literature / E. Shusterman, S. Williams, B. Childers // J. Emerg. Med. – 1999. – Vol.17. – P.63–65.

17. Tausche A. Nodular panniculitis as expression of Munchausen's syndrome (panniculitis artefacta) / A. Tausche // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – Vol.63. – P.1195–1196. doi: 10.1136 / ard.2004.024539.

18. Wilson J. Risk factors for mortality in patients with anaerobic bacteremia / J. Wilson, A. Limaye // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 23. – P.310-316. doi: 10.1007/ s10096-004-1111-y.

В.Г. Пшенникова*, Ф.М. Терютин*, Н.А. Барашков, Н.Н. Готовцев, А.А. Никанорова, А.В. Соловьев, Г.П. Романов, О.Л. Посух, Л.У. Джемилева, Э.К. Хуснутдинова, С.А. Федорова

ПОСТЛИНГВАЛЬНАЯ ГЛУХОТА В ЭВЕНО-БЫТАНТАЙСКОМ РАЙОНЕ ЯКУТИИ: АУДИОЛОГИЧЕСКИЙ И КЛИНИКО-ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

DOI 10.25789/YMJ.2018.64.14

УДК 575.224.22; 616.28-008

В настоящей работе впервые представлены результаты аудиологического и клинико-генеалогического исследования населения с.Батагай-Алыта и с.Кустур Эвено-Бытантайского национального района (улуса) Республики Саха (Якутия) с целью изучения постлингвальной формы глухоты/тугоухости неизвестной этиологии, впервые выявленной нами ранее у трех эвенов. В результате аудиологического обследования было выявлено 10 пациентов из 6 ядерных семей, соответствующих критериям постлингвальной формы потери слуха. Проведенный в данных семьях сегрегационный анализ подтвердил наследственный характер постлингвальной потери слуха, сегрегирующей по аутосомно-рецессивному типу. Отдаленное родство обследованных пациентов с постлингвальной глухотой/тугоухостью, проживающих в двух селах Эвено-Бытантайского района Республики Саха, может свидетельствовать о роли эффекта основателя в локальной распространенности этой патологии.

Ключевые слова: аудиологический анализ, клинико-генеалогический анализ, сегрегационный анализ, постлингвальная форма глухоты, Эвено-Бытантайский национальный район, Якутия.

In this paper we present for the first time the results of the audiological and clinical-genealogical research of the population of settlements Batagai-Alyta and Kustur of the Eveno-Bytantaisky National District (ulus) of the Sakha Republic (Yakutia) for studying the postlingual form of deafness of unknown etiology firstly identified by us earlier in 3 Evens. As a result of an audiological examination of 72 people, 10 patients from 6 nuclear families who met the criteria of postlingual form of hearing loss were found. The segregation analysis carried out in these families confirmed the autosomal recessive type of inheritance of this form of postlingual hearing loss. The distant relationship of the examined patients with postlingual hearing loss living in two villages of the Eveno-Bytantaisky National District of the Sakha Republic can indicate to the role of the founder effect in the local prevalence of this pathology.

Keywords: postlingual deafness, audiological analysis, clinical-genealogical analysis, segregation analysis, Eveno-Bytantaisky National District, Sakha Republic (Yakutia).

Введение. Мутации гена *GJB2* признаны основной причиной врожденной и доречевой несиндромальной потери слуха во многих странах мира [5, 10]. В настоящее время территория Восточной Сибири (Республика Саха (Якутия)) охарактеризована по спектру и частоте мутаций гена *GJB2* (Cx26) на масштабных выборках пациентов с врожденными нарушениями слуха (n=393) и индивидов с нормальным слухом (n=187) из популяционных выборок якутов и русских [1, 9]. В ранее проведенных исследованиях было показано, что вклад биаллельных мутаций гена *GJB2* в этиологию потери слуха в Якутии составил 49% и при сравнении с ранее изученными регионами Азии (10213 пробандов из 23 стран) оказался максимальным [4]. В спектре выявленных мутаций гена *GJB2* наиболее распространенными оказались три: c.-23+1G>A, c.35delG и c.109G>A, на долю которых приходится 98% всех патогенетических аллелей. Были определены мажорные *GJB2*-мутации, характерные для основных этнических групп населения Якутии: для якутов – c.-23+1G>A, для русских – c.35delG. Тем не менее у 51% обследованных пациентов биаллельных мутаций в гене *GJB2* не было обнаружено (*GJB2*-негативные пациенты) и причина потери слуха у них осталась неизвестной. С учетом разнообразия генетического контроля известных наследственных форм глухоты очень возможно, что потеря слуха у части *GJB2*-негативных пациентов может быть обусловлена мутациями в других генах, ассоциированных с несиндромальными нарушениями слуха, которых в настоящее время идентифицировано около 100 (Hereditary Hearing loss Homepage – http://hereditaryhearingloss.org).

