

Consensus statement of the Russian national atherosclerosis society (rnas) familial hypercholesterolemia in Russia: outstanding issues in diagnosis and management / Karpov Yu.A., Kukharchuk V.V., Boytsov S.A. [et al.] // *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2015;2(19):5-16.

2. Кросс-секционное исследование по оценке распространенности семейной гиперхолестеринемии в отдельных регионах Российской Федерации: актуальность, дизайн исследования и исходные характеристики участников / А.Н. Мешков, А.И. Ершова, С.А. Шальнова [и др.] // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020.16(1):24-32.

Cross-sectional study to estimate the prevalence of familial hypercholesterolemia in selected regions of the Russian Federation: relevance, design of the study and initial characteristics of the participants / Meshkov A.N., Ershova A.I., Shalnova S.A. [et al.] // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020.16(1):24-32. DOI 10.20996/1819-6446-2020-02-17.

3. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиплипидемической терапии (РЕНЕССАНС) / М.В. Ежов, С.А. Близняк, Н.А. Тмоян [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(5):7-13.

Register Of Patients With Familial Hypercholesterolemia And Patients Of Very High Cardiovascular Risk With Lipid-Lowering Therapy

Underperformance (Renessans) / Yezhov M.V., Bliznyuk S.A., Tmoyan N.A. [et al.] // *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(5):7-13. DOI 10.15829/1560-4071-2019-5-7-13

4. Рожкова Т.А. Выявление пациентов с семейной гиперхолестеринемией в амбулаторной практике / Т.А. Рожкова, М.Ю. Зубарева // *Евразийский кардиологический журнал*. 2016, №3:74-75.

Rozhkova T. A. Identification of patients with familial hypercholesterolemia in outpatient practice / T. A. Rozhkova, M. Yu. Zubareva // *Eurasian Journal of Cardiology*. 2016, No.3:74-75.

5. Сердечно-сосудистые осложнения и эффективность гиплипидемической терапии у пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска: три года наблюдения регистра РЕНЕССАНС / У.В. Чубыкина, М.В. Ежов, Д.В. Дупляков [и др.] // *Кардиологический вестник*. 2020.3(15): 27-36.

Cardiovascular events and effectiveness of hypolipidemic therapy in patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk: 3-year follow-up of the renaissance registry / Chubykina U.V., Ezhov M.V., Duplyakov D.V. [et al.] // *Russian Cardiology Bulletin*. 2020,3(15): 27-36. DOI 10.36396/MS.2020.16.3.004.

6. Эпидемиология и особенности диагностики семейной гиперхолестеринемии в российской популяции / А.А. Хрипунова, О.И. Боева, А.Р. Джанибекова [и др.] // *Тера-*

пия. 2020. 5(39):147-156. *Epidemiology And Diagnostics Of Familial Hypercholesterolemia In The Russian Population* / Khripunova A.A., Boeva O.I., Dzhanibekova A.R. [et al.] // *Therapy*. 2020. 5(39):147-156. DOI 10.18565/therapy.2020.5.147-156.

7. Marta Futema. Genetic testing for familial hypercholesterolemia—past, present and future / Marta Futema, Alison Taylor-Beadling, Maggie Williams, Steve E. Humphries, *Journal of lipid research*. 2021; 62:100139: [https://www.jlr.org/article/S0022-2275\(21\)00121-8/fulltext](https://www.jlr.org/article/S0022-2275(21)00121-8/fulltext)

8. Nordestgaard B.G. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society / Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E. [et al.] // *Eur Heart J*. 2017; 34(45): 3478-90a. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz273

9. Mach F. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk / Mach F, Baigent C, Catapano AL [et al.] // *ESC Scientific Document Group*. *Eur Heart J*. 2020; 41(1): 111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455. [https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(19\)31459-5/fulltext](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(19)31459-5/fulltext)

10. О долгосрочном плане NHS URL: <https://www.longtermplan.nhs.uk/> On the long-term plan NHS URL: <https://www.longtermplan.nhs.uk/> (reference date: 30.07.2022).

