northern territories / L.K. Dobrodeeva // Human Ecology. - 2010. - No. 10. - P. 3-11.

6. Жилина Л.П. Особенности иммунологической реактивности у взрослых лиц Архангельска в норме и при патологии / Л.П. Жилина, Л.К. Добродеева // Там же. – 2007. – № 3. – С. 37-40.

Zhilina L.P. Features of immunological reactivity in adults of Arkhangelsk in normal and pathological conditions / L.P. Zhilina, L.K. Dobrodeeva // Ibid. - 2007. - No. 3. - P. 37-40.

7. Ким Л.Б. Влияние полярного стажа на кислородотранспортную функцию крови у северян различного возраста / Л. Б. Ким // Арктика и Север. – 2014. – № 17. – С. 150-162.

Kim L.B. Influence of the polar experience on the oxygen transport function of the blood in northerners of different ages / L.B. Kim // Arktika i Sever. - 2014. - No. 17. - P. 150-162.

8. Марачев А.Г. Морфологические основы адаптации и патологии легких, сердца и красной крови человека в условиях Крайнего Севера: автореф. дисс…д-ра мед. наук/ А.Г. Марачев. − М., 1980. − 60 с.

Marachev A.G. Morphological bases of adaptation and pathology of the lungs, heart and red blood of a person in the conditions of the Far North: author. diss ... Dr. med. Sciences. - M. 1980. - 60 p.

9. Муравьев А.В. Гемореология (экспериментальные и клинические аспекты реологии крови). / А.В. Муравьев, С.В. Чепоров. - Ярославль: ЯГПУ − 2009. − 178 с.

Muravyov A.V. Hemorheology (experimental and clinical aspects of blood rheology). / A.V. Muravyov, S.V. Cheporov. - Yaroslavl: YaGPU - 2009. - 178 p.

10. Патология человека на Севере / А.П. Авцын, А.А.Жаворонков, А.Г. Марачев [и др.]. − М.Медицина, 1985. − 416 с.

Human pathology in the North / A.P. Avtsyn, A.A. Zhavoronkov, A.G. Marachev [et al.]. - M. Medicine, 1985. - 416 p.

11. Российская Арктика: география, экономика, районирование/ В.С. Селин, В.В. Васильев, Л.Н. Широкова; РАН, Кольский науч. центр, Ин-т экономич. проблем им. Г.П. Лузина. − Апатиты: Кольский науч. центр им. С.М. Кирова. − 2011. − 203 с.

Russian Arctic: geography, economics, regionalization [Text] / V.S. Selin, V.V. Vasiliev, L.N. Shirokova; Russian acad. sciences, Kola scientific. center, Inst. of Economic Problems. G.P. Luzin. − Apatity: Kola scientific. center them. S. M. Kirova - 2011. - 203 p.

12. Самодова А.В. Взаимосвязь эритроцитарных, тромбоцитарных показателей и гематокрита в крови с характером иммунной реакции человека на кратковременное общее охлаждение / А.В. Самодова, Л.К. Добродеева // Журнал медико-биологич. исследований. – 2019. – Т. 7, № 4. – С. 427-435. – DOI 10.17238/issn2542-1298.2019.7.4.427. – EDN DNMSRW

Samodova A.V. The relationship of erythrocyte, platelet parameters and hematocrit in the blood with the nature of the human immune response to short-term general cooling / A.V. Samodova, L.K. Dobrodeeva // Journal of Biomedical Research. - 2019. - Vol. 7. - No. 4. - P. 427-435.

13. Самодова А.В. Соотношение содержания пула свободных рецепторов молекул адгезии и уровня активности иммунной системы у жителей Мурманской области / А.В. Самодова, Л.К. Добродеева // Физиология человека. – 2019. – Т. 45, № 1. – С. 104–112. doi: 10.1134/S0131164618060115

Samodova A.V. The ratio of the content of the pool of free receptors of adhesion molecules and the level of activity of the immune system in residents of the Murmansk region /A.V. Samodova, L.K. Dobrodeeva // Human physiology. – 2019. – Vol. 45. – № 1. – P. 104–112. .

14. Скареднова Е.Ю. Определение содержания некоторых цитокинов для оценки иммунологической адаптации новорожденных / Е.Ю. Скареднова, Г.Н. Чистякова, И.А. Газиева // Российский иммунологич. журнал. – 2008. – № 2-3, Т.2 (11). – С. 332 – 333.

