

деформаций (сразу после постановки диагноза). Исходя из изученной доступной нам литературы, позднее начало лечения прямо пропорционально частоте рецидивов и длительности лечения [2].

Заключение. Исходя из полученных данных, для предупреждения рецидивов и обеспечения полной коррекции деформации мы рекомендуем лечить *res equino-vagus* как можно раньше после рождения (3-5 мес.). Для предупреждения рецидивов необходимо строгое соблюдение протокола Понсети.

Консервативная коррекция vertical talus в комплексе с малоинвазивными оперативными техниками позволяет предупредить развитие осложнений, наблюдавшихся ранее при выполнении обширных хирургических процедур.

Используемый нами способ коррекции по Доббсу более прост и эффективен у детей раннего возраста. Наши данные согласуются с сообщениями о превосходных результатах других авторов. Способ коррекции по Доббсу является менее инвазивным, он позволяет избежать рисков, связанных с более обширными операциями [11].

Нами не было выявлено достовер-

ных отличий по выбору амбулаторного или стационарного способа лечения. Учитывая экономический фактор, в условиях статистически достоверных одинаковых клинических исходов амбулаторный режим лечения наиболее предпочтителен.

Литература

1. Чочиев Г.М. Комплексная реабилитация больных с косолапостью с применением французского функционального метода ГУЗ ВО НПЦ специализированных видов медицинской помощи, г. Владимир/ Чочиев Г.М., Алборов О.И., Ганкин А.В. // Вестник российской гильдии протезистов-ортопедов. - СПб, 2010. - №3(41). - С.-97.
2. Chochiev G.M. Complex rehabilitation of patients with clubfoot using the French functional method of the GUZ method IN the SPC of specialized types of medical care Vladimir/ Chochiev G.M., Alborov O.I., Gankin A.V. // Bulletin of the Russian Guild of prosthetics and orthopedists St. PETERSBURG, no. 3 (41) 2010 P. - 97
3. Abdelgawad AA, Lehman WB, Van Bosse HJ [et all.] Treatment of idiopathic clubfoot using the Ponseti method: minimum 2-year follow-up. *Journal of Pediatric Orthopaedics B*. 2007;16(2):98-105
4. Alderman BW, Takahashi ER, LeMier MK. Risk indicators for talipes equinovarus in Washington State, 1987-1989. *Epidemiology* 1991; 2: 289-292.
5. Ansar A, Rahman AE, Romero L. [et all.] Systematic review and meta-analysis of glob-

al birth prevalence of clubfoot: a study protocol. *BMJ Open*. 2018 Mar 6;8(3):e019246. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019246.

5. Dodge LD, Ashley RK, Gilbert RJ. Treatment of the congenital vertical talus: a retrospective review of 36 feet with long-term follow-up. *Foot Ankle*. 1987;7(6):326-332. doi: 10.1177/107110078700700602.

6. Ikeda K. Conservative treatment of idiopathic clubfoot.// *J Pediatr Orthop*. 1992 Mar-Apr;12(2):217-23.

7. Pavone V, Testa G, Costarella L [et all.] Congenital idiopathic talipes equinovarus: an evaluation in infants treated by the Ponseti method. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(19):2675-9

8. Sanzarello I, Nanni M, Perna F. [et all.] One-stage release by double surgical approach for neglected congenital vertical talus: results in a series of walking children in Tanzania. *J Pediatr Orthop B*. 2019 Nov;28(6):586-590. doi: 10.1097/BPB.0000000000000657.

9. Spiegel DA. CORR Insights(@): Results of Clubfoot Management Using the Ponseti Method: Do the Details Matter? A Systematic Review. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2014;472(5):1617-8. doi: 10.1007/s11999-014-3522-0

10. Thomas HM, Sangiorgio SN, Ebramzadeh E, Zions LE. Relapse Rates in Patients with Clubfoot Treated Using the Ponseti Method Increase with Time: A Systematic Review. *JBJS Rev*. 2019 May;7(5):e6. doi: 10.2106/JBJS.RVW.18.00124.

11. Wright J, Coggings D, Maizen C, Ramachandran M. Reverse Ponseti-type treatment for children with congenital vertical talus: comparison between idiopathic and teratological patients. *Bone Joint J*. 2014;96-B(2):274-278. doi: 10.1302/0301-620X.96B2.32992.

В.Г. Пшенникова, Ф.М. Терютин, Н.А. Барашков, С.К. Кононова, А.В. Соловьев, Г.П. Романов, С.А. Федорова КЛИНИКО-АУДИОЛОГИЧЕСКИЙ И ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СЛУЧАЕВ НАРУШЕНИЯ СЛУХА В РЕСПУБЛИКЕ БУРЯТИЯ

DOI 10.25789/УМЖ.2020.72.12

УДК 575.224.22; 616.28-008

В статье впервые представлены результаты клинико-аудиологического и генеалогического анализа случаев нарушений слуха в Республике Бурятия. В результате клинико-аудиологического анализа выборки исследуемых у большинства была установлена двусторонняя глухота по сенсоневральному типу, у остальных - двусторонняя тугоухость различной степени тяжести. Сегрегационный анализ, проведенный в бурятских и русских семьях, позволил предположить наследственный характер случаев нарушения слуха, сегрегирующих по аутосомно-рецессивному типу наследования только в русских семьях.