Ф.М. Терютин, В.Г. Пшенникова, Г.П. Романов, А.В. Соловьев, Л.А. Кларов, Н.А. Лебедева, Н.А. Барашков АНАЛИЗ ПОРОГОВ СЛУХА У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ СЛУХА, СВЯЗАННЫМИ С МУТАЦИЯМИ ГЕНА *GJB2* (Cx26) В БУРЯТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.10

УДК 575.224.29; 616.28-008

Нами в Республике Бурятия проведен анализ состояния слуха у 26 пациентов с нарушением слуха, у которых были выявлены бинальные мутации гена *GJB2* (Cx26). Генотип-фенотипические сопоставления показали, что при всех 7 *GJB2*-генотипах: с.[35delG];[35delG]; с.[-23+1G>A];[35delG]; с.[-23+1G>A];[-23+1G>A]; с.[-23+1G>A];[516G>C]; с.[-23+1G>A];[327_328delGGinsA]; с.[35delC];[299_300delAT]; с.[235delC];[235delC] выявляются врожденная (выявленная до 1 года), симметричная, сенсоневральная формы потери слуха, переменные по тяжести как между различными *GJB2*-генотипами, так и внутри одного *GJB2*-генотипа. На основе медианных порогов слышимости в РДЧ_{0,5,1,0,2,0,4,0,8} были выделены три фенотипа - «мягкий», «средний» и «тяжелый». В результате генотип-фенотипического сопоставления *GJB2*-генотипы с.[-23+1G>A];[-23+1G>A]; с.[-23+1G>A];[516G>C] были отнесены к генотипам со «средней» (медиана 66.875 дБ и 64.375 дБ соответственно), а остальные - с.[35delG];[35delG]; с.[-23+1G>A];[35delG]; с.[-23+1G>A];[327_328delGGinsA]; с.[35delC];[299_300delAT]; с.[235delC];[235delC] - к генотипам с «тяжелой» формой фенотипического эффекта. Генотипов с «мягким» фенотипическим эффектом не выявлено. При этом пороги слышимости у *GJB2*-генотипов со «средней» формой фенотипического эффекта были достоверно лучше, чем в референсной группе с *GJB2*-генотипом с.[35delG];[35delG].

Ключевые слова: глухота, ген *GJB2*, генотип-фенотипический анализ, степень потери слуха, Республика Бурятия

ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»: **ТЕРЮТИН Федор Михайлович** – к.м.н., с.н.с., rest26@mail.ru, **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н., в.н.с., **РОМАНОВ Георгий Прокопьевич** – м.н.с., лаб., **СОЛОВЬЕВ Айсен Васильевич** – к.б.н., н.с., **КЛАРОВ Леонид Александрович** – м.н.с., **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., **ЛЕБЕДЕВА Наталья Афанасьевна** – к.м.н., доцент ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральн. ун-т им. М.К. Аммосова».

In this work, the hearing analysis of 26 patients with hearing impairment, who had biallelic mutations of the *GJB2* gene (Sh26) was carried out in the Republic of Buryatia. Genotype-phenotypic comparisons showed that for all 7 *GJB2* genotypes: с.[35delG];[35delG]; с.[-23+1G>A];[35delG]; с.[-23+1G>A];[-23+1G>A]; с.[-23+1G>A];[516G>C]; с.[-23+1G>A];[327_328delGGinsA]; с.[35delC];[299_300delAT]; с.[235delC];[235delC] congenital (detected before one year – 76.0%), symmetrical (84.6%), sensorineural (100.0%) form of hearing loss are detected, variable in severity both between different *GJB2* genotypes and within the same *GJB2* genotype (grade III in 9.6%, grade IV in 17.3%, deafness in 73.1%). Based on the median hearing thresholds PTA_{0,5,1,0,2,0,4,0,8} kHz, three phenotypes were identified - "mild phenotype", "medium phenotype" and "severe phenotype". We conducted a genotype-phenotypic comparison, as a result of which *GJB2*-genotypes с.[-23+1G>A];[-23+1G>A] and с.[-23+1G>A];[516G>C] were assigned to genotypes with "average" (median 66.875 dB and 64.375 dB, respectively), and the remaining *GJB2*-genotypes: с.[35delG];[35delG]; с.[-23+1G>A];[35delG]; с.[-23+1G>A];[327_328delGGinsA]; с.[35delC];[299_300delAT]; с.[235delC];[235delC] - to genotypes with a "severe" form of the

phenotypic effect. No genotypes with a "mild" phenotypic effect have been identified. At the same time, the hearing thresholds for *GJB2* genotypes with the "average" form of the phenotypic effect (c.[23+1G>A(;-23+1G>A)] and c.[23+1G>A(;-516G>C)] were significantly better ($p=0.02268$) than in the reference group with *GJB2* genotype c.[35delG];[35delG].

Keywords: deafness, *GJB2* gene, genotype-phenotypic analysis, degree of hearing loss, Republic of Buryatia.