Skarednova E.Yu. Determination of the content of some cytokines to assess the immunological adaptation of newborns / E.Yu. Skarednova, G.N. Chistyakova, I.A. Gazieva // Russian Journal of Immunology. - 2008. - No. 2-3, V.2 (11). – P. 332 – 333.

15. Чащин В.П. Труд и здоровье человека на Севере / В.П. Чащин, И.И. Деденко // Мурманск − 1990.− 104 с.

Chashchin V.P. Labor and human health in the North / V.P. Chashchin, I.I. Dedenko // Murmansk - 1990. - 104 p.

16. Acharya K.R. Eosinophil granule proteins: form and function. J Biol Chem / K.R. Acharya, S.J. Ackerman – 2014. – Jun 20; 289 (25): – P. 17406-15. doi: 10.1074/jbc.R113.546218. Epub 2014 May 6. PMID: 24802755

17. Carlo Lombardi The emerging roles of eosinophils: Implications for the targeted treatment of eosinophilic-associated inflammatory condition / Carlo Lombardi , Alvise Berti, Marcello Cottini // Curr Res Immunol. – 2022. – Mar 21; 3:P. 42–53. DOI: 10.1016/j.crimmu.2022.03.002

18. IL-4 induces differentiation of Th 2 cytokine-producing eosinophils / Luqiu Chen, Kristy A. Grabovski, JP Xin et al. // J. Immunol. – 2004 – 172(4) – p 2059-2066. doi: 10.4049/jimmunol.172.4.2059. PMID: 14764670.

19. IL-6 in diabetes and cardiovascular complications / D. Qu, J. Liu, C.W. Lau, Y. Huang // Br J Pharmacol – 2014. – V.171(15) – P. 3595–603. DOI: 10.1111/bph.12713.

20. Intercellular Interactions in Peripheral Venous Blood in Practically Healthy Residents of High Latitudes / L.K. Dobrodeeva, A.V. Samodova, S.N. Balashova, K.O. Pashinskaya // BioMed Research International., vol. 2021. – Article ID 7086108. – 11 pages – 2021 doi. org/10.1155/2021/7086108

21. Voskoboinik I. Perforin and granzymes: function, dysfunction and human pathology. / I. Voskoboinik, J.C. Whisstock, J.A.Trapani // Nat Rev Immunol. – 2015. – Jun;15(6) – P. 388 - 400. doi: 10.1038/nri3839.PMID: 25998963 Review.

В.Г. Пшенникова, Ф.М. Терютин, Г.П. Романов,
А.В. Соловьев, Н.А. Барашков

ЛОКАЛЬНЫЙ ОЧАГ НАКОПЛЕНИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ФОРМЫ ПОТЕРИ СЛУХА В ЭВЕНО-БЫТАНТАЙСКОМ РАЙОНЕ ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.24

УДК 575.224.29; 616.28-008

Проведено клинико-генеалогическое, клинико-аудиологическое и молекулярно-генетическое обследование жителей Эвено-Бытантайского района Якутии с целью исследования митохондриальной формы потери слуха в этом районе. Клинико-генеалогический анализ, проведенный глубиной до пятого поколения, выявил, что индивиды с мутацией m.1555A>G относятся к трем семьям (включающим 25 пораженных глухотой человек), в которых потеря слуха сегрегировала по митохондриальному типу наследования. У обследованных индивидов с мутацией m.1555A>G гена *MT-RNR1* выявлена клиническая вариабельность фенотипа – от нормального слуха до двусторонней тугоухости III степени с поздним дебютом (начиная от 30 до 60 лет). Выявленная вариабельность, вероятно, обусловлена неполной пенетрантностью и требует дальнейших экстенсивных исследований, направленных на поиск генов-модуляторов ядерного или митохондриального геномов.

Ключевые слова: митохондриальная форма потери слуха, мутация m.1555A>G, ген *MT-RNR1*, Эвено-Бытантайский национальный район, Якутия.

ФГБНУ ЯНЦ КМП, г. Якутск: **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н., в.н.с. – руковод. лаб., psennikovavera@mail.ru, **ТЕРЮТИН Федор Михайлович** – к.м.н., с.н.с., rest26@mail.ru, **РОМАНОВ Георгий Прокопьевич** – м.н.с., gpromanov@gmail.com, **СОЛОВЬЕВ Айсен Васильевич** – к.б.н., н.с., nelloann@mail.ru, **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., в.н.с. – руковод. лаб., barashkov2004@mail.ru.