Детальное клинико-генеалогическое изучение выборки *GJB2*-негативных пациентов из различных районов Республики Саха позволило выявить 3 пациентов из с. Батагай-Алыта (Эвено-Бытантайский национальный район), эвенов, с поздним дебютом потери слуха: 2 сибса, у которых потеря слуха стала заметной в 7 лет у пробанда А и в 4 года – у сибса А, и один пациент (пробанд Б) с таким же поздним началом потери слуха (в 4 года). По совокупным сведениям (анамнез болезни, результаты молекулярно-генетического и аудиологического исследований), полученным для этих трех пациентов, мы предположили наследственный характер впервые отмеченной нами постлингвальной формы глухоты.

Цель исследования – проведение аудиологического и клинико-генеалогического анализа в семьях с постлингвальной формой глухоты неизвестной этиологии из Эвено-Бытантайского района РС(Я) для подтверждения наследственного характера заболевания и уточнения типа наследования.

ЯНЦ КМП: **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., psennikovavera@mail.ru; **ТЕРЮТИН Федор Михайлович** – к.м.н., н.с., rest26@mail.ru; **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., **ГОТОВЦЕВ Ньургун Наумович** – н.с., **НИКАНОРОВА Алена Афанасьевна** – м.н.с.; СВФУ им. М.К. Аммосова: **СОЛОВЬЕВ Айсен Васильевич** – аспирант, **РОМАНОВ Георгий Прокопьевич** – аспирант, **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., зав. НИЛ молекулярной биологии; ФИЦ ИЦиГ СО РАН (Новосибирск): **ПОСУХ Ольга Леонидовна** – к.б.н., с.н.с.; ИБГ УНЦ РАН (Уфа): **ДЖЕМИЛЕВА Лиля Усеиновна** – д.м.н., с.н.с., **ХУСНУТДИНОВА Эльза Камилевна** – д.б.н., проф., директор.

* Эквивалентный вклад авторов.

Материалы и методы исследования. В ходе экспедиционной работы в Эвено-Бытантайском районе Республики Саха (Якутия) (апрель 2018 г.), сотрудниками Якутского научного центра комплексных медицинских проблем проведено первичное обследование 106 жителей с. Батагай-Алыта и с. Кустур. В выборку для изучения этиологии постлингвальной формы глухоты было включено 72 индивида – 65 – из с. Батагай-Алыта, 4 – из с. Кустур, а также 3 ранее обследованных *GJB2*-негативных пациента (пробанд А, сибс А, пробанд Б) из с. Батагай-Алыта. Лица мужского пола составили 34,7% (n=25), женского – 65,2% (n=47). Средний возраст – 44±17,21 года. Этнический состав выборки: эвены – 48 чел. (66,6%), якуты – 22 (30,5%), эвенк – 1 (1,4%), метис (эвен/якут) – 1 (1,4%).

Аудиологическое исследование. С помощью опроса выясняли жалобы на состояние слуха, наличие отделяемого из уха, шума в ушах, головокружения. Выясняли анамнез заболевания, анамнез жизни, включая перенесенные заболевания, травмы и/или операции, контакт с производственным шумом, сведения об аллергических реакциях. Отологический осмотр проводили с применением отоскопа KaWe Комбилайт по унифицированным алгоритмам. Полное аудиологическое обследование проводили с использованием тимпанометра и аудиометра AA222 («Interacoustics», Дания). Пороги слышимости измеряли по воздушному проведению на частотах 0,25; 0,5; 1,0; 2,0; 4,0 и 8.0 кГц и по костному проведению на частотах 0,25; 0,5; 1,0 и 4,0 кГц шагом 5,0 дБ. Степень потери слуха оценивали по порогам слышимости лучше слышащего уха в речевом диапазоне частот по международной классификации, согласно которой I степень соответствует 26-40 дБ в РДЧ, II – 41-55, III – 56-70, IV – 71-90, глухота >90 дБ.

Клинико-генеалогический анализ. На каждого участника исследования была заполнена разработанная нами индивидуальная карта, включающая сведения: ФИО самого участника, а также его родителей и дедушек/бабушек, возраст; этническая принадлежность до трех поколений, место рождения и проживания, а также профессия. В индивидуальной карте были отражены сведения об основном ЛОР-диагнозе, вероятная причина потери слуха, возраст на момент начала потери слуха, наличие или отсутствие наследственной отягощенности и сопутствующих заболеваний. После сбора необходимой информации (семейного анамнеза) были построены родословные с последующим проведением клинико-генеалогического анализа.

Для подтверждения наследственного характера постлингвальной формы глухоты и уточнения типа наследования патологии был проведен сегрегационный анализ на выборке, в которую вошло 6 ядерных семей, выбранных по пробанду (табл.1). Все родители в этих семьях были здоровы, что позволило предположить рецессивный характер наследования данного признака. Для расчета сегрегационной частоты (SF) признака в семьях использовали формулу Вайнберга для единичного выбора [11]:

$$SF = (r - n) / (s - n), \quad (1)$$

где r – число пораженных во всех сибствах, n – общее число пробандов, s – общее число потомков в выборке.