Введение. Известно, что до 50% случаев врожденной глухоты имеют наследственную этиологию [10]. При этом генетические причины чрезвычайно разнообразны, но доля мутаций в гене *GJB2* (13q11-q12), кодирующем белок межклеточных щелевых контактов - коннексин 26 (26 кДа) [8], существенна и в среднем составляет около 17,3% [5]. С пониманием этиологии и патогенеза аутосомно-рецессивной глухоты 1A типа стали актуальны исследования, направленные на генотип-фенотипические сопоставления нарушений слуха у пациентов в зависимости от характера мутационных повреждений в гене *GJB2*. При этом из всех известных мутаций гена *GJB2* генотип-фенотипические исследования в основном касались наиболее частой для Европы мутации c.35delG в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии с другими более редкими патогенными вариантами гена *GJB2*, а также распространенных в Азии мутаций c.235delC и p.Val37Ile [3, 6, 9, 15]. В этих исследованиях были выявлены *GJB2*-генотипы, при которых отмечался сравнительно «мягкий» фенотип. Так, потеря слуха у пациентов с генотипами: p.[Val37Ile];[Val37Ile] (медиана РДЧ 27дБ), p.[Met34Thr];[Met34Thr] (медиана РДЧ 30дБ) и p.[Met34Thr];[Val37Ile] (медиана РДЧ 23дБ) была достоверно меньше, чем у пациентов с более «тяжелыми» генотипами – c.[35delG];[35delG] (медиана РДЧ 102дБ), c.[35delG];[del(GJB6-D13S1830)] (медиана РДЧ 108дБ) ($p<.0001$) и c.[235delC];[235delC] (медиана РДЧ 100.68дБ) [6, 15]. В целом авторы пришли к выводу, что так называемые транскейтинг-мутации (делеции, нонсенс-мутации) приводят к большей потере слуха, чем нетранскейтинг-мутации (миссенс-мутации) [9]. Генотип-фенотипические сопоставления также были проведены в отношении гомозиготного *GJB2*-генотипа c.[23+1G>A];[23+1G>A] среди глухих пациентов в Якутии [1].

В 2021 г. были проведены исследования, направленные на диагностику наследственной несиндромальной потери слуха в Республике Бурятия (Восточная Сибирь). С помощью прямого секвенирования были определены спектр и частота мутаций гена *GJB2* у 165 индивидов с нарушениями слуха. В

исследованной выборке было обнаружено 13 известных аллельных вариантов гена *GJB2* (с.-254C>T, с.-49G>A, с.-23+1G>A, с.35delG, с.79G>A, с.101T>C, с.109G>A, с.235delC, с.299_300delAT, с.327_328delinsA, с.341A>G, с.457G>A и с.516G>C). В целом вклад биаллельных мутаций гена *GJB2* в этиологию потери слуха в общей выборке пациентов в Бурятии составил 15,8% (26/165). [2]. Следуя общим тенденциям генотип-фенотипических сопоставлений, целью настоящего исследования мы определили анализ порогов слуха у индивидов с биаллельными мутациями гена *GJB2* в Бурятии.

Материал и методы исследования. Материалом для научно-исследовательской работы стали 165 инвалидов по слуху в Республике Бурятия.

Предусмотренные рамками работы обследования у врача сурдолога-оториноларинголога проводились с информированного добровольного согласия участников или их родителей. Данная научно-исследовательская работа одобрена локальным комитетом по биоэтике при ФГБНУ «ЯНЦ КМП» (г. Якутск, протокол №16 от 16 апреля 2009 г.).

Были проведены осмотр лор-органов, аудиометрия, забор крови из локтевой вены для молекулярно-генетического анализа.

Пороговая тональная аудиометрия выполнена при помощи тимпанометра-аудиометра «AA222» («Interacoustics», Дания) 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.

Образцы ($n=165$) геномной ДНК были экстрагированы из лейкоцитов. Амплификацию фрагментов гена *GJB2*, включающих экзоны 1 и 2 гена *GJB2* с фланкирующими областями, проводили с помощью ПЦР на термощипере MJ Mini («Bio-Rad»), с использованием последовательности праймеров, описанных ранее [7, 11, 13]. Определение первичной нуклеотидной последовательности осуществляли на капиллярном секвенаторе ABI Prism 3130XL Genetic Analyser («Applied Biosystems», USA) (ЦКП «Геномика», Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г.

Новосибирск). Определение вариантов последовательности производилось сопоставлением с референсными последовательностями гена *GJB2* M86849.2 и U43932.1 («GenBank») при помощи программы Chromas.