Ключевые слова: клинико-аудиологический анализ, клинико-генеалогический анализ, наследственная отягощенность, нарушение слуха, Республика Бурятия

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** - к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., psennikovavera@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6866-9462; **ТЕРЮТИН Федор Михайлович** - к.м.н., н.с., ORCID: 0000-0002-8659-0886; **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** - к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., ORCID: 0000-0002-6984-7934; **КОНОНОВА Сардана Кононовна** - к.б.н., с.н.с. ORCID: 0000-0002-2143-0021.

Северо-Восточный федеральный унт-т им. М.К. Аммосова: **СОЛОВЬЕВ Айсен Васильевич** - к.б.н., н.с., ORCID: 0000-0003-0914-3609; **РОМАНОВ Георгий Прокопьевич** - н.с., ORCID: 0000-0002-2936-5818; **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** - д.б.н., зав. науч.-исслед. лаб., ORCID: 0000-0002-6952-3868.

In this paper we present for the first time the results of the clinical-audiological and genealogical analysis of cases of hearing impairment in the Republic of Buryatia. As a result of the clinical-audiological analysis of the survey sample, the majority of individuals had bilateral deafness of the sensorineural type, the rest had bilateral hearing loss of varying severity. The segregation analysis carried out in Buryat and Russian families made it possible to assume the hereditary nature of cases of hearing impairment, segregating according to an autosomal recessive type of inheritance only in Russian families.

Keywords: clinical-audiological analysis, clinical-genealogical analysis, hereditary burden, hearing impairment, Republic of Buryatia.

Введение. Для большинства наследственных заболеваний, связанных с органами слуха, идентифици-

ровано большое число генов со значительным разнообразием мутаций, обуславливающих их развитие [6,

9-11; 13, 14, 18, 22, 25-29, 31], а также показаны региональные и этнические различия по спектру и частоте выявленных мутаций [3, 7, 15, 19-23, 30, 36]. Наследственные нарушения слуха генетически гетерогенны и проявляются с различной пенетрантностью, что требует особого подхода к разработке методов молекулярной диагностики генетически различных форм глухоты [12, 24]. В последнее время опубликовано значительное число работ по успешной идентификации (с использованием различных стратегий WES - экзомного секвенирования) генетических факторов, приводящих к потере слуха, и список генов, ассоциированных с потерей слуха, непрерывно расширяется (Hereditary Hearing loss Homepage: <http://hereditaryhearingloss.org>). Для поиска молекулярно-генетических причин редких форм глухоты у человека на первом этапе исследований необходим тщательный клинико-генеалогический анализ семей глухих с большими родословными.

Известно, что накопление какого-либо редкого генетического заболевания вследствие эффекта основателя может происходить в малочисленных изолированных популяциях человека. Большая часть генов, ассоциированных с тем или иным редким генетическим заболеванием, в том числе связанных с нарушениями слуха, впервые были идентифицированы в семьях с большими разветвленными родословными, с многочисленными пораженными индивидами в изолированных популяциях с высоким индексом эндогамии (евреи-ашкенази, финны, саамы, а также инбредные семьи из стран Ближнего Востока и Южной Азии) [4, 8, 11]. В таких популяциях высока вероятность выявления новых генов мутационных заболеваний человека. В России изучение фундаментальных основ редких (моногенных) болезней человека возможно осуществить на примере эндогамных популяций народов Кавказа, Волго-Уральского региона, Сибири и коренных малочисленных народов Севера.

Вследствие этого особенно актуальны исследования врожденных форм глухоты (как одной из наиболее частых мутационных болезней человека) в малоизученных регионах мира, таких как территория Сибири. Ранее по вкладу мутаций гена GJB2 (Cx26) среди выборок пациентов с нарушениями слуха из регионов Сибири подробно были охарактеризованы Республика Алтай [16], Республика Саха (Якутия) [5, 33] и Республика Тыва [2,

34, 37]. Изучение наследственной глухоты в Республике Бурятия является логическим продолжением исследований популяций Сибири, что позволяет закрыть множество «белых пятен», касающихся вопросов генетической эпидемиологии наследственных форм глухоты.

Целью настоящего исследования является проведение аудиологического и клинико-генеалогического анализа случаев нарушений слуха в Республике Бурятия, что будет являться основой для дальнейшего изучения молекулярно-генетической этиологии нарушений слуха у народов Восточной Сибири.

Материалы и методы исследования. В ходе экспедиционной работы в Республике Бурятия сотрудниками Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (г. Якутск) было проведено первичное обследование 165 (n=160 неродственных) глухих человек в г. Улан-Удэ. Из них лица мужского пола составили 41,2% (n=68), женского - 58,8% (n=97). Средний возраст - 48,7±14,9 года. Этнический состав выборки: буряты - 79 чел. (47,9%), русские - 76 (46,1) и представители других национальностей - 10 чел. (6%) (метисы (бурят/русский) - 2, монголы - 3, нанец - 1, немец - 1, узбек - 1, чуваш - 1, эвек - 1) (табл. 1).

