

Ф.М. Терютин, Т.В. Борисова, А.М. Чердонова,
Г.П. Романов, В.Г. Пшенникова, А.В. Соловьев,
С.А. Федорова, Н.А. Барашков

DOI 10.25789/YMJ.2025.90.06

УДК 575.174

АТИПИЧНЫЕ СЛУЧАИ СНИЖЕНИЯ СЛУХА У ПАЦИЕНТОВ С МИТОХОНДРИАЛЬНЫМ ВАРИАНТОМ М.1555А>G ГЕНА *MT-RNR1* В БУРЯТИИ

В ранее проведенном исследовании мы обнаружили высокую распространенность варианта м.1555А>G гена *MT-RNR1*, приводящего к митохондриальной форме потери слуха (*MT-RNR1*, OMIM 561000), среди пациентов с тугоухостью и глухотой, проживающих в регионе озера Байкал. В связи с этим в настоящей работе в обнаруженном сибирском очаге накопления данного митохондриального заболевания проведен генотип-фенотипический анализ слуховой функции у индивидов с вариантом м.1555А>G. Клинико-аудиологический анализ был проведен у 48 чел. с м.1555А>G, средний возраст которых составил 51,3±15,5 года. Полученные генотип-фенотипические характеристики согласуются с ранее проведенными исследованиями особенностей слуховой функции у индивидов с м.1555А>G, которые отмечают неполную пенетрантность проявления патологического фенотипа в пораженных семьях. В исследованной когорте особый интерес представляют три случая смешанного типа снижения слуха, включающего как сенсоневральный (патология внутреннего уха), так и кондуктивный компонент (патология среднего уха), который не характерен для митохондриальной формы потери слуха (*MT-RNR1*). Авторами не исключается вероятность того, что обнаруженные клинические признаки могут быть следствием ранее не описанного системного поражения органа слуха при митохондриальном варианте м.1555А>G гена *MT-RNR1*. Вместе с тем обнаруженные случаи могут быть связаны с перекрестным патологическим эффектом, обусловленным другой формой менее распространенного или редкого заболевания, что требует дальнейших молекулярно-генетических исследований.

Ключевые слова: митохондриальная потеря слуха, вариант м.1555А>G, ген *MT-RNR1*, генотип-фенотипический анализ, Бурятия.

In the previous study, we found a high prevalence of the m.1555A>G variant of the *MT-RNR1* gene, which causes mitochondrial hearing loss (OMIM 561000) among deaf patients living in the Baikal Lake region. In this regard, in the present study, a genotype-phenotypic analysis of the hearing function in individuals with the m.1555A>G variant was carried out in the discovered Siberian region. Clinical and audiological analysis was performed in 48 people with this mitochondrial variant, whose average age was 51.3±15.5 years. The obtained genotype-phenotypic data are consistent with previously conducted studies of the features of the auditory function in individuals with m.1555A>G, which note incomplete penetrance of the manifestation of the pathological phenotype. Of particular interest in our cohort are three cases of mixed hearing loss, including both sensorineural (inner ear defect) and conductive (middle ear defect) components. We do not exclude the possibility that the detected clinical signs may be a consequence of systemic damage to the hearing organ in this mitochondrial variant. On the other hand, the detected cases may be associated with a cross-pathological effect caused by another form of a less common or rare disease, which requires further molecular genetic studies.

Keywords: mitochondrial hearing loss, m.1555A>G variant, *MT-RNR1* gene, genotype-phenotypic analysis, Buryatia.

Для цитирования: Терютин Ф.М., Борисова Т.В., Чердонова А.М., Романов Г.П., Пшенникова В.Г., Соловьев А.В., Федорова С.А., Барашков Н.А. Атипичные случаи снижения слуха у пациентов с митохондриальным вариантом м.1555А>G гена *MT-RNR1* в Бурятии. 2025; 90(2): 29-33. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.90.06>

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем, 677000, Якутск, ул. Ярославского, 6/3: **ТЕРЮТИН Федор Михайлович** – к.м.н., н.с., rest26@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8659-0886; **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н., в.н.с., руковод. лаб., psennikovavera@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6866-9462; **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., barashkov2004@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6984-7934.

Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, 677000, Якутск, ул. Кулаковского, 48: **БОРИСОВА Туяра Валерьевна** – м.н.с. ИЕН, borisovavt96@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5019-067; **ЧЕРДОНОВА Александра Матвеевна** – м.н.с. ИЕН, cherdonovasasha96@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4168-9516; **РОМАНОВ Георгий Прокопьевич** – к.б.н., н.с. ИЕН, gromanov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2936-5818; **СОЛОВЬЕВ Айсен Васильевич** – к.б.н., с.н.с. ИЕН, [neloann@mail.ru](mailto:nelloann@mail.ru), ORCID: 0000-0003-0914-3609; **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., зав. лаб. ИЕН, с.н.с. ЯНЦ КМП, sardanafedorova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6952-3868.

Введение. Митохондрии представляют собой внутриклеточные органеллы, ответственные за выработку аденозинтрифосфата (АТФ) посредством процесса, называемого окислительным фосфорилированием [20]. В этом процессе энергия высвобождается за счет расщепления глюкозы и жирных кислот через дыхательную цепь митохондрий [31]. Мутации в митохондриальной ДНК были описаны преимущественно при различных редких синдромах, но также встречаются при более распространенных заболеваниях, таких как нейросенсорная тугоухость/глухота. Одной из таких митохондриальных мутаций, приводящих к изолированной потере слуха, является м.1555А>G в гене *MT-RNR1* (OMIM 561000), кодирующем 12S

rRNA. Существует несколько гипотез относительно патогенетического механизма м.1555А>G гена *MT-RNR1*. В целом исследователи полагают, что вариант м.1555А>G гена *MT-RNR1* по сравнению с другими патогенными вариантами в митохондриальной ДНК является одним из наиболее «мягких», поскольку не приводит к системным нарушениям, а также не всегда приводит к потере слуха, а проявление патогенного эффекта данной мутации требует участия модулирующих факторов [12, 22, 24]. Одними из таких модуляторов, вероятно, являются антибиотики аминогликозидного ряда, принцип действия которых основан на их способности связываться с А-сайтом 16S субъединицы бактериальной рибосомы и таким образом избирательно на-

рушать синтез прокариотических белков, не затрагивая рибосомы эукариот из-за структурных различий [12, 25]. При замене A>G в позиции 1555 12S рРНК человека образуется новое C-G спаривание, что приводит к сходству с A-сайтом бактериальной 16S рРНК, который является мишенью для антибиотиков аминогликозидного ряда [13]. Однако, согласно другой гипотезе, вариант m.1555A>G гена *MT-RNR1* может проявлять патогенный эффект без влияния внешних модуляторов [10, 12, 13, 16, 23, 25, 30]. Поскольку замена аденина на гуанин в позиции 1555 гена *MT-RNR1* приводит к изменению консервативного A-сайта (аминоацил-тРНК-акцепторный сайт) 12S рРНК, то это может приводить к ошибкам считывания при синтезе белков окислительного фосфорилирования [23].

В ранее проведенном исследовании мы обнаружили высокую распространенность варианта m.1555A>G гена *MT-RNR1* среди пациентов с нарушениями слуха, проживающих в регионе озера Байкал [15]. При средней общемировой распространенности варианта m.1555A>G в 1,8% (863/47328) общий вклад среди пациентов с нарушениями слуха в Республике Бурятия составил 12,7% (21/165), а среди бурятских пациентов – 20,2% (15/74) [15]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что Восточная Сибирь является вторым по величине очагом накопления митохондриальной формы потери слуха в мире, после Южно-Европейской территории Иберийского полуострова, где общий вклад этой формы потери слуха варьирует от 17% до 41% [6, 34]. Анализ полного митохондриального генома в 14 неродственных бурятских семьях, несущих вариант m.1555A>G, выявил общую для подавляющего большинства обследованных индивидов митохондриальную линию, относящуюся к субгаплогруппе A5b (92,9%). Учитывая, что более 90% бурятских семей с вариантом m.1555A>G принадлежали к общей материнской линии, было сделано заключение, что высокая распространенность этого патогенного варианта в регионе озера Байкал обусловлена эффектом основателя [15].

В связи с этим в настоящей работе в обнаруженном сибирском очаге накопления данного митохондриального заболевания проведен генотип-фенотипический анализ состояния слуховой функции у пациентов с вариантом m.1555A>G в гене *MT-RNR1*.