Из 165 обследованных глухих пациентов с нарушениями слуха у 26 чел. были обнаружены биаллельные мутации гена *GJB2* в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии. Среди них было выявлено 7 различных патологических *GJB2*-генотипов: c.[35delG];[35delG] (всего 16 индивидов, русские, из которых 9 мужчин, 7 женщин в возрасте от 32 до 76 лет, средний возраст 55 лет $\pm$ 12,25), c.[23+1G>A];[35delG] (всего 5 индивидов, русские, из которых 2 мужчин, 3 женщины в возрасте от 19 до 59 лет, средний возраст 47 лет $\pm$ 17,33), c.[23+1G>A];[23+1G>A] (1 бурятка, 58 лет), c.[23+1G>A];[516G>C] (1 бурятка, 46 лет), c.[23+1G>A];[327_328delGGinsA] (1 бурят, 47 лет), c.[35delC];[299_300delAT] (1 русская, 65 лет), c.[235delC];[235delC] (1 бурятка, 39 лет). Этническую принадлежность выясняли с помощью анкеты-опросника (до третьего поколения включительно). Для сравнения порогов слуха в качестве референсной группы были выбраны индивиды с *GJB2*-генотипом c.[35delG];[35delG] как самым многочисленным ($n=16$) и хорошо изученным.

Аудиологический анализ. Аудиограммы, имеющие обрыв, были нормализованы путем внесения максимальных показателей (120,0 дБ) в местах отсутствия ответа пациента согласно рекомендациям международного бюро аудиофониологов (www.biap.org.). Тип потери слуха считали кондуктивным – при повышении порогов воздушной проводимости на аудиограммах, сенсоневральным – при повышении порогов костной и воздушной проводимости на аудиограммах, смешанным – при повышении порогов костной и воздушной проводимости с интервалом, превышающим в сумме 20,0 дБ в РДЧ_{0,5,1,0,2,0,4,0 кГц}. Потерю слуха считали асимметричной при межшумной разнице порогов слышимости в РДЧ_{0,5,1,0,2,0,4,0 кГц} более 15,0 дБ. Степень потери слуха оценивали по среднему порогу слышимости в РДЧ_{0,5,1,0,2,0,4,0 кГц} по классификации, принятой ВОЗ: I сте-

пень – 26,0-40,0 дБ, II – 41,0-55,0 дБ, III – 56,0-70,0 дБ, IV степень – 71,0-90,0 дБ, глухота – >91,0 дБ. Фенотипы с I-II степенью потери слуха мы отнесли к «мягкой», с III-IV степенью потери слуха – к «средней», и глухотой – к «тяжелой» форме фенотипа. Для детального аудиологического анализа использовано не количество людей, а количество ушей (26 пациентов = 52 уха), т.к. функциональные способности парных органов у человека могут быть разными и патологический эффект генотипа может быть выражен по-разному.

Статистический анализ. При статистической обработке использовано программное обеспечение StatPlus (2021 «AnalystSoft Inc.»). Медианные пороги слуха шести *GJB2*-генотипов были сравнены попарно с референсной группой генотипа с.[35delG];[35delG] по U-критерию Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В настоящей работе из 165 участников с нарушением слуха нами были отобраны аудиологические данные 26 индивидов с биаллельными мутациями гена *GJB2* (Cx26) в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии. Среди выявленных 26 пациентов обнаружено семь различных *GJB2*-генотипов: с.[35delG];[35delG], с.[-23+1G>A];[35delG], с.[235delC];[235delC],

[235delC];[299_300delAT], с.[-23+1G>A];[-23+1G>A], с.[-23+1G>A];[516G>C], с.[-23+1G>A];[327_328delGGinsA], с.[35delC];[299_300delAT].

Сроки выявления нарушения слуха у индивидов с биаллельными мутациями гена *GJB2*. Предполагая, что тяжелая потеря слуха после рождения будет опознана раньше, чем при менее выраженной потере слуха, мы провели опрос о возрасте установления диагноза тугоухости. Этот критерий может помочь выявить вариативность фенотипа при различных *GJB2*-генотипах и даже внутри одного *GJB2*-генотипа. В результате выявлено, что у подавляющего большинства *GJB2*-позитивных пациентов было преимущественно раннее выявление потери слуха (до 1 года жизни включительно) – 76,0% (ДИ 57,7%-88,9%), позднее выявление (после 1 года) было зарегистрировано у 23,0% (ДИ 11,0%-42,3%) ($p < 0,05$) (табл. 1).

При генотипах с.[-23+1G>A];[35delG], с.[-23+1G>A];[-23+1G>A], с.[-23+1G>A];[516G>C], с.[-23+1G>A];[327_328delGGinsA], с.[35delC];[299_300delAT] ($n=5$) тугоухость была выявлена до 1 года. Позднее выявление нарушений слуха (в 6 лет) было зарегистрировано в 1 случае при генотипе с.[235delC];[235delC]. Наиболее вариативным по срокам выявления нарушений слуха оказал-

ся наиболее многочисленный генотип с.[35delG];[35delG] ($n=16$). Так, у 11 пациентов с данным генотипом тугоухость была выявлена до 1 года, у 5 пациентов – в 2 и 3 года, и в одном случае в 6 лет. Интересно отметить, что при генотипе с.[-23+1G>A];[35delG] достоверно чаще регистрировалось раннее (до 1 года 100,0%, ДИ 54,1-99,6%), чем позднее выявление тугоухости (0%, ДИ 0,43-45,9%) (табл. 1). Исходя из того, что все пациенты с биаллельными мутациями гена *GJB2* были рождены до введения аудиологического скрининга новорожденных и детей первого года жизни, можно предположить, что большинство наблюдаемых *GJB2*-генотипов приводят к преимущественно тяжелой и, соответственно, рано выявляемой потере слуха.