Клинико-аудиологическое исследование. С помощью опроса выясняли жалобы на состояние слуха, наличие отделяемого из уха, шума в ушах, головокружения. Для каждого пациента были выяснены: анамнез жизни, анамнез заболевания (включая перенесенные заболевания), аллергологический анамнез, сведения о травмах и/или операциях, применении ототок-

сичных препаратов, контакт с производственным шумом. 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, 8,0 кГц и по костному проведению на частотах 0,25, 0,5, 1,0, 4,0 кГц шагом 5,0 дБ. Степень потери слуха оценивали по порогам слышимости лучше слышащего уха в речевом диапазоне частот (РДЧ) по международной классификации, согласно которой I степень соответствует 26-40 дБ в РДЧ, II - 41-55, III - 56-70 и IV степень - 71-90 дБ, глухота >90 дБ.

Клинико-генеалогический метод. На каждого участника исследования была заполнена разработанная нами индивидуальная карта, включающая следующие сведения: фамилия, имя, отчество самого участника, а также его родителей; возраст; этническая принадлежность до трех поколений; место рождения и проживания; 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) на каждого пробанды была составлена родословная для проведения клинико-генеалогического анализа.

Для подтверждения наследственного характера глухоты/тугоухости и

Таблица 1

Характеристика выборки исследуемых, n (%)

| Выборка исследуемых | Количество родственных | Количество неродственных | Пол | | Средний возраст | |
|----------------------------------|------------------------|--------------------------|-----------|-----------|-----------------|-----------|
| | | | Мужчины | Женщины | | |
| Общая выборка | 165 (100) | 160 (100) | 68 (41,2) | 97 (58,8) | 48,7±14,9 | |
| Этническая принадлежность | Буряты | 79 (47,9) | 74 (46,2) | 31 (39,2) | 48 (60,8) | 44,2±13,9 |
| | Русские | 76 (46,1) | 76 (47,6) | 32 (42,1) | 44 (57,9) | 54,7±14,0 |
| | Другие* | 10 (6) | 10 (6,2) | 5 (50) | 5 (50) | 39,5±12,1 |

* Представители других национальностей, а также потомки от межэтнических браков (метисы).

уточнения типа наследования был проведен сегрегационный анализ. Для учета возможных искажений, связанных с особенностями сбора материала (недостаточная информированность пробанда о близких/дальних родственниках и их здоровье), ожидаемую сегрегационную частоту (SF) рассчитывали с помощью пробандового метода [17, 32, 39]. Для расчетов были применены следующие формулы:

для расчета вероятности регистрации признака в семьях:

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

где π - вероятность регистрации, n - число всех пробандов во всех sibствах, r - число пораженных во всех sibствах;

для расчета ожидаемой сегрегационной частоты признака в семьях:

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

где SF - ожидаемая сегрегационная частота, r - число пораженных во всех sibствах, n - число всех пробандов во всех sibствах, s - общее число sibсов в sibствах;

для расчета стандартного отклонения:

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

где σ - стандартное отклонение, SF - ожидаемая сегрегационная частота, s - общее число sibсов в sibствах, n - число всех пробандов во всех sibствах;

для проверки гипотезы о типе наследования:

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

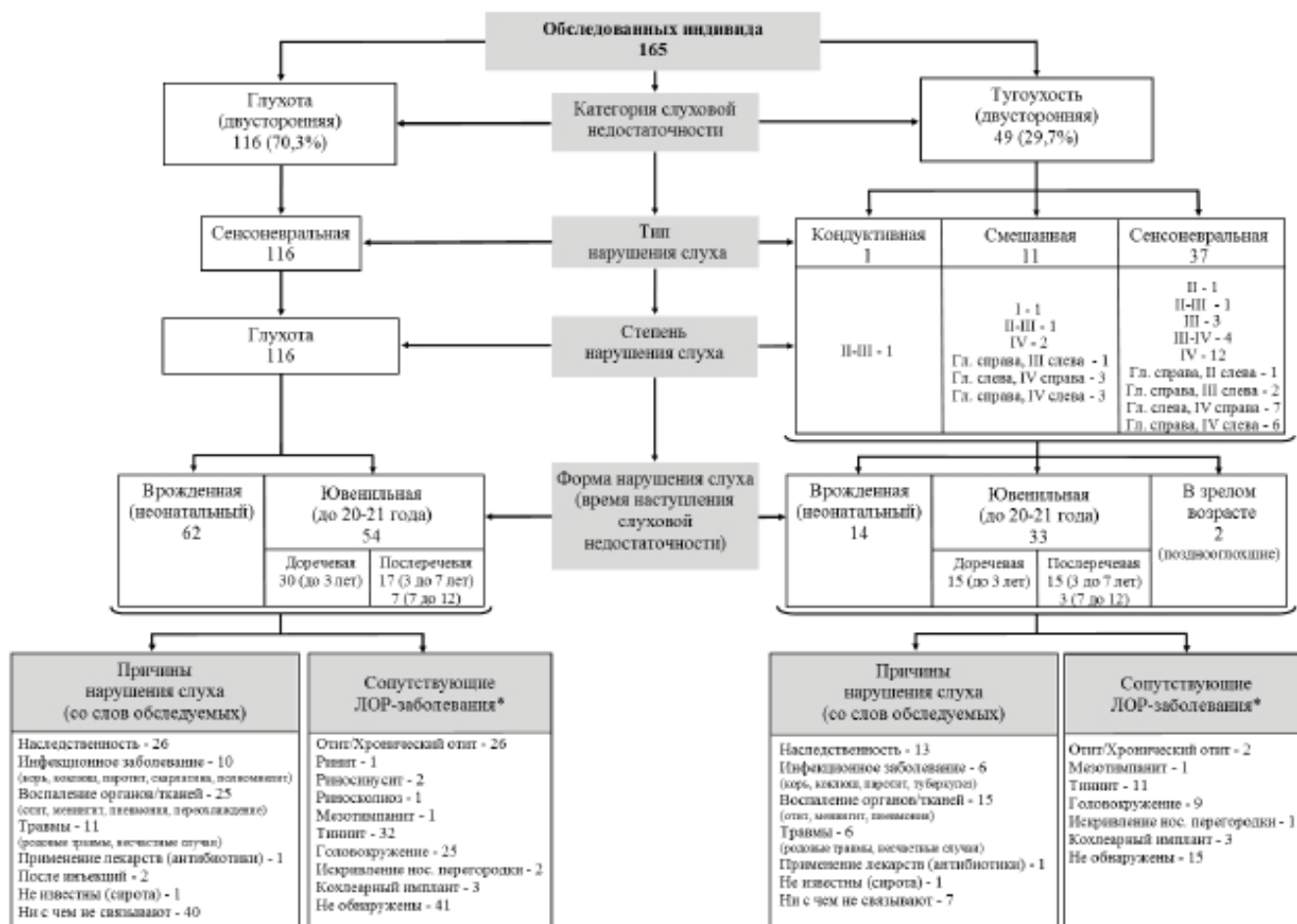
где t - t-критерий Стьюдента, SF₀ - теоретически ожидаемая сегрегационная частота, SF - ожидаемая сегрегационная частота, σ - стандартное отклонение.

Этический контроль. 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. По результатам клинко-аудиологического анализа выборка обследованных была подразделена на две группы - глухота и тугоухость различной степени тяжести, критерием разграничения которых

является разная степень потери слуха. Из 165 обследованных индивидов глухота была диагностирована у 116 (70,3%) чел., у остальных 49 (29,7%) индивидов – тугоухость (рисунок).

У всех 116 глухих индивидов была установлена двусторонняя стойкая потеря слуха по сенсоневральному типу. Из них 62 индивида считают, что потеря слуха у них с рождения/младенчества (врожденная). Доречевую форму потери слуха (период до формирования речи, до 2-3 лет) отмечают 30 чел., послеречевую или постлингвальную форму (после формирования речи) - 24, из которых 17 начали терять слух в дошкольном возрасте (от 3 до 7 лет), остальные 7 чел. - в школьном. Основными причинами нарушения слуха субъективно у себя считают: наследственность - 26 чел., перенесенные инфекционные заболевания - 10, перенесенные воспаления органов/тканей - 25, возможно полученные в детстве травмы - 11, возможно токсическое воздействие антибиотиков - 1, затруднились ответить - 1, ни с чем не связывают - 40 чел. Объективно, при отолитическом осмотре у большинства



Результаты клинко-аудиологического анализа. *у одного индивида возможно несколько сопутствующих ЛОР-заболеваний

Таблица 2

Данные для сегрегационного анализа в бурятских семьях с признаками глухоты/тугоухости

| Размер sibства | Число ядерных семей/ пробандов (n) | Число sibсов с пораженными детьми | | | | Общее число детей | | |
|----------------|------------------------------------|-----------------------------------|---|---|---|-------------------|------------|-----------|
| | | 2 | 3 | 4 | 5 | Пораженные (r) | Здоровые - | Всего (s) |
| 2 | 3 | 3 | | | | 6 | 3 | 6 |
| 3 | 2 | 2 | | | | 4 | 2 | 6 |
| 4 | 2 | | 2 | | | 6 | 2 | 8 |
| 6 | 3 | 1 | 1 | 1 | | 9 | 9 | 18 |
| 7 | 2 | 1 | 1 | | | 5 | 9 | 14 |
| 8 | 4 | 3 | | | 1 | 11 | 21 | 32 |
| 10 | 1 | | 1 | | | 3 | 7 | 10 |
| Всего | 17 | 10 | 5 | 1 | 1 | 44 | 53 | 94 |

Таблица 3

Данные для сегрегационного анализа в русских семьях с признаками глухоты/тугоухости

| Размер sibства | Число ядерных семей/ пробандов (n) | Число sibсов с пораженными детьми | | Общее число детей | | |
|----------------|------------------------------------|-----------------------------------|---|-------------------|------------|-----------|
| | | 2 | 3 | Пораженные (r) | Здоровые - | Всего (s) |
| 2 | 10 | 5 | | 10 | 10 | 20 |
| 3 | 2 | 1 | 1 | 5 | 2 | 6 |
| 4 | 2 | 2 | | 4 | 2 | 8 |
| 5 | 3 | 2 | 1 | 5 | 10 | 15 |
| 8 | 1 | 2 | | 4 | 7 | 8 |
| Всего | 18 | 12 | 2 | 28 | 31 | 57 |

обследуемых среди сопутствующих ЛОР-заболеваний отмечаются: отиты - 26 чел., тинииты - 32, головокружение - 25 чел. (рисунок).