Стандартное отклонение рассчитывалось как:

$$\sigma = \sqrt{SF(1-SF)/(s-n)}. \quad (2)$$

Таблица 1

Данные для сегрегационного анализа семей пациентов с признаками постлингвальной формы глухоты/тугоухости

Размер сибства (s)	Число ядерных семей/ пробандов (a)	Число пораженных в семье (r)		
		1	2	3
2	2	2	-	-
3	2	1	1	-
7	1	-	-	1
9	1	-	1	-
Всего	6	3	4	3

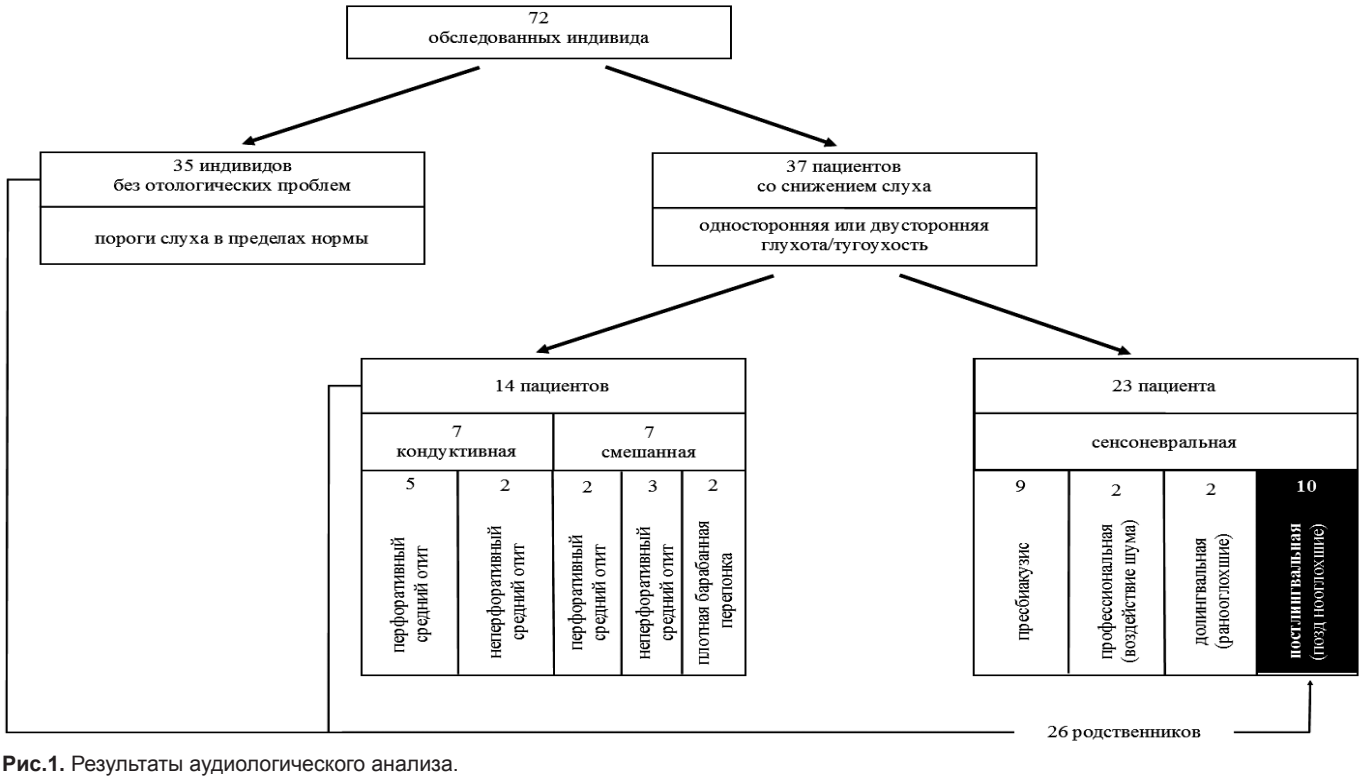

Рис.1. Результаты аудиологического анализа.
Примечание: 26 индивидов из всех обследованных являются родственниками (разной степени родства) пробанда А с постлингвальной формой глухоты.

Для тестирования гипотезы о типе наследования вычисляли доверительный интервал (CI):

$$CI = SF \pm 1{,}96 * \sigma. \quad (3)$$

Гипотеза принимается, если ожидаемое значение сегрегационной частоты (0,25 при рецессивном наследовании) попадает в этот интервал.