Данные аудиометрии у индивидов с патологическим *GJB2*-генотипом. Результаты тональной пороговой аудиометрии показали, что при всех выявленных *GJB2*-генотипах (100%) регистрируется сенсоневральный тип потери слуха ($n=26$ индивидов, 52 уха). При этом у большинства в выборке ($n=22$; 84,6%) потеря слуха была симметрична. Исключение составили четыре индивида с разными *GJB2*-генотипами (15,4%), у которых при отсутствии видимой отолгической проблемы были зафиксированы ассиметричные пороги слуха. У данных пациентов ме-

Таблица 1

Сроки выявления нарушения слуха среди *GJB2*-позитивных пациентов

<i>GJB2</i> -генотип	Кол-во пациентов	Возраст выявления нарушения слуха	Кол-во пациентов	Раннее выявление, до 1 года, % (ДИ)	Позднее выявление, после 1 года, % (ДИ)
с.[35delG];[35delG]	16	до 1 года	11	11 68,7 (44,0-85,8)	5 31,3 (14,2-56,0)
		в 2 года	1		
		в 3 года	3		
		в 6 лет	1		
с.[-23+1G>A];[35delG]	5	до 1 года	5	5 100 (54,1-99,6)	0 0 (0,43-45,9)
с.[-23+1G>A];[-23+1G>A]	1	до 1 года	1	1 100 (58,0-98,7)	0 0 (0,13-84,2)
с.[-23+1G>A];[516G>C]	1	до 1 года	1	1 100 (58,0-98,7)	0 0 (0,13-84,2)
с.[-23+1G>A];[327_328delGGinsA]	1	до 1 года	1	1 100 (58,0-98,7)	0 0 (0,13-84,2)
с.[35delC];[299_300delAT]	1	до 1 года	1	1 100 (58,0-98,7)	0 0 (0,13-84,2)
с.[235delC];[235delC]	1	в 6 лет	1	0 0 (0,13-84,2)	1 100 (58,0-98,7)
Всего 7 <i>GJB2</i> -генотипов	Всего 26 пациентов (ДИ)			20 76 (57,7- 88,9)	6 23 (11,0-42,3)

Примечание. n - количество пациентов, ДИ - доверительные интервалы ($p < 0,05$). Статистически достоверные отличия выделены жирным шрифтом.

Таблица 2

Тяжесть потери слуха и форма фенотипа при различных *GJB2*-генотипах

<i>GJB2</i> -генотип	Степень потери слуха	Медиана порогов слышимости в РДЧ _{0,5,1,0,2,0,4,0 кГц} , дБ	U-критерий Манна-Уитни <i>p</i>	Форма фенотипа
c.[35delG];[35delG] (n=16, 32 уха)	IV (n=5) Глухота (n=27)	115,0	Референсная группа	Тяжелая
c.[-23+1G>A];[35delG] (n=5, 10 ушей)	IV (n=3) Глухота (n=7)	106,25	0,23097	Тяжелая
c.[-23+1G>A];[327_328delGGinsA] (n=1, 2 уха)	IV (n=1) Глухота (n=1)	96,875	0,23320	Тяжелая
c.[35delC];[299_300delAT] (n=1, 2 уха)	III (n=1) Глухота (n=1)	92,5	0,24774	Тяжелая
c.[235delC];[235delC] (n=1, 2 уха)	Глухота (n=2)	117,5	0,24372	Тяжелая
c.[-23+1G>A];[-23+1G>A] (n=1, 2 уха)	III (n=2)	66,875	0,02268	Средняя
c.[-23+1G>A];[516G>C] (n=1, 2 уха)	III (n=2)	64,375	0,02268	Средняя

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия ($p < 0.05$).

жушная разница порогов слышимости колебалась от 36,6 дБ при генотипе c.[35delG];[35delG], 20,0 дБ при генотипе c.[-23+1G>A];[35delG], 31,5 дБ при генотипе c.[-23+1G>A];[327_328delGGinsA], до 45,0 дБ при генотипе c.[35delC];[299_300delAT]. В целом по выборке *GJB2*-позитивных пациентов потеря слуха варьировала от III степени до глухоты: сенсоневральная тугоухость III степени у 9,6% (n=5 ушей), сенсоневральная тугоухость IV степени у 17,3% (n=9 ушей), сенсоневральная глухота у 73,1% (n=38 ушей).