In the work, a clinical-genealogical, clinical-audiological and molecular-genetic examination of 72 residents of the Eveno-Bytantai region in order to study the mitochondrial form of hearing loss was carried out. As a result of molecular genetic analysis, among the examined individuals,

the m.1555A>G mutation was found in 6 people. Clinical and genealogical analysis, carried out up to the fifth generation, revealed that these six individuals belong to three families (including 25 deaf people). In the examined individuals with the m.1555A>G mutation of the *MT-RNR1* gene, clinical phenotype variability was revealed - from normal hearing to bilateral hearing loss of III degree, with a late debut (starting from 30 to 60 years). The revealed variability is probably due to incomplete penetrance and requires further extensive research aimed at searching for genes that modulate nuclear or mitochondrial genomes.

Keywords: mitochondrial form of hearing loss, mutation m.1555A>G, *MT-RNR1* gene, Eveno-Bytantai national region, Yakutia.

Введение. В мире врожденная глухота является одним из наиболее частых заболеваний среди детей, частота ее встречаемости составляет в среднем 1 на 1000 новорожденных [3]. Считается, что в этиологию потери слуха вносят вклад как средовые, так и генетические факторы. Предполагается, что около половины всех случаев врожденной или ранней детской глухоты обусловлено наследственными причинами [4]. Для большинства наследственных заболеваний, связанных с органами слуха, идентифицировано большое число генов и значительное разнообразие мутаций, обусловливающих их развитие; показаны региональные и этнические различия по спектру и частоте выявленных мутаций [Hereditary Hearing Loss Homepage: https://hereditaryhearingloss.org/]. Большинство наследуемых форм потери слуха передаются в ряду поколений по аутосомно-рецессивному типу, реже встречаются аутосомно-доминантные и Х-сцепленные рецессивные и митохондриальные формы потери слуха [5].

Несмотря на то, что митохондриальные формы потери слуха встречаются гораздо реже, чем формы глухоты, связанные с ядерным геномом, они были описаны одними из первых. Так, в 1993 г. Prezant и его коллеги описали семейный случай потери слуха, ассоциированный с m.1555A>G гена *MT-RNR1* (OMIM 561000) [6]. При этом у членов семьи, у которых обнаружена данная замена, была выявлена неполная пенетрантность - фенотип по слуху варьировал от глубокой потери слуха до полностью нормального слуха. Существует гипотеза, что неполная пенетрантность при замене m.1555A>G в гене *MT-RNR1* митохондриальной ДНК, вероятно, обусловлена применением антибиотиков аминогликозидного ряда [6-8]. Данная гипотеза основана на том, что при замене аденина на гуанин в позиции 1555 в А-сайте 12S рРНК человека происходит С-G спаривание, что приводит к сходству с А-сайтом бактериальной 16S рРНК, который является мишенью для аминогликозидных препаратов [7]. В настоящее время большинство антибиотиков из данного ряда применяются только для лечения тяжелых инфекций [9]. Однако во многих развивающихся странах они часто применяются как препараты широкого спектра действия [10-12]. Кроме того, на фенотипическое проявление мутации могут влиять гены модификаторы, вероятнее всего, расположенные в ядерном геноме [13], менее вероятно, что модулирующим эффектом может обладать митохондриальный бэкграунд, поскольку данная мутация была обнаружена на различных гаплотипах мтДНК [14, 16].

В настоящее время известно, что частота мутации m.1555A>G гена *MT-RNR1* среди пациентов с нарушениями слуха в различных регионах мира варьирует в широких пределах, в среднем от 0,27% в Австралии до 4,42% в Азии [2]. Однако мировой максимум встречаемости мутации m.1555A>G среди пациентов был зарегистрирован в Испании – 20% [8, 17], а также относительно высокая частота мутации была показана в Марокко – 3,6% [18], Китае – 5,1 [19], Индонезии – 5,3 [20] и Японии – 5,4% [21]. Среди российских пациентов мутация m.1555A>G гена *MT-RNR1* ранее была зарегистрирована только в выборке из Санкт-Петербурга с частотой 0,8% (один русский пациент) и выборке из Якутии (одна пациентка из Эвено-Бытантайского района) с частотой 0,57% и не была обнаружена среди обследованных глухих из Республики Алтай и Волго-Уральского региона [1]. В другом исследовании среди обследованных 108 индивидов с нарушениями слуха в Якутии мутация m.1555A>G гена *MT-RNR1* не была обнаружена (0/108) [2].

В связи с тем, что, вероятнее всего, m.1555A>G гена *MT-RNR1* имеет локальное распространение, **целью** настоящего исследования являлось исследование митохондриальной формы потери слуха в Эвено-Бытантайском районе Якутии.