Материалы и методы. В Республике Бурятия было исследовано 48 чел.

с патогенным вариантом m.1555A>G гена *MT-RNR1*, средний возраст на момент исследования которых составил $51,3 \pm 15,5$ года. Выборку исследования составили: буряты – 97,9% (47/48), русские – 2,1% (1/48).

Аудиологическое исследование состояния слуха было проведено с помощью тональной пороговой аудиометрии с применением аудиометра «AA222» (Interacoustics, Denmark). Степень потери слуха оценивали по порогам слышимости лучше слышащего уха в речевом диапазоне частот 0,5, 1,0, 2,0, 4,0 кГц по международной классификации, согласно которой I степень тугоухости соответствует 26-40 дБ, II степень – 41-55 дБ, III степень – 56-70 дБ, IV степень – 71-90 дБ, глухота >90 дБ. Для детального аудиологического анализа мы использовали клинически важный речевой диапазон частот (РДЧ_{0,5,1,0,2,0,4,0 кГц}). Аудиограммы, имевшие обрывы, нормализовались путем введения максимальных значений (120,0 дБ) на частотах, на которые пациент не реагировал. Сенсоневральный тип потери слуха устанавливали в случаях увеличения порогов костной и воздушной проводимости на аудиограммах, смешанный - при увеличении 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, если междушумная разница порогов слышимости на частотах РДЧ_{0,5,1,0,2,0,4,0 кГц} составляла более 15,0 дБ.

Геномная ДНК была экстрагирована фенольно-хлороформным методом из венозной крови. Детекция варианта m.1555A>G в гене *MT-RNR1* была проведена с помощью ПЦР-ПДРФ анализа с использованием ранее описанной последовательности олигонуклеотидных праймеров, с модифицированным обратным праймером, который позволяет создать искусственный сайт

узнавания для эндонуклеазы рестрикции *Hae* III [10]. В результате после 12-часовой обработки амплификата при 37°C ферментом *Hae* III в норме (1555A) образуется два рестриционных фрагмента (216 и 123 п.н.), при замене (1555G) – три рестриционных фрагмента (216, 93 и 30 п.н.). Верификация наличия m.1555A>G в гене *MT-RNR1* была проведена методом секвенирования по Сэнгеру с использованием оригинальной последовательности олигонуклеотидных праймеров: F – AAACGCTTAGCCTAGCCACA, R – GCTACACTCTGGTTCGTCCA, подобранных с помощью программы Primer-BLAST [29].

Обследования, предусмотренные рамками данной 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.).