В группе обследованных с тугоухостью (n=49) у 37 индивидов было обнаружено двустороннее стойкое понижение слуха по сенсоневральному типу, у 11 - по смешанному (кондуктивный и сенсоневральный) и у 1 - по кондуктивному типу. Из них 14 индивидов имеют врожденную форму нарушения слуха, 33 - ювенильную (у 15 чел. - доречевая, у 18 - послеречевая) и 2 чел. заметили снижение слуха в зрелом возрасте. Субъективно, из основных причин нарушения слуха отмечают: наследственность - 13 чел., перенесенные инфекционные заболевания - 6, перенесенные воспаления органов/тканей - 15 чел. Среди сопутствующих

ЛОР-заболеваний у большинства обследуемых также отмечаются тинииты (n=11) и головокружение (n=9) (рисунок).

Для подтверждения наследственного характера глухоты/тугоухости и уточнения типа наследования был проведен сегрегационный анализ.

Эмпирические данные родословных 160 пробандов позволили нам предположить вероятность передачи заболевания по аутосомно-рецессивному типу, поскольку 97% (n=155) пробандов имели слышащих родителей, не предъявляющих жалобы на нарушение слуха. У остальных пробандов (3%, n=5), имеющих глухих родителей (поражены оба родителя у 3 пробандов, один - у 2), в роду имелись слышащие sibсы и/или близкие родственники. С учетом того, что глухота/туго-

ухость крайне гетерогенна и частота/вероятность проявления данных генов имеет отличия в этнических популяциях, сегрегационный анализ был проведен отдельно для бурятских и русских семей, в которых отмечалось наследование патологического признака среди родственников пробанда (повторные случаи передачи признака - отягощенные). В анализе учитывались только sibсы в каждой ядерной семье, без учета полусибсов и косвенно (со слов родственников) зарегистрированных пораженных. При проведении анализа из материала были исключены ядерные семьи с одним ребенком, а также единичные случаи в трех поколениях (неотягощенные), поскольку в данных семьях (оба родителя слышащие) проверить сегрегацию признака не представляется возможным. Таким образом, сегрегационный анализ был проведен в 17 бурятских (табл. 2) и 18 русских семьях (табл. 3) с двумя и более детьми со слышащими родителями. Как правило, для расчета сегрегационной частоты (SF) чаще всего применяют «пробандовый» метод Вайнберга [1, 38]. Сущность метода состоит в подсчете отношения суммарного количества пораженных sibсов (без пробандов) к общему количеству всех sibсов (без пробандов).

При установлении наследственного характера патологического признака (глухота/тугоухость) в бурятских семьях вероятность регистрации (π) признака (полнота вероятности) по методу Фишера составила:

$$\pi = \sum n / \sum r = 17/44 = 0,38.$$

Полученная вероятность регистрации признака (π = 0,38) указывает на его наследственный характер и соответствует множественной неполной регистрации, где $0 < \pi \leq 1$ [32, 39].

Сегрегационная частота (SF) или ожидаемая доля пораженных для всех sibств составила:

$$SF = \sum r - n / \sum s - n = 44 - 17/94 - 17 = 27/77 = 0,35.$$

$$\sigma = \sqrt{SF(1 - SF) / \sum s - n} = \sqrt{0,35(1 - 0,35) / 94 - 17} = 0,05.$$

Вычисленная сегрегационная частота (SF = 0,35) оказалась выше теоретически ожидаемой при аутосомно-рецессивном наследовании (SF0 = 0,25). Далее было проведено сравнение полученной частоты с теоретически ожидаемой при разных типах наследования (SF0 = 0,25 - аутосомно-рецессивный (АР), SF0 = 0,50 - аутосомно-доминантный (АД)) с помощью t-критерия Стьюдента. В результате были получены отрицательные значения (t = SF0 - SF/σ: tAP = 0,25

- $\sqrt{0,35/0,05}$, $t_{AD} = 0,50 - \sqrt{0,35/0,05}$, которые опровергли данные типы наследования, где $t_{AP} > 2,58$, $t_{AD} < 2,58$.

При установлении наследственного характера патологического признака в русских семьях вероятность регистрации (π) признака по методу Фишера составила:

$$\pi = \sum n / \sum r = 68/74 = 0,64.$$

Полученная вероятность регистрации признака ($\pi = 0,64$) указывает на его наследственный характер и соответствует множественной неполной регистрации, где $0 < \pi \leq 1$.

Оценка сегрегационной частоты с учетом вероятности регистрации ($\pi = 0,64$) составила $SF=0,25$:

$$SF = \sum r - n / \sum s - n = 28 - 18/57 - 18 = 10/39 = 0,25.$$

Полученные значения сегрегационной частоты оказались равны при ожидаемом AP наследовании ($SF_0 = 0,25$) и доказывают корректность установки типа наследования заболевания в анализируемых 18 русских семьях.