Материалы и методы исследования. Для исследования случаев с потерей слуха неизвестной этиологии было проведено обследование жителей Эвено-Бытантайского района. Выборку составили 72 индивида (68 - из с. Батагай-Алыта, 4 - из с. Кустур). Из них 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 чел. (30,5%), эвенк - 1 чел. (1,4%), метис (эвен/якут) - 1 чел. (1,4%).

Нарушение слуха было установлено с помощью пороговой тональной аудиометрии с использованием аудиометра «MAICO ST 20» (Германия) по воздушному проведению на частоте 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 8,0 кГц и по костному проведению на частоте 0,25, 0,5, 1,0, 4,0 кГц шагом 5,0 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 степень - 26,0-40,0 дБ, II степень - 41,0-55,0, III степень - 56,0-70,0, IV степень - 71,0-90,0, глухота - >91,0 дБ.

Для проведения клинико-генеалогического анализа сбор анамнестических данных был проведен по разработанной нами индивидуальной карте, которая включала сведения об основном ЛОР-диагнозе, вероятной причине потери слуха, возраст на момент начала потери слуха, наличие или отсутствие наследственной отягощенности и сопутствующих заболеваний. После сбора необходимой информации о пробанде (участник исследования с наличием потери слуха), данных о сибсах (потомки одних родителей) и родителях пробанда, сведений о родственниках со стороны матери и со стороны отца была составлена родословная. Для подтверждения наследственного характера потери слуха и уточнения типа наследования был проведен сегрегационный анализ (SF) с помощью пробандового метода Вайнберга [22-24]. Для расчетов были применены нижеследующие формулы.

Вероятность регистрации признака в семьях по методу Фишера рассчитывали по формуле:

$$\pi = \sum n/\sum r, \quad (1)$$

где: π - вероятность регистрации; n - число всех пробандов во всех сибствах; r - число пораженных во всех сибствах.

Для расчета ожидаемой сегрегационной частоты признака в семьях использовали формулу:

$$SF = \sum r - n/\sum s - n, \quad (2)$$

где: SF - ожидаемая сегрегационная частота, r - число пораженных во всех

сибствах, n - число всех пробандов во всех сибствах, s - общее число сибсов в сибствах.

Стандартное отклонение рассчитывали по формуле:

$$\sigma = \sqrt{SF\ (1 - SF)/\sum s - n}, \quad (3)$$

где: σ - стандартное оклонение, SF - ожидаемая сегрегационная частота, s - общее число сибсов в сибствах; n - число всех пробандов во всех сибствах.

Проверку гипотезы о типе наследования осуществляли по формуле:

$$t = SF_0 - SF/\sigma, \quad (4)$$

где: t - t-критерий Стьюдента, SF_0 - теоретически ожидаемая сегрегационная частота, SF - ожидаемая сегрегационная частота, σ - стандартное отклонение.

Выделение геномной ДНК из венозной крови производилось стандартным методом с помощью фенольно-хлороформной экстракции с последующим ферментативным расщеплением протеиназой К. Для детекции мутации m.1555A>G гена *MT-RNR1* (mitochondrially encoded 12S RNA; NCBI, Gene ID: 4549; NC_012920.1) был применен ПЦР-ПДРФ метод. Последовательности олигонуклеотидных праймеров для амплификации фрагмента гена включали прямой праймер F5'GCTCAGCCTATATACCGCCATCTTCAGCAA3' и обратный мисматч-праймер R5'TTTCCAGTACACTTACCATGTTACGACTGG3'; создающий сайт рестрикции для эндонуклеазы *Hae*III. Визуализация результатов ПЦР-ПДРФ анализа производилась при помощи электрофоретического разделения продуктов рестрикции в 3%-ном агарозном геле с бромистым этидием в УФ-свете.

Обследования, предусмотренные рамками данной научно-исследовательской работы, проводились после информированного письменного согласия участников. Научно-исследовательская работа одобрена локальным комитетом по биомедицинской этике при ЯНЦ КМП в 2019 г. (г. Якутск, протокол №7 от 27 августа 2019 г.).

Результаты и обсуждение. У 72 чел. были проведены клинико-генеалогический, клинико-аудиологический и молекулярно-генетический анализ на наличие мутации m.1555A>G в гене *MT-RNR1* митохондриальной ДНК. В результате молекулярно-генетического анализа искомая мутация была обнаружена у 6 чел. из 72 обследованных. Клинико-аудиологический анализ показал, что потеря слуха была клинически значимой у 4 чел., а у 2 чел. пороги слуха находились в пределах нормальных значений (табл. 1).