Для генотип-фенотипического сравнения между выявленными *GJB2*-генотипами референсным был выбран генотип c.[35delG];[35delG] как наиболее хорошо изученный в мире и наиболее частый в нашей выборке. В референсной группе пациентов медиана порога слышимости в РДЧ_{0,5,1,0,2,0,4,0 кГц} находилась на уровне 115,0 дБ. Проведенное сравнение медианных порогов слышимости в РДЧ_{0,5,1,0,2,0,4,0 кГц} референсной группы с другими выявленными *GJB2*-генотипами продемонстрировало сопоставимые пороги слышимости при *GJB2*-генотипах: c.[-23+1G>A];[35delG] (медиана 106,25 дБ), c.[-23+1G>A];[327_328delGGinsA] (медиана 96,875 дБ), c.[35delC];[299_300delAT] (медиана 92,5 дБ) и c.[235delC];[235delC] (медиана 117,5 дБ) ($p > 0.05$). Медиана порогов слуха референсного и данных четырех *GJB2*-генотипов соответствовала потере слуха в степени глухота. В связи с этим данные генотипы c.[-23+1G>A];[35delG], c.[-23+1G>A];[327_328delGGinsA], c.[35delC];[299_300delAT], c.[235delC];[235delC], включая рефе-

ренсный c.[35delG];[35delG], были отнесены к генотипам с тяжелым фенотипическим эффектом (табл. 2).

Достоверно лучшие пороги слышимости по сравнению с референсным генотипом продемонстрировали два *GJB2*-генотипа: c.[-23+1G>A];[-23+1G>A] (медиана 66,875 дБ) и c.[-23+1G>A];[516G>C] (медиана 64,375 дБ) ($p = 0,02268$) (табл. 2). Медианные пороги слуха данных двух *GJB2*-генотипов соответствовали III степени потери слуха. В результате мы отнесли эти два *GJB2*-генотипа c.[-23+1G>A];[-23+1G>A] и c.[-23+1G>A];[516G>C] к генотипам со «средней» формой фенотипического эффекта. В соответствии с полученными данными генотипов с «мягким» фенотипическим эффектом, соответствующих I-II степени потери слуха не выявлено.

Ранее было показано, что для пациентов с генотипом c.[35delG];[35delG] медиана в РДЧ_{0,5,1,0,2,0,4,0 кГц} была равна 102 дБ [9]. Вероятно, наблюдаемая разница (~ в 13 дБ) в глубине потери слуха нашего исследования с исследованием Snoeckx et al. [9] обусловлена разницей учитываемых частот. В исследованиях Snoeckx et al. [9] диапазон частот был ограничен тремя измеряемыми частотами (РДЧ_{0,5,1,0,2,0,4,0 кГц}), в то время как в нашем исследовании замеры были проведены по четырём частотам (РДЧ_{0,5,1,0,2,0,4,0 кГц}). Кроме того, в этом многоцентровом исследовании было показано, что при мутации c.-23+1G>A в компаунде с мутацией c.35delG [9] регистрируется значительно более «мягкий» фенотип. В настоящей работе показано, что мутация c.-23+1G>A в гомозиготном состоянии (медиана 66,875 дБ) и в компаунд-ге-

терозиготном состоянии с мутацией c.516G>C (медиана 64,375 дБ) также имеет достоверно ($p = 0,02268$) меньшую потерю слуха (средний по тяжести фенотип) по сравнению с фенотипически более «тяжелым» референсным генотипом c.[35delG];[35delG] (медиана 115,0 дБ) (табл. 2). Однако следует отметить, что ранее на более масштабной выборке пациентов с генотипом c.[-23+1G>A];[-23+1G>A], при медиане в 85,41 дБ (что соответствует IV степени потери слуха) была показана широкая индивидуальная вариабельность порогов слышимости, варьирующая от легкой степени потери слуха до глухоты [1].

Выводы

Таким образом, анализ состояния слуха у индивидов с мутациями гена *GJB2* (Cx26) в Бурятии выявил следующее:

1. Все 7 наблюдаемых *GJB2*-генотипов: c.[35delG];[35delG]; c.[-23+1G>A];[35delG]; c.[-23+1G>A];[-23+1G>A]; c.[-23+1G>A];[516G>C]; c.[-23+1G>A];[327_328delGGinsA]; c.[35delC];[299_300delAT]; c.[235delC];[235delC] характеризуются врожденной (выявленной до 1 года – 76,0%), симметричной (84,6%), сенсоневральной (100%) потерей слуха, вариабельной по тяжести как между различными *GJB2*-генотипами, так и внутри одного *GJB2*-генотипа (III степень у 9,6%, IV у 17,3, глухота у 73,1%).