Заключение. Таким образом, в результате клинико-аудиологического анализа выборки исследуемых ($n=165$), у большинства индивидов (92,7%) установлено стойкое двустороннее нарушение звуковосприятия по сенсоневральному типу ($n=116$ - глухота и 37 - тугоухость). В общей сложности 52% обследуемых ($n=87$) имели ювенильную потерю слуха, 46% (76) - врожденную форму, 1,2% (2) заметили нарушение слуха только в зрелом возрасте (в 30 и 37 лет соответственно). Сегрегационный анализ, проведенный в 17 бурятских и 18 русских семьях, позволил предположить наследственный характер случаев нарушения слуха, сегрегирующих по AP типу наследования, только в русских семьях ($SF = 0,25$, при $t = 0,64$). Полученная сегрегационная частота ($SF = 0,35$, при $t = 0,38$) патологического признака в бурятских семьях оказалась выше теоретически ожидаемой для AP типа наследования ($SF_0 = 0,25$), что свидетельствует о наличии других типов наследования и иных форм тугоухости. Следует отметить, что при тестировании той или иной гипотезы наследования оценка сегрегационной частоты была усложнена не только единичными случаями в семье, но и поздним характером проявления заболевания (в нашей выборке они составляют 52%, $n=87$). Сложность заключается в том, что при составлении родословных в таких семьях могут быть не учтены сибсы, у которых признак еще не проявился или степень потери слуха имеет легкую форму (слабослышащие, до

начала прогрессирования). При таких обстоятельствах частота здоровых в выборке семей с больными детьми неизбежно окажется завышенной. Другая проблема может быть связана с наличием в отдельных родословных с наследственнойотяаженностью других типов наследования и иных форм тугоухости, вызванных ненаследственными причинами.

Мы надеемся, что результаты, полученные в ходе данной работы, позволят в дальнейшем разработать наиболее оптимальный подход к молекулярно-генетическому исследованию наследственных нарушений слуха в Республике Бурятия, результаты которого дополнят сведения о генетической этиологии глухоты/тугоухости в популяциях Восточной Сибири.

Работа выполнена в рамках НИР ЯНЦ КМП «Изучение генетической структуры и груза наследственной патологии популяций Республики Саха (Якутия)», базовой части государственной РФ (FSRG-2020-0016) и при поддержке грантов РФФИ (18-05-600035_Арктика, 18-015-00212_A, 20-015-00328_A).

Литература

1. Гинтер Е.К. Медицинская генетика / Е.К. Гинтер; учебник. - М.: «Медицина», 2003. - С. 448.
2. Ginter E.K. Medical genetics / E.K. Ginter; Textbook. - M.: "Medicine", 2003. - P. 448. (In Russ.).
3. Изучение наследственных форм тугоухости/глухоты в Республике Тыва. Сообщение II. Оценка спектра мутаций в гене GJB2 (Cx26) и их вклада в этиологию потери слуха / М.С. Бады-Хоо, А.А. Бондарь, И.В. Морозов [и др.] // Медицинская генетика. - 2014. - Т.13, №11. - С. 23-33. <https://doi.org/10.1234/XXXX-XXXX-2014-11-30-40>.
4. Study of hereditary forms of hearing loss in the Republic of Tyuva. II. Evaluation of the mutational spectrum of the GJB2 (Cx26) gene and its contribution to the etiology of hearing loss / M.S. Bady-Khoo, A.A. Bondar, I.V. Morozov [et al.] // Medical Genetics. - 2014. - Vol. 13(11). - P. 30-40. (In Russ.) <https://doi.org/10.1234/XXXX-XXXX-2014-11-30-40>.
5. A common founder for the 35delG GJB2 gene mutation in connexin 26 hearing impairment / L.V. Laer, P. Coucke, R.F. Mueller [et al.] // J Med Genet. - 2001. - Vol. 38(8). - P. 515-518. doi: 10.1136/jmg.38.8.515.
6. Antonarakis S.E. Mendelian disorders deserve more attention / S.E. Antonarakis, J.S. Beckmann // Nature Reviews Genetics. - 2006. - Vol. 7(4). - P. 277-282. doi:10.1038/nrg1826.
7. 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.] // J. Hum. Genet. - 2011. - Vol. 1(9). - P. 631-639.
8. Autosomal recessive nonsyndrom-

ic deafness locus DFNB63 at chromosome 11q13.2-q13.3 / S.Y. Khan, S. Riazuddin, M. Tariq [et al.] // Hum Genet. - 2007. - Vol. 120(6) - P. 789-793. doi: 10.1007/s00439-006-0275-1.

7. 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). - E34-53. doi: 10.1002/lary.24332.

8. Congenital non-syndromal autosomal recessive deafness in Bengkala, an isolated Balinese village / S. Winata, I. N. Arhya, S. Moeljopawiro [et al.] // J Med Genet. - 1995. - Vol. 32(5). - P. 336-43. doi: 10.1136/jmg.32.5.336.