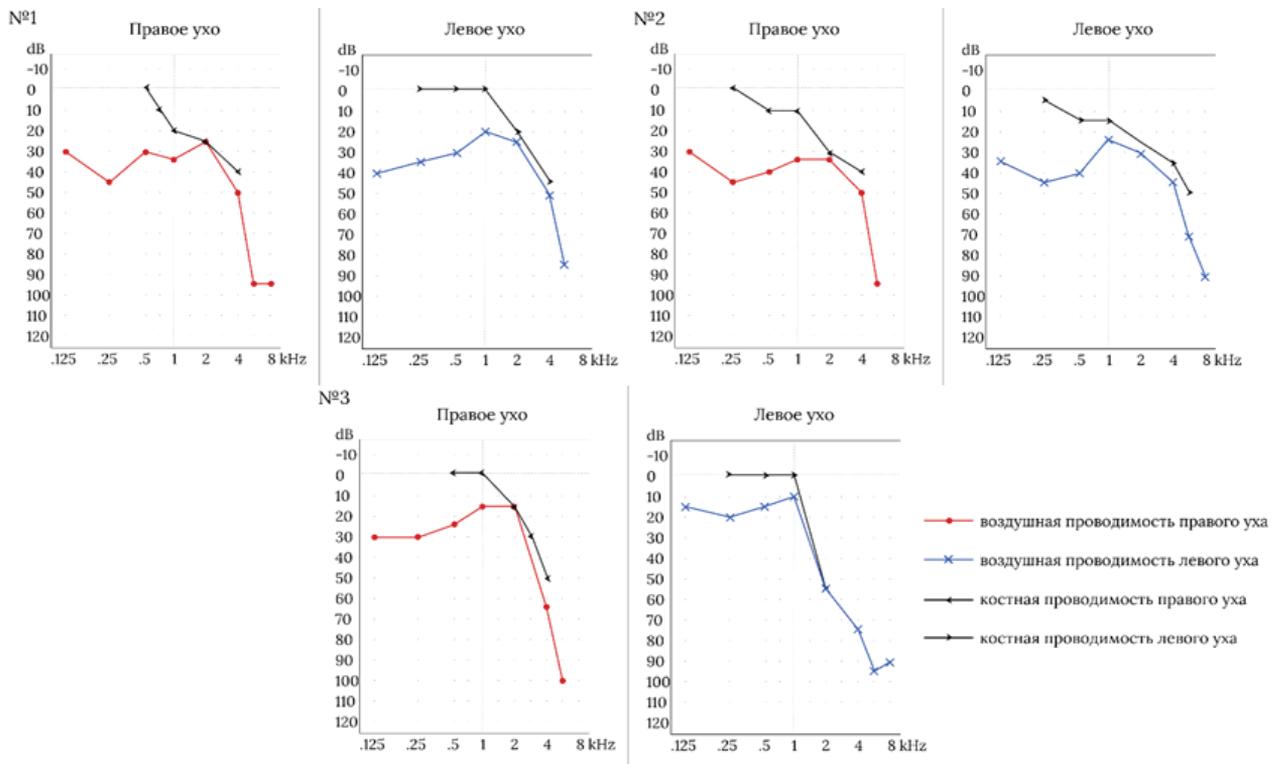
Результаты и обсуждение. В настоящей работе проведен клинико-аудиологический анализ слуховой функции у 48 индивидов с митохондриальным вариантом m.1555A>G гена *MT-RNR1* (средний возраст 51,3 года), проживающих в Республике Бурятия. В результате получены аудиологические профили состояния слуховой функции у всех участников исследования. Характеристика состояния слуха у индивидов с m.1555A>G в гене *MT-RNR1* представлена в таблице.

У 27,1% индивидов с вариантом m.1555A>G гена *MT-RNR1* слух в РДЧ_{0,5,1,0,2,0,4,0 кГц} был в пределах нормальных значений. У 64,6% обследованных тип потери слуха был сенсоневральным, различной степени тяжести: от I–II степени тугоухости до глухоты (таблица). У 8,4% пациентов с вариантом m.1555A>G гена *MT-RNR1* обнаружена смешанная форма потери слуха, включающая как сенсоневраль-

Характеристика слуховой функции у индивидов с m.1555A>G в гене *MT-RNR1*

Тип и степень потери слуха	n	%
Слух в пределах нормы	13	27,1
Сенсоневральная потеря слуха (n=31, 64,6%)		
I-II степень	2	4,1
III-IV степень	9	18,7
Глухота	20	41,6
Смешанная форма потери слуха (n=4, 8,4%)		
I-II степень	4	8,4
Всего	48	100

Примечание. n – количество индивидов с m. 1555A>G в гене *MT-RNR1*.



Аудиограммы пациентов со смешанной формой потери слуха с митохондриальным вариантом *m.1555A>G* в гене *MT-RNR1*

ный (патология внутреннего уха), так и кондуктивный компонент (патология среднего уха). У одного из четырех пациентов со смешанным типом потери слуха выявлена перфорация барабанной перепонки, свидетельствующая о воспалительных процессах обусловленном средним отитом. У оставшихся троих пациентов признаков, связанных со средним отитом, не обнаружено. Возраст на момент исследования данных трех пациентов составил 54, 68 и 69 лет соответственно. Все трое пациентов – один мужчина и две женщины – происходили из неродственных между собой бурятских семей и проживали в одном районе Республики Бурятия. Следует отметить, что до момента обследования данные пациенты не предъявляли жалоб на состояние слуха, однако, по данным проведенного клинико-аудиологического обследования, потеря слуха в речевом диапазоне частот (РДЧ_{0,5,1,2,4кГц}) соответствовала I степени смешанной тугоухости. Аудиограммы пациентов со смешанной формой потери слуха с вариантом *m.1555A>G* в гене *MT-RNR1* представлены на рисунке.