В результате клинико-генеалогического анализа, проведенного глубиной до пятого поколения, установлено, что данные 6 индивидов относятся к трем семьям, включающим 25 чел., пораженных глухотой. Фрагменты родословных семей с мутацией m.1555A>G гена *MT-RNR1* представлены на рисунке.

Поскольку на наличие мутации m.1555A>G в гене *MT-RNR1* были протестированы только доступные на момент исследования члены семей, а также то, что наследственные формы тугоухости и глухоты характеризуются экстремально высокой гетерогенностью, важно было подтвердить, что выявленные случаи связаны с митохондриальной формой потери слуха. В связи с этим был проведен сегрегационный анализ. Для корректности проведения анализа (расчет проводится только среди сибств) из 25 индивидов с потерей слуха были исключены 4 чел.: в семье 1 не учитывался IV-1, поскольку не связан биологическим родством (муж IV-2); в семье 2 – I-2, так как нет данных о сибсах, и II:1 (полусибс); в семье 3 – пробанд II-1 (удочеренный) (рисунок). Таким образом, в анализ были включены 9 отягощенных ядерных семей (сибств) с общим количеством 40 сибсов, из которых пораженных 21 (с глухотой/тугоухостью), здоровых (слышащих) 19 чел. Данные для сегрегационного анализа в семьях из Эвено-Бытантайского района с признаками глухоты/тугоухости представлены в табл. 2.

При установлении наследственного характера патологического признака (глухота/тугоухость) в семьях вероятность регистрации (π) признака (полнота вероятности), рассчитанная с использованием формулы (1), составила:

$$\pi = 9/21 = 0{,}43.$$

Полученная вероятность регистрации признака (π = 0,43) указывает на его наследственный характер и соответствует множественной неполной регистрации, где $0 < \pi \leq 1$ [23, 24].

Сегрегационная частота (SF), или ожидаемая доля пораженных, для всех сибств составила, по формулам (2) и (3):

$$SF = 21 - 9/40 - 9 = 12/31 = 0{,}39;$$

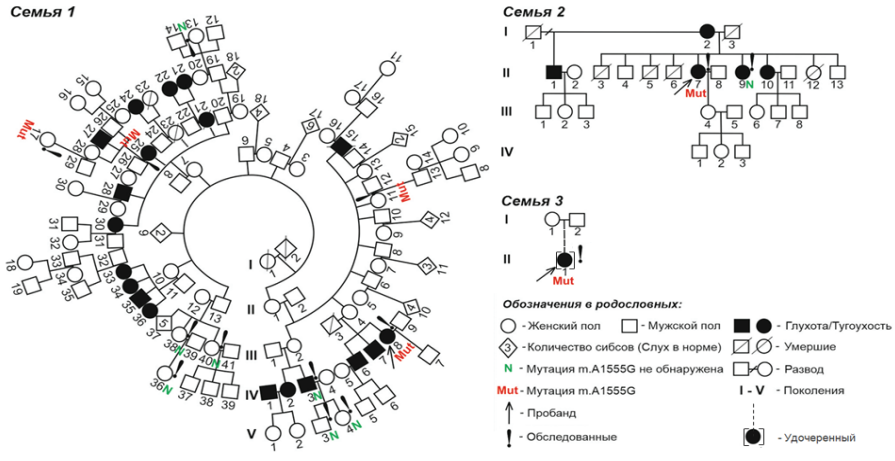
$$\sigma = \sqrt{0{,}39 \times (1 - 0{,}39)/40 - 9} = 0{,}1.$$

Таблица 1

Клинико-аудиологическая характеристика индивидов с мутацией m.1555A>G гена *MT-RNR1*

Семья	Шифр в родословной	Пол	Национальность	Возраст	Слух	Дебют потери слуха	Субъективная причина потери слуха
1	III-11	Женский	Якутка	56 лет	В норме	-	-
	III-25	Женский	Эвенка	62 года	Двусторонняя сенсоневральная тугоухость IV ст.	-	-
	IV-8	Женский	Якутка	42 года	Двусторонняя сенсоневральная тугоухость III ст.	30 лет	Предположительно наследственная причина
	V-17	Женский	Эвенка	4 года	В норме	-	-
2	II-7	Женский	Эвенка	54 года	Двусторонняя сенсоневральная тугоухость III ст.	48 лет	-
3	II-1	Женский	Эвенка	62 года	Двусторонняя смешанная тугоухость I ст.	60 лет	Возраст

Примечание. «-» - нет ответа или данные недоступны.