9. Connexin 26 mutations associated with the most common form of non-syndromic neurosensory autosomal recessive deafness (DFNB1) in Mediterraneans / L. Zelante, P. Gasparini, X. Estivill [et al.] // Hum. Mol. Genet. - 1997. - Vol. 6(9). - P. 1605-1609.

10. Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness / D.P. Kelsell, J. Dunlop, H.P. Stevens [et al.] // Nature. - 1997. - Vol. 387(6628). - P. 80-83.

11. Consanguinity and endogamy in Northern Tunisia and its impact on non-syndromic deafness / S.B. Arab, S. Masmoudi, N. Beltaief [et al.] // Genet Epidemiol. - 2004. - Vol. 27(1). - P. 74-79. doi: 10.1002/gepi.10321.

12. Del Castillo F.J. DFNB1 Non-syndromic Hearing Impairment: Diversity of Mutations and Associated Phenotypes / F.J. Del Castillo, I. Del Castillo // Front Mol Neurosci. - 2017. - Vol. 22;10. - P. 428. doi: 10.3389/fnmol.2017.00428.

13. DFNB40, a recessive form of sensorineural hearing loss, maps to chromosome 22q11.21-12.1 / S. Delmaghani, A. Aghaie, S. Compain-Nouaille [et al.] // Eur J Hum Genet. - 2003. - Vol. 11(10). - P. 816-8. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201045.

14. Distribution and frequencies of PDS (SLC26A4) mutations in Pendred syndrome and nonsyndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct: a unique spectrum of mutations in Japanese / K. Tsukamoto, H. Suzuki, D. Harada [et al.] // Eur J Hum Genet. - 2003. - Vol. 11(12). - P. 916-922. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201073.

15. Ethnic-specific spectrum of GJB2 and SLC26A4 mutations: their origin and a literature review / K. Tsukada, S.Y. Nishio, M. Hattori [et al.] // Ann Otol Rhinol Laryngol. - 2015. - Vol. 124. (Suppl). - P. 61-76. doi: 10.1177/0003489415575060.

16. First molecular screening of deafness in the Altai Republic population / O. Posukh, N. Palares-Ruiz, V. Tadinova [et al.] // BMC Med. Genet. - 2005. - Vol. 6(1). - P. 12.

17. Fisher R.A. The 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>.

18. GJB2 deafness gene shows a specific spectrum of mutations in Japan, including a frequent founder mutation / A. Ohtsuka, I. Yuge, S. Kimura [et al.] // Hum Genet. - 2003. - Vol. 112(4). - P. 329-33. doi: 10.1007/s00439-002-0889-x.

19. Haplotype Diversity and Reconstruction of Ancestral Haplotype Associated with the c.35delG Mutation in the GJB2 (Cx26) Gene among the Volgo-Ural Populations of Russia / L.U. Dzhemileva, O.L. Posukh, N.A. Barashkov [et al.] // Acta Naturae. - 2011. - Vol. 3(3). - P. 52-63.

20. High carrier frequency of the 35delG deafness mutation in European populations. Genetic Analysis Consortium of GJB2 35delG / P. Gasparini, R. Rabionet, G. Barbujani [et al.] // Eur J Hum Genet. - 2000. - Vol. 8(1). - P. 19-23. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200406.