Обследования, предусмотренные рамками данной научно-исследовательской работы, проводились после информированного письменного согласия участников или их родителей. Научно-исследовательская работа одобрена локальным комитетом по биомедицинской этике при ЯНЦ КМП в 2014 г. (протокол №41 от 12 ноября 2014 г.).

Результаты и обсуждение

Аудиологический анализ. Из 72 обследованных индивидов 35 чел. жалоб на снижение слуха не предъявляли и при аудиологическом осмотре объективно отологических проблем у них не было выявлено (пороги слуха в пределах нормы). У 37 индивидов было установлено одно- или двухстороннее снижение слуха (вероятные причины потери слуха представлены на рис.1). Из них у 14 пациентов объективно была обнаружена патология звукопроводящей системы и одно- или двухсторонняя потеря слуха по кондуктивному или смешанному типу, а у 23 пациентов – одно- или двухсторонняя потеря слуха по сенсоневральному типу при отсутствии визуальной отологической проблемы (субъективные причины потери слу-

Таблица 2

Характеристика пациентов с признаками постлингвальной формы глухоты/тугоухости

Пациенты	Шифр	Пол	GJB2-генотип	Национальность	Возраст	Основной диагноз	Дебют потери слуха	Субъективная причина потери слуха	Сопутствующие заболевания		Речь
									ЛОР	Общие	
1 Пробанд А	А – IV2	Ж	с.[Wt];[Wt]	Эвенка	19 лет	Двусторонняя глухота	В 7 лет	Ни с чем не связывает	Системное недоразвитие речи	РЭП. Системное недоразвитие речи	Жестовый-дактильный язык
2 Сибс А	А – IV1	М	с.[79G>A];[Wt]	Эвен	20 лет	Двусторонняя глухота	В 4 года	Ни с чем не связывает	Микротия с атрезией наружного слухового прохода	-	Жестовый-дактильный язык
3	А – III7	М	с.[Wt];[Wt]	Эвен	65 лет	Двусторонняя глухота	В 7 лет	Травма в детстве?	Речь отсутствует	Глаукома (слепота)	Жестовый-бытовой язык
4	А – III13	Ж	не исследован	Эвенка	59 лет	Двусторонняя глухота	В 9 лет	Антибиотики	Плотная барабанная перепонка; хрон. дистроф. ринофарингит	Хронический гастрит	Жестовый-дактильный язык
5 Пробанд Б	А – III17	М	не исследован	Эвен	57 лет	Двусторонняя глухота	В 4 года	Ни с чем не связывает	Риносколиоз. ИПН.	-	Жестовый-дактильный язык
6	А – III18	М	не исследован	Эвен	29 лет	Двусторонняя глухота	В 4 года	Простуда; ср.отит?	Плотная барабанная перепонка	Хронический гастрит; Нейродермит; Гепатит В; ПОХ.	Жестовый-бытовой язык
7	Б – IV3	М	не исследован	Якут	38 лет	Двусторонняя сенсоневральная тугоухость III ст.	В 36 лет	Ни с чем не связывает	Плотная барабанная перепонка	ВСД по гипертоническому типу; Миопия	Сохранена
8	Б – IV8	Ж	не исследован	Якутка	42 года	Двусторонняя сенсоневральная тугоухость IV ст.	После 30	Наследственная отягощенность	-	Хрон.пиелонефрит; Холецистит; Хрон. панкреатит	Сохранена
9	В – II7	Ж	не исследован	Эвенка	54 года	Двусторонняя сенсоневральная тугоухость III ст.	В 48 лет	Ни с чем не связывает	-	АГ; СД II типа; Псориаз; Хрон. пиелонефрит; ПОХ; Зоб	Сохранена
10	В – II9	Ж	не исследован	Эвенка	50 лет	Двусторонняя сенсоневральная тугоухость III ст.	В 30 лет	Ни с чем не связывает	-	Умственная отсталость	Сохранена
Итого		М – 50%; Ж – 50%	*GJB2*-негативные – 3 (30%); не исследован – 7 (70%)	Эвены–8 (80%); Якуты – 2 (20%)	Средний возраст: 43,3± 13,7 года	Двусторонняя глухота – 6 (60%) Двусторонняя тугоухость III-IV ст. – 4 (40%)	Средний возраст: ювенильный – 5,6±1,9; зрелый – 36±6	Ни с чем не связывает – 6 (60%) Другое – 4 (40%)	У троих отмечается плотная барабанная перепонка – (30%)	-	Речь отсутствует – 6 (60%); Речь сохранена – 4 (40%)

Примечание. ИПН – искривление перегородки носа, РЭП – резидуальная энцефалопатия, ПОХ – поясничный остеохондроз, ВСД – вегетососудистая дистония, АГ – артериальная гипертензия, СД II – сахарный диабет II типа.