2. На основе медианных порогов слышимости в РДЧ_{0,5,1,0,2,0,4,0 кГц} два *GJB2*-генотипа c.[-23+1G>A];[-23+1G>A] и c.[-23+1G>A];[516G>C] были отнесены к генотипам со

«средней» формой (медиана 66,875 дБ и 64,375 дБ соответственно), а остальные 5 генотипов с.[35delG]; [35delG]; с.[-23+1G>A];[35delG]; с.[-23+1G>A];[327_328delGGin-sA]; с.[35delC];[299_300delAT]; с.[235delC];[235delC] – к генотипам с «тяжелой» формой фенотипического эффекта.

3. Медианные пороги слышимости в РДЧ_{0,5,1,0,2,0,4,0кГц} у *GJB2*-генотипов со «средней» формой фенотипического эффекта (с.[-23+1G>A];[-23+1G>A] и с.[-23+1G>A];[516G>C]) были достоверно лучше ($p=0,02268$), чем в референсной группе с *GJB2*-генотипом с.[35delG];[35delG].

Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ (№20-015-00328_А).

Литература

1. Аудиологический анализ у пациентов с потерей слуха, гомозиготных по мутации с.-23+1G>A гена *GJB2* в Якутии / Ф.М. Терютин, Н.А. Барашков, Н.Л. Кунельская [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2016. – Т. 81. – № 1. – С. 19–24. doi:10.17116/otorino201681119-24
2. Audiological analysis in patients with hearing loss homozygous for the c.-23+1G>A mutation of the *GJB2* gene in Yakutia / F.M. Teryutin, N.A. Barashkov, N.L. Kunelskaya [and others] // Bulletin of Otorhinolaryngology. – 2016. – Т. 81. – No. 1. – P. 19–24. doi:10.17116/otorino201681119-24
3. Спектр и частота мутаций гена *GJB2*

(Cx26) у пациентов с нарушениями слуха в Республике Бурятия / В.Г. Пшенникова, А.М. Чердонова, Ф.М. Терютин [и др.] // Медицинская генетика. – 2021;20(7):26–36. https://doi.org/10.25557/2073-7998.2021.07.26-36

Spectrum and frequency of mutations in the *GJB2* (Cx26) gene in patients with hearing impairment in the Republic of Buryatia / V.G. Pshennikova, A.M. Cherdonova, F.M. Teryutin [et al.] // Medical genetics. – 2021;20(7):26–36. https://doi.org/10.25557/2073-7998.2021.07.26-36

3. A genotype-phenotype correlation for *GJB2* (connexin 26) deafness. / K. Cryns, E. Orzan, A. Murgia [et al.] // Journal of Medical Genetics. – 2004 4;41(3):147–154. doi: 10.1136/jmg.2003.013896.

4. Autosomal recessive deafness 1A (DFNB1A) in Yakut population isolate in Eastern Siberia: extensive accumulation of the splice site mutation IVS1+1G>A in *GJB2* gene as a result of founder effect / N.A. Barashkov, L.U. Dzhemileva, S.A. Fedorova [et al.] // Journal of Human Genetics. – 2011;56(9):631–639. doi: 10.1038/jhg.2011.72.

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; 124(2): E34–53. doi: 10.1002/lary.24332.

6. Clinical features of patients with *GJB2* (connexin 26) mutations: severity of hearing loss is correlated with genotypes and protein expression patterns. / T. Oguchi, A. Ohtsuka, S. Hashimoto [et al.] // J Hum Genet. – 2005;50(2):76–83. doi: 10.1007/s10038-004-0223-7.

7. Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness. / D.P. Kelsell, J. Dunlop, H.P. Stevens [et al.] // Nature. 1997;387(6628):80–83. doi: 10.1038/387080a0.

8. Gap junctions in the rat cochlea: immunohistochemical and ultrastructural analysis

/ T. Kikuchi, R. Kimura, D. Paul. [et al.] // Anatomy and Embryology. 1995. № 2 (191). doi: 10.3109/00016489409126097.

9. *GJB2* Mutations and Degree of Hearing Loss: A Multicenter Study / R.L. Snoeckx, P.L.M. Huygen, D. Feldmann [et al.] // Am J Hum Genet. – 2005 Dec; 77(6): 945–957. Published online 2005 Oct 19. doi: 10.1086/497996

10. Morton P.C. Newborn Hearing Screening – A Silent Revolution / P.C. Morton, W.E. Nance // New England Journal of Medicine. – 2006. № 20 (354). P. 2151–2164. doi: 10.1056/NEJMr050700.