Полученные нами генотип-фенотипические данные согласуются с ранее проведенными исследованиями особенностей слуховой функции у пациентов с вариантом *m.1555A>G* в гене *MT-RNR1*, которые отмечают не-

полную пенетрантность проявления патологического фенотипа в пораженных семьях [10, 12, 13, 16, 23, 25, 30, 32]. Другими словами, не все носители *m.1555A>G* могут иметь клинически значимое снижение слуха. Считается, что возраст начала, а также степень снижения слуха у индивидов с *m.1555A>G* в гене *MT-RNR1* могут варьировать в широких пределах – от нормального слуха до глухоты. Проявление признаков потери слуха у носителей варианта *m.1555A>G* в некоторых семьях положительно коррелировало с лечением аминогликозидными антибиотиками [10, 12, 13, 16, 23, 25, 30], а также с возрастом пациентов [42]. Однако не все зарегистрированные случаи митохондриальной потери слуха могут быть объяснены ототоксическим действием лекарственных препаратов и прогрессией с возрастом. В связи с этим многие исследователи полагают, что существуют и другие, в том числе генетические факторы (митохондриальное окружение и/или варианты в ядерном геноме), модулирующие патологическое «проявление» варианта *m.1555A>G* [7, 10, 12, 13, 14, 18, 23, 25, 27, 32].

Поскольку мы не нашли в литературе упоминаний о кондуктивном или смешанном типе потери слуха у пациентов с *m.1555A>G* в гене *MT-RNR1*, а патогенетический механизм мито-

хондриальной потери слуха связан с повреждением клеток улитки, то тип потери слуха должен быть исключительно сенсоневральным. В связи с этим из нашей когорты обследованных индивидов особый интерес представляют три случая смешанного типа снижения слуха у пациентов с *m.1555A>G* в гене *MT-RNR1*. Мы не исключаем вероятность того, что обнаруженные клинические признаки могут быть следствием ранее не описанного системного поражения органа слуха при митохондриальном варианте *m.1555A>G*. Поскольку, несмотря на то, что при варианте *m.1555A>G* гена *MT-RNR1* общепринятым считается несиндромальный сенсоневральный тип потери слуха, существует альтернативное мнение о том, что данный патогенный вариант способен иметь не только локальный, но и даже мультиорганный потенциал поражения, что требует более широкого клинического изучения данной формы заболевания, поскольку мультисистемные проявления могут быть едва заметными или даже субклиническими (низкий рост, остеопороз, артериальная гипертензия и рецидивирующая головная боль) [11].

Вместе с тем, зарегистрированные нами три случая смешанного типа снижения слуха у пациентов с *m.1555A>G* в гене *MT-RNR1* в Республике Бурятия могут быть связаны с перекрестным

патологическим эффектом, обусловленным другой формой менее распространенного или редкого заболевания. Ввиду отсутствия у обследованных нами пациентов прочих клинических проявлений, а также в связи с их возрастом (54, 68 и 69 лет) и полом (один мужчина и две женщины) маловероятно, что выявленные случаи связаны с перекрестным эффектом Х-сцепленной рецессивной формы потери слуха (DFNX2, OMIM 304400). Кроме того, мы не можем полностью исключить версию об атипичном проявлении (неполная пенетрантность клинических признаков) одного из редких синдромов, при которых может наблюдаться смешанный тип потери слуха: бронхио-ото-ренальный синдром (OMIM 113650), синдром Стиклера (OMIM 108300), синдром Марфана (OMIM 154700), синдром Тричера Коллинза (OMIM 154500), синдром Аксенфельда-Ригера (OMIM 602482) и мно-гих др.

Однако, по нашему мнению, наиболее вероятной причиной может являться идиопатический неинфекционный очаг патологического процесса в отделах среднего уха, обусловленный отосклерозом. В основе отосклеротического процесса лежат очаговые поражения костной капсулы ушного лабиринта, при этом в процессе роста здоровая кость замещается вновь образующей порозной, губчатой спонгиозной костной тканью, богатой сосудами, в связи с чем ранние стадии отосклероза иногда называют отоспонгиозом. Распространенность отосклероза в мире варьирует от 1 на 330 в Европе, 1 на 3300 в Африке, до 1 на 33000 в Азии [35]. Пациенты обычно имеют кондуктивную потерю слуха, с преимущественным поражением на низких и средних частотах, которая часто прогрессирует до смешанного типа потери слуха. Как правило, заболевание манифестирует во втором, третьем или четвертом десятилетии и в целом успешно корректируется с помощью комбинации хирургических методов и слуховых аппаратов [28]. Хотя в настоящее время были выявлены как средовые, так и генетические факторы риска, этиология спорадических случаев отосклероза остается неизвестной [5]. Исключения составляют редкие семейные формы отосклероза, сегрегирующие по аутосомно-доминантному типу наследования, для некоторых из которых были картированы генетические локусы, сцепленные с данным заболеванием [1, 2, 4, 8, 17, 19, 36, 37]. Несмотря на некоторые успехи в