ха: ни с чем не связывает (n=12); возможно, в детстве перенесенный отит (n=2); возможно, токсическое воздействие антибиотиков (n=2); возможно, травма головы в детстве (n=2); наследственная (n=1); возможно, травма головы при рождении (n=1); простудные заболевания (n=1); возраст (n=1); производственный шум (n=1)). Среди 23 пациентов с сенсоневральной потерей слуха у 9 были выявлены признаки пресбиакузиса, у 2 – признаки воздействия шума, еще у 2 потеря слуха была долингвальной (до 1 года), а у 10 пациентов были обнаружены признаки постлингвальной потери слуха, ставшей заметной в возрасте от 3 до 48 лет. Таким образом, в результате аудиологического анализа было выявлено 10 пациентов из 6 ядерных семей (5 мужчин и 5 женщин, от 18 до 65 лет, средний возраст которых на момент исследования составил 43,3±13,7 года), соответствующих критериям постлингвальной формы потери слуха, впервые отмеченной нами ранее у трех пациентов (пробанд А, сибс А, пробанд Б) (табл.2).

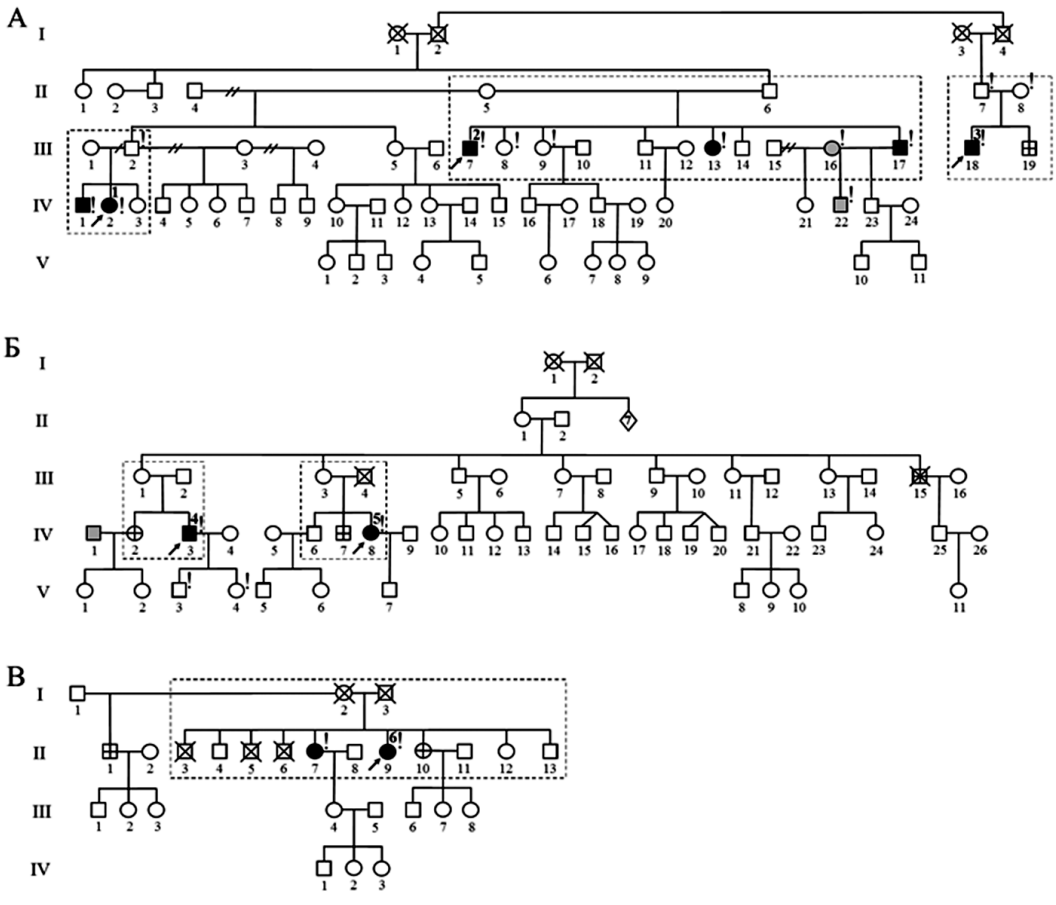

Рис.2. Родословные пробандов 1-3 (А), 4 и 5 (Б), 6 (В) с признаками наследственной постлингвальной формы глухоты: черным цветом обозначены члены семьи с данной формой глухоты, серым – члены семьи с другими формами глухоты/тугоухости (врожденная или кондуктивная), плюсом – члены семьи, имеющие признаки постлингвальной формы потери слуха, со слов близких родственников, пунктиром выделены ядерные семьи, стрелкой и нумерацией сверху – пробанды в ядерных семьях

Клинико-генеалогический анализ. По анкетным данным было установлено, что 72 обследованных индивида относятся к 24 семьям, включающим в совокупности 718 родственников. 10 пациентов с признаками постлингвальной формы глухоты относились к трем расширенным (всего 355 родственников) родословным (рис.2). На первом этапе анализа родословных было выявлено, что пробанд Б (А-III17) оказался родственником по отцовской линии пробанду А (А-IV2) и сибсу А (А-IV1) (рис.2, А). Отметим, что матери (А-III1 и Б-III1) пробандов А-IV2 и Б-IV3 в соответствующих семьях являются двоюродными сестрами (рис.2, А, Б).