Родословные семей с мутацией m.1555A>G гена *MT-RNR1*

Таблица 2

Сегрегационный анализ в семьях из Эвено-Бытантайского района с признаками глухоты/тугоухости

Размер сибства	Число ядерных семей/ пробандов (n)	Число сибсов с пораженными детьми				Общее число детей		
		1	2	3	4	пораженные	здоровые	всего
						(r)	-	(s)
2	3	1	2	-	-	5	1	6
3	2	1	-	1	-	4	2	6
4	1	-	-	-	1	4	-	4
7	1	-	-	-	1	4	3	7
8	1	1	-	-	-	1	7	8
9	1	-	-	1	-	3	6	9
Всего	9	3	4	6	8	21	19	40

Вычисленная сегрегационная частота SF = 0,39 оказалась выше теоретически ожидаемой при аутосомно-рецессивном наследовании (SF_0 = 0,25), поскольку все пробанды имели слышащих родителей, кроме трех ядерных семей, имеющих одного пораженного из родителей. Далее было проведено сравнение полученной частоты с теоретически ожидаемой при разных типах наследования (SF_0 = 0,25 - аутосомно-рецессивный (АР), SF_0 = 0,50 - аутосомно-доминантный (АД)) с помощью t-критерия Стьюдента с использованием формулы (4). В результате были получены отрицательные значения, которые опровергают данные типы наследования:

$t = 0,25 - \sqrt{0,39/0,1} = -1,7;$

$t = 0,50 - \sqrt{0,39/0,1} = -1,4.$

В целом, учитывая результаты сегрегационного анализа, который не подтвердил аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный типы наследования, можно предположить, что наиболее вероятным типом передачи заболевания в ряду поколений является митохондриальный тип наследования. Полученные результаты свидетельствуют в пользу локального очага накопления нарушений слуха в Эвено-Бытантайском районе Якутии, связанных с митохондриальной формой потери слуха, ассоциированной с m.1555A>G гена *MT-RNR1*.

В семье 1 было осмотрено 11 чел., со слов которых, был проведен клинико-генеалогический анализ глубиной до пятого поколения, по результатам которого удалось получить информацию о 19 чел., пораженных глухотой, относившихся к данной семье (рисунок). В данной семье тестирование на наличие мутации было проведено у 11 членов семьи (9 ядерных семей), из которых у 4 чел. была выявлена мутация m.1555A>G в гене *MT-RNR1* митохондриальной ДНК. Несмотря на результаты сегрегационного анализа, свидетельствующие о том, что тип передачи заболевания в ряду поколений не противоречит митохондриальному типу наследования, в семье 1 выявлены случаи «проскальзывания» патологического признака, которые, вероятно, обусловлены неполной пенетрантностью или неполной информацией о статусе слуха у членов данной семьи в первых двух-трех поколениях. По результатам клинико-аудиологического анализа у двоих членов семьи было выявлено клинически значимое снижение слуха (III:25 и IV:8), а у двоих (III:11 и V:17) - пороги слуха были в пределах нормы (табл. 1). Таким образом, в данной семье мутация m.1555A>G гена *MT-RNR1* была обнаружена среди двух слышащих членов семьи. Выявленная вариабельность проявления фенотипа может быть обусловлена неполной пенетрантностью, связанной с применением аминогликозидной группы препаратов, которые, как принято считать, могут быть основными триггерами данной формы потери слуха [6, 7, 11]. Однако, по результатам опроса, выяснилось, что пораженные индивиды не связывали нарушение слуха с приемом лекарственных препаратов, а дебют признаков нарушения слуха приходится на достаточно зрелый возраст (от 30 до 60 лет) (табл. 1). Кроме того, известно, что модулирующим эффектом могут обладать варианты генов ядерного или митохондриального геномов либо это может быть связано с различным уровнем гетероплазмии. Так, у одного члена данной семьи с потерей слуха (IV-3) мутация m.1555A>G в гене *MT-RNR1* митохондриальной ДНК не была идентифицирована (рисунок).

