кыргызов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Vos T., Allen C., Arora M., Barber R. M., Bhutta Z. A., Brown A., Carter A., Casey D. C., Charlson F. J., Chen A. Z. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1545–1602. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6
2. Morton C. C., Nance W. E. Newborn hearing screening – a silent revolution. *N Engl J Med.* 2006;354(20):2151–64. 10.1056/NEJMra050700
3. Hilgert N., Smith R. J., Van Camp G. Forty-six genes causing nonsyndromic hearing impairment: which ones should be analyzed in DNA diagnostics? *Mutation research.* 2009;681(2–3):189–96. 10.1016/j.mrrev.2008.08.002
4. Steel K. P., Kros C. J. A genetic approach to understanding auditory function. *Nat Genet.* 2001;27:143–149.
5. Van Camp G., Willems P. J., Smith R. J. Nonsyndromic hearing impairment: unparalleled heterogeneity. *Am J Hum Genet.* 1997. 60:758–764
6. Kelsell D. P., Dunlop J., Stevens H. P. et al. Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness. *Nature.* 1997;387:80-3.
7. Zelante L., Gasparini P., Estivill X., Melchionda S., D'Agruma L., Govea N., Milá M., Monica M. D., Lutfi J., Shohat M., Mansfield E., Delgrosso K., Rappaport E., Surrey S., Fortina P. Connexin 26 mutations associated with the most common form of non-syndromic neurosensory autosomal recessive deafness (DFNB1) in Mediterraneans. *Hum Mol Genet*. 1997;6:1605–1609

8. Green G. E., Scott D. A., McDonald J. M., Woodworth G. G., Sheffield V. C., Smith R. J. Carrier rates in the midwestern United States for GJB2 mutations causing inherited deafness. *JAMA*. 1999;281:2211–2216.
9. Lucotte G., Diéterlen F. The 35delG mutation in the connexin 26 gene (GJB2) associated with congenital deafness: European carrier frequencies and evidence for its origin in ancient Greece. *Genet Test*. 2005;9:20–25.
10. Abe S., Usami S., Shinkawa H., Kelley P. M., Kimberling W. J. Prevalent connexin 26 gene (GJB2) mutations in Japanese. *J Med Genet.* 2000;37:41–43.
11. Ohtsuka A., Yuge I., Kimura S., Namba A., Abe S., Van Laer L., Van Camp G., Usami S. GJB2 deafness gene shows a specific spectrum of mutations in Japan, including a frequent founder mutation. *Hum Genet.* 2003;112:329–333.
12. Morell R. J., Kim H. J., Hood L. J., Goforth L., Friderici K., Fisher R., Van Camp G., Berlin C. I., Oddoux C., Ostrer H., Keats B., Friedman T. B. Mutations in the connexin 26 gene (GJB2) among Ashkenazi Jews with nonsyndromic recessive deafness. *N Engl J Med.* 1998;339:1500–1505.
13. Wattanasirichaigoon D., Limwongse C., Jariengprasert C., Yenchitsomanus P. T., Tocharoenthanaphol C., Thongnoppakhun W., Thawil C., Charoenpipop D., Pho-iam T., Thongpradit S., Duggal P. High prevalence of V37I genetic variant in the connexin-26 (GJB2) gene among non-syndromic hearing-impaired and control Thai individuals. *Clin Genet.* 2004;66:452–460.
14. Fuse Y., Doi K., Hasegawa T., Sugii A., Hibino H., Kubo T. Three novel connexin 26 gene mutations in autosomal recessive non-syndromic deafness. *Neuroreport.* 1999;10:1853–1857.
15. Abe S., Usami S., Shinkawa H., Kelley P. M., Kimberling W. J. Prevalent connexin 26 gene (GJB2) mutations in Japanese. *J Med Genet.* 2000;37:41–43.
16. Park H. J., Hahn S. H., Chun Y. M., Park K., Kim H. N. Connexin 26 mutations associated with nonsyndromic hearing loss. *Laryngoscope*. 2000;110:1535–1538.
17. Liu Y., Ke X., Qi Y., Li W., Zhu P. Connexin 26 gene (GJB2): prevalence of mutations in the Chinese population. *J Hum Genet.* 2002;47:688–690.
18. Posukh O., PallaresRuiz N., Tadinova V. et al. First molecular screening of deafness in the Altai Republic population. *BMC Med. Genet.* 2005;6.
19. 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;13(11):30–40 [Bady-Khoo M. S., Bondar' A. A., Morozov I. V., Zytsar' M. V., Mikhal'skaya 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. *Meditsinskaya genetika.* 2014;13(11):30–40 (in Russ.)]. https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/34
20. Kelsell D. P., Dunlop J., Stevens H. P. et al. Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness. *Nature.* 1997;387:80–83.
21. Martin P. E., Coleman S. L., Casalotti S. O. et al. Properties of connexin26 gap junctional proteins derived from mutations associated with non-syndromal heriditary deafness. *Hum Mol Genet.* 1999;8:2369–2376.
22. Kelley P. M., Harris D. J., Comer B. C., Askew J. W., Fowler T., Smith S. D. et al. Novel mutations in the connexin 26 gene (GJB2) that cause autosomal recessive (DFNB1) hearing loss. *Am J Hum Genetic.* 1998. April;62(4):792–799.
23. Huang S., Huang B., Wang G., Yuan Y., Dai P. The Relationship between the p.V37I Mutation in GJB2 and Hearing Phenotypes in Chinese Individuals. *PLoS One.* 2015;10:e0129662. doi: 10.1371/journal.pone.0129662
24. Cryns K., Orzan E., Morgia A., Huygen P. L. M., Moreno F., Castillo I. et al. Agenotype-phenotype correlation for GJB2 (connexin 26) deafness. *MrdGenet.* 2004;41:147–54. doi: 10.1136/jmg.2003.013896
25. Posukh O., PallaresRuiz N., Tadinova V. et al. First molecular screening of deafness in the Altai Republic population. *BMC Med. Genet.* 2005;6:12.