Для проведения сегрегационного анализа использовались сведения о 6 ядерных семьях, включающих самих 10 пациентов с постлингвальной формой потери слуха, их родителей и сибсов (рис. 2). В исследуемых 6 ядерных семьях мы предположили передачу заболевания по аутосомно-рецессивному типу, поскольку все пробанды имели слышащих родителей, не предъявляющих жалобы на нарушение слуха, но имеющих в родстве глухого брата и/или сестру (включая двоюродных, троюродных). Для установления или опровержения гипотезы аутосомно-рецессивного типа наследования был проведен сегрегационный анализ в 6 сибствах. Учитывались только сибсы в каждой ядерной семье, без учета полусибсов и косвенно (со слов родственников) зарегистрированных пораженных (табл. 1). Как правило, для расчета сегрегационной частоты (SF) применяют «пробандовый» метод Вайнберга [2, 6-8, 11]. Сущность метода состоит в подсчете отношения суммарного числа пораженных сибсов к общему числу их непораженных сибсов с коррекцией на число пробандов (формула 1). Сегрегационная частота (SF), вычисленная по формуле (1) с использованием данных из табл.1, составила 0,20:

$$SF = (r - n) / (s - n) = 4/20 = 0,20.$$

Далее, полученную сегрегационную частоту (0,20) сравнивали с теоретически ожидаемой при аутосомно-рецессивном типе наследования (SF0=0,25). Используя формулы (2) и (3), вычислили доверительный интервал для полученной оценки сегрегационной частоты, который составил 0,026-0,374. Теоретически ожидаемое значение (SF0=0,25) находится в данном диапазоне, что позволяет принять гипотезу об аутосомно-рецессивном типе наследования изучаемого признака.

По этнической принадлежности пациенты преимущественно эвены (эвены – 8 чел., якуты – 2 чел.), что, вероятно, может указывать на этническую специфичность исследуемого заболевания.

Характерным признаком для всех пациентов является позднее начало болезни (по отношению к врожденной потере слуха), возникшее после окончания сенситивного периода речевого развития, т.е. после 4-5 лет и старше. В этом периоде сенсорного онтогенеза