В семье 2 были осмотрены две сестры с потерей слуха (II:7 и II:9), со слов которых, в данной семье имеются еще три члена семьи (сибсы и мать) с признаками потери слуха. В результате проведенного в данной семье клинико-генеалогического анализа удалось провести линию родословной до четвертого поколения. Следует отметить, что в результате молекулярно-генетического анализа мутация m.1555A>G была обнаружена только у одной из сестер (II:7), а у другой (II:9) данная мутация не была выявлена (рисунок). В данном случае, как и в семье 1, где у одного из пораженных членов семьи 1 (IV:3) мутация не была идентифи-

цирована, возможно, есть несколько вариантов объяснения отсутствия сегрегации. Одной из наиболее вероятных причин может являться различный уровень гетероплазмии мтДНК в разных органах и тканях [25], что создает сложности в детекции данной мутации из образцов ДНК, выделенных из венозной крови. Другой вероятной причиной может являться отсутствие биологического родства по материнской линии между обследованными индивидами. Однако, учитывая общий патологический фенотип, присутствующий у обеих сестер, данный вариант менее вероятен.

В семье 3 был обследован только пробанд 62 лет женского пола (II-1), у которой была обнаружена m.1555A>G гена *MT-RNR1*. Потеря слуха у пациентки была охарактеризована как двусторонняя смешанная тугоухость I степени, а дебют заболевания приходился к 60 годам. Поскольку пробанд являлся приемным ребенком, клинико-генеалогический анализ в данной семье провести не удалось.

Выводы

1) В результате молекулярно-генетического анализа среди обследованных 72 индивидов из Эвено-Бытантайского национального района мутация m.1555A>G гена *MT-RNR1* была обнаружена у 6 чел. При этом потеря слуха была клинически значимой у 4 чел., а у 2 чел. пороги слуха находились в пределах нормальных значений. Выявленная клиническая вариабельность фенотипа у индивидов с мутацией m.1555A>G гена *MT-RNR1* – от нормального слуха до двухсторонней тугоухости III степени, вероятно, обусловлена неполной пенетрантностью и требует дальнейших экстенсивных исследований, направленных на поиск факторов, влияющих на фенотипическую вариабельность данной мутации (генов-модуляторов ядерного или митохондриального геномов).

2) В результате клинико-генеалогического анализа установлено, что данные шесть индивидов относятся к трем семьям, включающим 25 пораженных глухотой человек, в которых потеря слуха сегрегировала по митохондриальному типу наследования. Таким образом, проведенное исследование выявило локальный очаг накопления нарушений слуха в Эвено-Бытантайском районе Якутии, связанных с митохондриальной формой потери слуха, ассоциированной с m.1555A>G гена *MT-RNR1*. Выявленное отсутствие мутации m.1555A>G гена *MT-RNR1* у двух пораженных глухотой человек из двух разных ядерных семей, в которых прослеживался митохондриальный тип наследования, может указывать на различный уровень гетероплазмии мтДНК.

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

Литература

1. Анализ генов 12SrRNA и tRNA$^{ser(ucn)}$ мтДНК у больных несиндромальной сенсоневральной тугоухостью/глухотой из различных регионов России / Л.У. Джемилева, О.Л. Посух, А.М. Тазетдинов [и др.] // Генетика. – 2009. – № 7. – С. 982-991.

Analysis of mitochondrial 12S rRNA and tRNASer(UCN) genes in patients with nonsyndromic sensorineural hearing loss from various regions of Russia / L. U. Dzhemilova. O. L. Posukh. A. M. Tazetdinov [et al.] // Russian Journal of Genetics. – 2009. – No. 7. – P. 861-869.

2. Частота мутации m.1555A>G гена MT-RNR1 митохондриальной ДНК у индивидуумов с нарушениями слуха в Якутии / Г.П., Романов, Н.А., Барашков, Ф.М. Терютин [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2017. - №3. - С.49-52.

Frequency of m.1555A>G mutation in MT-RNR1 gene of mitochondrial DNA among deaf individuals in Yakutia / G.P. Romanov, N.A. Barashkov, F.M. Teryutin [et al.] // Yakut Med J. – 2017. - V. 3(59). – P. 49–51.

3. Mehl A., Thompson V. The Colorado newborn screening project, 1992-1999: on the threshold of effective of population based universal newborn hearing screening / A. Mehl, V. Thompson // Pediatrics. – 2002. – V. 109(1). – E7.

4. Genetic epidemiological studies of early-onset deafness in the U.S. school-age population / M.L. Marazita, L.M. Ploughman, B. Rawlings [et al.] // Am. J. Med. Genet. – 1993. – V. 46(5). – P.486-491.