21. High prevalence of V37I genetic variant in the connexin-26 (GJB2) gene among non-syndromic hearing impaired and control Thai individuals / D. Wattanasirichaigoon, C. Limwongse, C. Jariengprasert [et al.] // Clin. Genet. - 2004. - Vol. 66(5). - P. 452-460.
22. Localization of a novel autosomal recessive nonsyndromic hearing impairment locus DFNB65 to chromosome 20q13.2-q13.32 / A. Tariq, R.L.P. Santos, M.N. Khan [et al.] // J Mol Med (Berl). - 2006. - Vol. 84(6). - P. 484-90. doi: 10.1007/s00109-005-0023-3.
23. Molecular analysis of the GJB2, GJB6 and SLC26A4 genes in Korean deafness patients / K.Y. Lee, S.Y. Choi, J.W. Bae [et al.] // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. - 2008. - Vol. 72(9). - P. 1301-1309. doi: 10.1016/j.ijporl.2008.05.007.
24. Morton C.C. Newborn hearing screening - A silent revolution / C.C. Morton, W.E. Nance // N. Engl. J. Med. - 2006. - Vol. 354. - P. 2151-2164.
25. Mutations in DNMT1 cause hereditary sensory neuropathy with dementia and hearing loss / C.J. Klein, M.V. Botuyan, Y. Wu [et al.] // Nat Genet. - 2011. - Vol. 43. - P. 595-600.
26. Mutations in the connexin 26 gene (GJB2) among Ashkenazi Jews with nonsyndromic recessive deafness / R.J. Morell, H.J. Kim, L.J. Hood // N Engl J Med. - 1998. - Vol. 339(21). - P. 1500-1505. doi: 10.1056/NEJM199811193392103.
27. Mutations of MYO6 are associated with recessive deafness, DFNB37 / Z.M. Ahmed, R.J. Morell, S. Riazuddin [et al.] // Am J Hum Genet. - 2003. - Vol. 72(5). - P. 1315-22. doi: 10.1086/375122.
28. Nonsyndromic autosomal recessive deafness is linked to the DFNB1 locus in a large inbred Bedouin family from Israel / D.A. Scott, R. Carmi, K. Elbedour [et al.] // Am. J. Hum. Genet. - 1995. - Vol. 57(4). - P. 965-8.
29. 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.] // Am. J. Hum. Genet. - 1998. - Vol. 62(4). - P. 792-799.
30. Pattern of connexin 26 (GJB2) mutations causing sensorineural hearing impairment in Ghana / C. Hamelmann, G.K. Amedofu, K. Albrecht [et al.] // Hum. Mutat. - 2001. - Vol. 18(1). - P. 84-85.
31. Prevalence of p.V37I variant of GJB2 in mild or moderate hearing loss in a pediatric population and the interpretation of its pathogenicity / S.Y. Kim, G. Park, K-H. Han [et al.] // PLoS One. - 2013. - Vol. 25;8(4):e61592. doi: 10.1371/journal.pone.0061592.
32. Smith C.A. A note on the effects of method of ascertainment on segregation ratios / C.A. Smith // Ann Hum Genet. - 1959. - Vol. 23. - P. 311-323.
33. 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.
34. 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 / M.S. Bady-Khoo, A.A. Bondar, I.V. Morozov [et al.] // Medical Genetics. - 2014. Vol. 13(11). - P. 30-40. (In Russ.) doi.org/10.1234/XXXX-XXXX-2014-11-30-40.
35. Targeted genomic capture and massively parallel sequencing to identify genes for hereditary hearing loss in Middle Eastern families / Z. Brownstein, L.M. Friedman, H. Shahin // Genome Biol. - 2011. - Vol. 14;12(9). - P. 89. doi: 10.1186/gb-2011-12-9-r89.
36. The prevalence of connexin 26 (GJB2) mutations in the Chinese population / X.Z. Liu, X.J. Xia, X.M. Ke [et al.] // Hum Genet. - 2002. - Vol. 111(4-5). - P. 394-397. doi: 10.1007/s00439-002-0811-6.
37. Unique Mutational Spectrum of the GJB2 Gene and its Pathogenic Contribution to Deafness in Tuvinians (Southern Siberia, Russia): A High Prevalence of Rare Variant c.516G>C (p.Trp172Cys) / O.L. Posukh, M.V. Zytsar, M.S. Bady-Khoo [et al.] // Genes. - 2019. - Vol. 10(6). - P. 429. doi.org/10.3390/genes10060429.
38. Vogel F. Human Genetics: Problems and Approaches / F. Vogel, A.G. Motulsky // Springer; 1st ed. - 1979. - Corr. 2nd printing edition (June 17, 1982) - P. 700.
39. Morton N.E. Genetic tests under incomplete ascertainment / N.E. Morton // Am. J. Hum. Genet. - 1959. - Vol. 11(1). - P. 1-16.

ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ. ПРОФИЛАКТИКА

С.И. Софронова, А.Н. Романова, В.М. Николаев

ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ НИМИ У КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ АРКТИЧЕСКОЙ ТЕРРИТОРИИ ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.72.13

УДК 616-008.9. 1-81(571.56)

Исследовалось влияние курения на метаболические нарушения и определение ассоциации между ними у коренного населения северной территории Якутии. Выявлена высокая частота факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии, таких как избыточная масса тела, ожирение и курение. Подтверждены данные зарубежных ученых о подавлении уровня секреции инсулина под воздействием никотина. Получена одинаковая ассоциация уровня глюкозы с артериальным давлением как у курящих, так и некурящих лиц. Метаболические нарушения у коренного населения северной территории Якутии обусловлены изменением традиционного уклада жизни со снижением двигательной активности, характера питания, несоблюдением здорового образа жизни.

Ключевые слова: курение, избыточная масса тела, ожирение, инсулин, глюкоза, систолическое артериальное давление, коренное население, Якутия.

The study of the effect of smoking on metabolic disorders and determination of the association between them in the indigenous population of the northern territory of Yakutia was carried out. A high frequency of risk factors for the development of cardiovascular pathology, such as overweight, obesity and smoking, was revealed. We have confirmed the data of foreign scientists on the suppression of the level of insulin secretion under the influence of nicotine. The same association of glucose level with blood pressure was obtained in both smokers and non-smokers. Metabolic disorders in the indigenous population of the northern territory of Yakutia are caused by a change in the traditional way of life with a decrease in physical activity, diet, and non-observance of a healthy lifestyle.

Key words: smoking, overweight, obesity, insulin, glucose, systolic blood pressure, indigenous population, Yakutia.

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл. н. с.-руковод. отдела, ORCID: 0000-0003-0010-9850, sara2208@mail.ru, **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор Центра, ORCID: 0000-0002-4817-5315, **НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович** – к.б.н., гл.н.с.-руковод. отдела.

Введение. Распространенность избыточной массы тела и ожирения является глобальной эпидемией, поражающей как развитые страны, так и развивающиеся [13,21,26]. Многочисленными исследователями доказана