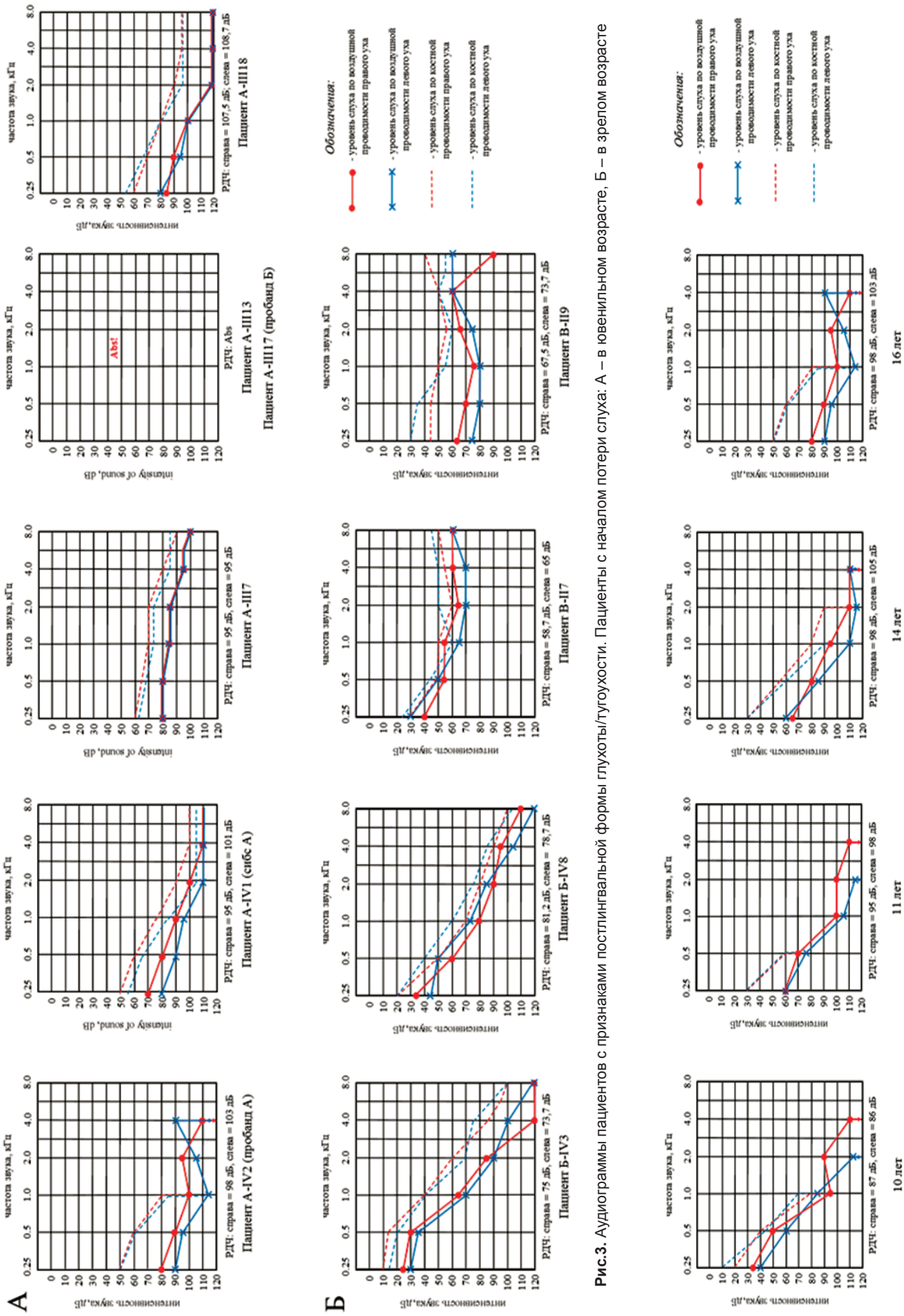

Рис.3. Аудиограммы пациентов с признаками постлингвальной формы глухоты/тугоухости. Пациенты с началом потери слуха: А – в ювенильном возрасте, Б – в зрелом возрасте

Рис.4. Прогрессия потери слуха на примере аудиограмм пациента А-IV2 (пробанд А) с постлингвальной формой глухоты

словесная речь уже сформирована, а развитие мышления приближено по своему уровню к слышащим сверстникам [3]. Однако чем раньше возникает потеря слуха, тем раньше может произойти полная деградация словесной речи. Потеря слуха у 6 пациентов из нашей выборки возникла в ювенильном возрасте (в среднем в 5,6±1,9 года), а у 4 пациентов, у которых словесная речь была без особых искажений, – в зрелом возрасте (в среднем в 36±6 лет). У пациентов с разным дебютом заболевания отмечается и разная степень потери слуха. По данным аудиометрии, для пациентов с началом потери слуха в ювенильном возрасте характерным является крайне тяжелая степень тугоухости (глухота) (в диапазоне от 98 до 108 дБ в РДЧ), тогда как у пациентов с дебютом потери слуха в зрелом возрасте отмечается III-IV степень тугоухости (в диапазоне от 58 до 75 дБ в РДЧ) (рис.3). Кроме того, при сравнительном анализе аудиометрических данных, имеющихся для пробанда A-III2 за шесть лет, начиная с первой аудиометрии (в 10 лет) до последней (в 16 лет), отмечается значительная прогрессия потери слуха (со II-III до IV степени тугоухости), что позволило нам выдвинуть предположение о прогрессирующем характере течения заболевания (рис.4).

Интересно отметить также, что большинство пациентов (6 из 10) причину своей потери слуха ни с чем не связывали, отрицая и наследственную причину, несмотря на то, что некоторые из них имели в роду близких родственников с глухотой/тугоухостью (табл. 2). Вероятнее всего, это обусловлено тем, что у данных пациентов проблемы со слухом начались на фоне сохранного слуха и развитой речи. Кроме того, представляют интерес 3 случая наблюдения у взрослых пациентов плотной барабанной перепонки, поскольку такая особенность встречается в основном только у детей (табл. 2).

Для подтверждения наследственного характера постлингвальной формы глухоты/тугоухости и уточнения типа наследования был проведен сегрегационный анализ. Сегрегационная частота (SF), оцененная с помощью пробандового метода Вайнберга, составила 0,20 и соответствовала ожидаемой для аутосомно-рецессивного типа наследования (SF0 = 0,25) (CI 0,026-0,374).

Таким образом, было установлено, что у 10 пациентов (преимущественно эвенов) были выявлены признаки постлингвальной двусторонней сенсоневральной формы тугоухости/глухоты неизвестной этиологии, наследуемой по аутосомно-рецессивному типу. Кроме того, выявленное отдаленное родство обследованных пациентов с этой формой постлингвальной глухоты/тугоухости, проживающих в двух селах Эвено-Бытантайского района РС(Я), позволяет предположить роль эффекта основателя в локальной распространенности этой патологии слуховой функции.

Мы надеемся, что результаты, полученные в ходе данной работы, позволят нам в дальнейшем не только выявить молекулярно-генетическую причину возникновения постлингвальной формы глухоты в обследованных семьях, но и раскрыть механизмы ее накопления в Эвено-Бытантайском районе Якутии.