5. Morton, P.C. Newborn Hearing Screening - A Silent Revolution / P.C. Morton, W.E. Nance // New England Journal of Medicine. - 2006. - V. 20(354). - P. 2151–2164. doi: 10.1056/NEJMra050700.

6. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness / T.R. Prezant, J.V. Agapian, M.C. Bohlman [et al.] // Nat Genet. – 1993. – № 3. – P. 289-294.

7. Hamasaki K. Specific binding of aminoglycosides to a human rRNA construct based on a DNA polymorphism which causes aminoglycoside-induced deafness / K. Hamasaki, R.R. Rando // Biochemistry. – 1997. – No. 36. – P. 12323-12328.

8. Familial progressive sensorineural deafness is mainly due to the mtDNA A1555G mutation and is enhanced by treatment of aminoglycosides / X. Estivill, N. Govea, E. Barceló [et al.] // Am J Hum Genet. – 1998. – No. 1. – P. 27-35.

9. Current use of aminoglycosides: indications, pharmacokinetics and monitoring for toxicity / M.L. Avent, B.A. Rogers, A.C. Cheng, D.L. Paterson. // Intern Med J. – 2011. – No. 6. – P. 441-449.

10. Cosegregation of C-insertion at position 961 with the A1555G mutation of the mitochondrial 12S rRNA gene in a large Chinese family with maternally inherited hearing loss / R. Li, G. Xing, M. Yan [et al.] // Am J Med Genet A. – 2004. – No. 2. – P. 113-117.

11. Mutational analysis of the mitochondrial 12S rRNA gene in Chinese pediatric subjects with aminoglycoside-induced and non-syndromic hearing loss / Z. Li, R. Li, J. Chen [et al.] // Hum. Genet. – 2005. – No. 1. – P. 9-15.

12. Selimoglu, E. Aminoglycoside-induced ototoxicity / E. Selimoglu // Curr Pharm Des. – 2007. – No. 1. – P. 119-126.

13. Candidate locus for a nuclear modifier gene for maternally inherited deafness /Y Bykhovskaya, X. Estivill, K. Taylor, [et al.] // Am. J. Hum. Genet. - 2000. – No. 66. - P. 1905-1910.

14. Prevalence of mitochondrial gene mutations among hearing impaired patients / S. Usami, S. Abe, J. Akita [et al.] // J Med Genet. – 2000. – No. 1. – P. 38-40.

15. Phylogenetic analysis of mitochondrial DNA in Japanese pedigrees of sensorineural hearing loss associated with the A1555G mutation / S. Abe, S. Usami, H. Shinkawa [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. 1998. – V. 6. - P. 563–569.

16. The A1555G mutation in the 12S rRNA gene of human mtDNA: recurrent origins and founder events in families affected by sensorineural deafness / A. Torroni, F. Cruciani, C. Rengo [et al.] // Am. J. Hum. Genet. - 1999. - V. 65. - P.1349–1358.

17. Mutations in the mitochondrial tRNA Ser(UCN) and in the GJB2 (connexin 26) gene are not modifiers of the age at onset or severity of hearing loss in Spanish patients with the 12S rRNA A1555G mutation / N. López-Bigas, R. Rabionet, E. Martinez [et al.] // Am J Hum Genet. – 2000. – No. 4. – P. 1465-1467.

18. Prevalence of the mitochondrial A1555G mutation in Moroccan patients with non-syndromic hearing loss / H. Nahili, M. Charif, R. Boulouiz [et al.] // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. – 2010. – No. 9. – P. 1071-1074.

19. Analysis of a large-scale screening of mitochondrial DNA m.1555A>G mutation in 2417 deaf-mute students in northwest of China / Y.F. Guo, X.W. Liu, B.C. Xu [et al.] // Genet Test Mol Biomarkers. – 2010. – No. 4. – P. 527-531.

20. Prevalence of the mitochondrial DNA A1555G mutation in sensorineural deafness patients in island Southeast Asia / S.G. Malik, N. Pieter, H. Sudoyo [et al.] // J Hum Genet. – 2003. – No. 9. – P. 480-483.

21. Prevalence of mitochondrial gene mutations among hearing impaired patients / S. Usami, S. Abe, J. Akita [et al.] // J Med Genet. – 2000. – No. 1. – P. 38-40.

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

23. 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.

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

25. Heteroplasmy for the 1555A>G mutation in the mitochondrial 12S rRNA gene in six Spanish families with non-syndromic hearing loss / F.J. del Castillo, M. Rodríguez-Ballesteros, Y. Martín [et al.] // J Med Genet. – 2003. – No. 8. – P. 632-636.