11. Novel mutations in the connexin 26 gene (*GJB2*) that cause autosomal recessive (DFNB1) hearing loss. / P.M. Kelley, D.J. Harris, B.C. Comer [et al.] // The American Journal of Human Genetics. – 1998;62(4):792–799. doi: 10.1086/301807.

12. Phenotypic variability of patients homozygous for the *GJB2* mutation 35delG cannot be explained by the influence of one major modifier gene / N. Hilgert, M.J. Huentelman, A.Q. Thorburn [et al.] // European Journal of Human Genetics. – 2008;17(4):517–524. doi:10.1038/ejhg.2008.201.

13. Sirmaci A. The c.IVS1+1G>A mutation in the *GJB2* gene is prevalent and large deletions involving the *GJB6* gene are not present in the Turkish population. / A. Sirmaci, D. Akcayoz-Duman, M. Tekin // Journal of Genetics. – 2006;85(3):213–216. doi: 10.1007/bf02935334.

14. Spectrum of *GJB2* mutations causing deafness in the British Bangladeshi population. / Y. Bajaj, T. Sirimanna, D.M. Albert [et al.] // Clinical Otolaryngology. – 2008;33(4):313–318. doi: 10.1111/j.1749-4486.2008.01754.x.

15. Tsukada K. Deafness Gene Study Consortium. A large cohort study of *GJB2* mutation in Japanese hearing loss patients. / K. Tsukada, S. Nishio, S. Usami // Clinical Genetics. – 2010;78(5):464–470. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01407.x.

ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ. ПРОФИЛАКТИКА

Н.И. Павлова, А.А. Бочуров, А.В. Крылов, В.А. Алексеев

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *HTR2A* И *5-HTT* С КУРЕНИЕМ У ЯКУТОВ

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.11

УДК: 575.176

Целью нашего исследования являлось определить, связаны ли полиморфизмы rs6311 гена *HTR2A* и полиморфизмы 5HTTLPR и rs25531 гена *5-HTT* с курением в популяции якутов. Результаты исследования связи полиморфизма rs6311 гена *HTR2A* с курением показали, что в группе курящих аллель A встречался несколько чаще, чем в группе некурящих. Анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма 5-HTTLPR гена *5-HTT* показал преобладание короткой аллели S и генотипа SS в обеих выборках. У курящих наблюдалась достоверно более высокая частота встречаемости аллеля риска L по сравнению с некурящими. При анализе объединенных в группы полиморфизмов 5-HTTLPR и rs25531 было установлено, что в выборке курящих частота аллеля L' была в четыре раза выше, чем в выборке некурящих. Анализ распределения сочетаний генотипов обоих исследованных генов выявил преобладание людей с сочетанием генотипов GG гена *HTR2A* и S'S' гена *5-HTT*, которое показало протективное действие к курению. Достоверную связь с курением показало сочетание гетерозиготных генотипов AG гена *HTR2A* и L'S' гена *5-HTT*. В данном исследовании установлена достоверная связь полиморфизмов гена *5-HTT* с курением в популяции якутов. В связи с эквивалентной серотониновой экспрессией аллелей S и LG полиморфизмов 5HTTLPR и rs25531 более информативным является их обобщенный анализ.

Ключевые слова: никотиновая зависимость, курение, *5-HTT*, *HTR2A*, rs6311, 5HTTLPR, rs25531, популяция якутов

ЯНЦ комплексных медицинских проблем:
ПАВЛОВА Надежда Ивановна – к.б.н.,
в.н.с. – руковод. лаб., solnishko_84@inbox.
ru, БОЧУРОВ Алексей Алексеевич –
м.н.с., КРЫЛОВ Алексей Васильевич
– м.н.с.; магистрант Ин-та естествен. наук
СВФУ им. М.К. Аммосова, АЛЕКСЕЕВ Вла-
дислав Амирович – м.н.с. Арктического
медицин. центра.

The aim of our study was to determine whether the rs6311 polymorphisms of the *HTR2A* gene and the 5HTTLPR and rs25531 polymorphisms of the *5-HTT* gene are associated with smoking in the Yakut population. The results of the analysis of the relationship between the rs6311 polymorphism of the *HTR2A* gene and smoking showed that in the group of smokers, allele A was somewhat more common than in the group of non-smokers (OR - 1.138, 95% CI = [0.742–1.138]). The analysis of the distribution of alleles and genotypes of the 5-HTTLPR polymorphism of the *5-HTT* gene showed the predominance of the short S allele (74.8–89.4%) and the SS genotype (61.7–81.5%) in both samples. Smokers had a significantly ($p<0.05$) higher frequency of the risk allele L (OR -2.830, 95% CI= [1.674 -4.783]) compared to non-smokers.