Благодарности

Выражаем искреннюю признательность всему медицинскому персоналу поликлиники ГБУ РС(Я) Эвено-Бытантайской ЦРБ и главному терапевту МЗ РС(Я) Н.И. Эверстовой за участие и помощь в работе экспедиции. Работа выполнена в рамках НИР ЯНЦ КМП «Изучение генетической структуры и груза наследственной патологии популяций Республики Саха (Якутия)», государственного задания Министерства образования и науки РФ №6.1766.2017 ПЧ, проекта СВФУ им. М.К. Аммосова «Генетические особенности населения Якутии: структура генофонда, адаптация к холоду, психогенетические характеристики, распространенность некоторых наследственных и инфекционных заболеваний», а также при финансовой поддержке грантов РФФИ (17-29-06-016_офи_м, 18-015-00212_А, 18-013-00738_А, 18-54-16004_НЦНИЛ_а, 18-05-600035_Арктика) и программы развития биоресурсных коллекций ФАНО России «УНУ Геном Якутии» ЯНЦ КМП (БРК: 0556-2017-0003).

Литература

1. Анализ спектра и частоты *GJB2*-мутаций у пациентов с врожденными нарушениями слуха в Республике Саха (Якутия) / В.Г. Пшенникова, Н.А. Барашков, Ф.М. Терютин [и др.] // Мед. генетика – 2015. – Т.14, №6 (156). – С.10-23.

GJB2 mutation spectrum in patients with congenital hearing loss in Yakutia / V.G. Pshennikova, N.A. Barashkov, F.M. Teryutin [et al.] // Russ. J. Med. Genetics. – 2015. – V. 6(156). – P. 10-23).

2. Гинтер Е.К. Медицинская генетика / Е.К. Гинтер. – М.: Медицина, 2003. – С. 448.

Ginter E.K. Medical genetics / E.K. Ginter // Publishing: Medicine, 2003. – P.448.

3. Карпова Г.А. Основы сурдопедагогики: учеб. пособие для студентов пед. вузов / Г.А. Карпова. – Екатеринбург: Издатель Калинина Г.П., 2008. – С. 354. – ISBN 978-5-901487-46-4.

Karpova G.A. Fundamentals of audiopedagogy: textbook for stud. of higher ped. institutions / G.A. Karpova // Ekaterinburg: Publisher Kalinina G.P, 2008. – P. 354. – ISBN 978-5-901487-46-4).

4. Пшенникова В.Г. Мутации генов *GJB2 (Cx26), GJB6 (Cx30) и GJB3 (Cx31)* у пациентов с врожденными нарушениями слуха в Якутии: автореф. дисс. … канд. биол. наук: 11.01.17 / Пшенникова Вера Геннадиевна. – Уфа, 2017. – 24 с.

Pshennikova V.G. Mutations of the *GJB2 (Cx26), GJB6 (Cx30) and GJB3 (C31)* genes in patients with congenital hearing impairment in Yakutia: author's abstract. diss. ... cand. biol. sciences: 11.01.17 / Pshennikova Vera Gennadievna. – Ufa, 2017. – P. 24.).

5. Chan D.K. GJB2-associated hearing loss: systematic review of worldwide prevalence, genotype, and auditory phenotype / D.K. Chan, K.W. Chang // Laryngoscope. – 2014. – Vol. 124(2). – P. 34-53. doi: 10.1002/lary.24332.

6. Fisher R.A. Ehe effect of methods of ascertainment upon the estimation of frequencies / R.A. Fisher // Ann. Eugen.– 1934. – Vol. 6. – P. 13. https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.1934.tb02105.x.

7. Morton N.E. Genetic tests under incomplete ascertainment / N.E. Morton // Am J Hum Genet. – 1959. – V. 11(1). – P. 1-16.

8. Smith C.A. A note on the effects of method of ascertainment on segregation ratios / C.A. Smith // Ann Hum Genet. – 1959. – V. 23. – P. 311-323. PMID: 13831900 1959.

9. Spectrum and Frequency of the *GJB2* Gene Pathogenic Variants in a Large Cohort of Patients with Hearing Impairment Living in a Subarctic Region of Russia (the Sakha Republic) / N.A. Barashkov, V.G. Pshennikova, O.L. Posukh [et al.] // PLoS One – 2016. – Vol. 11(5):e0156300. doi: 10.1371/journal.pone.0156300.

10. Van Camp G. Hereditary Hearing Loss / G. Van Camp, R.J.H. Smith // Home-page: URL: http://hereditaryhearingloss.org, 2018.

11. Vogel F. Human Genetics: Pro-blems and Approaches / F. Vogel, A.G. Motulsky // Springer; 1st ed. – 1979. Corr. 2nd printing edition (June 17, 1982) – P. 700. ISBN-10: 3540094598.