Информация об авторах

✉ **Халфина Васима Вадимовна** – аспирант кафедры оториноларингологии, Кыргызско-Российский славянский унитет им. Б. Н. Ельцина (720000, г. Бишкек, Киевская ул., д. 44); тел.:+996-555-133-001, e-mail: vasima91@gmail.com

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8832-6720.

Степанова Анна Александровна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики, Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова (115552, Москва, ул. Москворечье, д. 1, каб. 116); тел.:+7-926-562-91-38, e-mail: cany@yandex.ru

ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0416-8137

Маркова Татьяна Геннадьевна – доктор медицинских наук, руководитель отдела эпидемиологии и генетики нарушений слуха, Российский научно-клинический центр аудиологии и слухопротезирования ФМБА России (117513, Москва, Ленинский пр., д. 123); профессор кафедры сурдологии, ДПО РМАНПО МЗ РФ (125993, 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

Поляков Александр Владимирович – доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией ДНК-диагностики, Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова (115552, Москва, ул. Москворечье, д. 1, каб. 116); тел.: 8-495-971-91-52, e-mail: dnalab@online.ru

Тавартkиладзе Георгий Абелович – доктор медицинских наук, профессор, директор, Российский научно-клинический центр аудиологии и слухопротезирования ФМБА России (117513, Москва, Ленинский пр., д. 123); заведующий кафедрой

сурдологии, ДПО РМАНПО МЗ РФ (125993, 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

Насыров Вадим Алиярович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева (720020, Киргизская Республика, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, д. 92); тел.: +996-555-922-058, e-mail: nasyrov_mv@mail.ru

Information about the authors

✉ **Vasima V. Khalfina** – Postgraduate Student of the Chair of Otorhinolaryngology, Yeltsin Kyrgyz-Russian Slavic University (44, Kievskaya str. , Bishkek, 720000, Kyrgyzstan); phone + 996-555-133-001, e-mail: vasima91@gmail.com

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8832-6720.

Anna A. Stepanova – PhD (Medicine), Research Officer, Laboratory of DNA Diagnostics, Academician Bochkov Medical Genetic Research Center (Moskvorechye str., 1, room 116, Moscow, 115552, Russia); phone + 7(926)562-91-38, e-mail: cany@yandex.ru

ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0416-8137

Tat'yana G. Markova – MD, 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

Aleksandr V. Polyakov – D.Sc. (Biology), Professor, Head of the DNA Diagnostics Laboratory, Academician Bochkov Medical Genetic Research Center (1, room 116, Moskvorechye str., Moscow, 115478, Russia); phone 8 (495) 971-91-52, e-mail: dnalab@online.ru

Georgii 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

Vadim A. Nasyrov – MD, Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy (92, Akhunbaeva str., Bishkek, 720020, Kyrgyzstan); phone + 996-555-922-058, e-mail: nasyrov_mv@mail.ru