картировании локусов, сцепленных с отосклерозом, до настоящего времени патогенных вариантов в каких-либо генах не было обнаружено. Однако в 2022 г. в семьях с отосклерозом из Канадской провинции Ньюфаундленд и Лабрадор была идентифицирована 15-нуклеотидная гетерозиготная делеция в кодирующей области гена *FOXL1* [3], продукт которого предположительно участвует в процессах ремоделирования кости в слуховой капсуле [26], которая была описана как казуативная для аутосомно-доминантной формы отосклероза 11 типа (OMIM 620576) [3].

Выводы. Учитывая атипичный для митохондриальной формы тугоухости – смешанный тип потери слуха у троих бурятских пациентов с m.1555A>G в гене *MT-RNR1*, который не был связан со средним отитом, обнаруженные клинические признаки могут быть следствием ранее не описанного системного поражения при данном митохондриальном варианте. Вместе с тем обнаруженные клинические признаки могут быть вызваны перекрестным патологическим эффектом, обусловленным другой неустановленной формой заболевания. По нашему мнению, наиболее вероятной причиной атипичной картины снижения слуха у пациентов с m.1555A>G может быть перекрестный патологический эффект, вызванный отосклерозом или другим редким заболеванием, при котором может наблюдаться смешанный тип потери слуха (бронхио-ото-ренальный синдром, синдром Стиклера, синдром Марфана, синдром Тричера Коллинза, синдром Аксенфельда-Ригера и множество других синдромов). Учитывая широкий спектр нозологических форм, связанных со смешанным типом потери слуха, полученные результаты требуют дальнейших молекулярно-генетических исследований с применением высокопроизводительных методов секвенирования.

Работа выполнена в рамках НИР ЯНЦ КМП «Изучение генетической структуры и груза наследственной патологии в популяциях Республики Саха (Якутия)» и Государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (FSRG-2023-0003).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. A new locus for otosclerosis, OTSC8, maps to the pericentromeric region of chromosome 9 / I. Bel Hadj Ali, M. Thys, N. Beltaief [et al.] //

Hum Genet. 2008. 123:267–272. <https://doi.org/10.1007/s00439-008-0470-3>

2. A new locus for otosclerosis, OTSC10, maps to chromosome 1q41-44 / I. Schrauwen, N.J. Weegerink, E. Franssen [et al.] // Clin Genet. 2011. 79:495–497. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2010.01576.x>

3. A pathogenic deletion in Forkhead Box L1 (FOXL1) identifies the first otosclerosis (OTSC) gene / N. Abdelfatah, A.A. Mostafa, C.R. French [et al.] // Hum Genet. 2022. 141(3-4):965-979. doi: 10.1007/s00439-021-02381-1.

4. A second gene for otosclerosis, OTSC2, maps to chromosome 7q34-36 / K. Van Den Boogaert, P.J. Govaerts, I. Schatteman [et al.] // Am J Hum Genet. 2001. 68:495–500. <https://doi.org/10.1086/318185>

5. Babcock T.A., Liu X.Z. Otosclerosis: From Genetics to Molecular Biology // Otolaryngol Clin North Am. 2018. 51:305–318. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2017.11.002>

6. Bravo O., Ballana E., Estivill X. Cochlear Alterations in Deaf and Unaffected Subjects Carrying the Deaf-ness-Associated A1555G Mutation in the Mitochondrial 12S rRNA Gene // Biochem Biophys Res Commun. 2006. 344, 511–516, doi:10.1016/j.bbrc.2006.03.143.

7. Candidate locus for a nuclear modifier gene for maternally inherited deafness / Y. Bykhovskaya, X. Estivill, K. Taylor [et al.] // American journal of human genetics. 2000. 66(6), 1905–1910. <https://doi.org/10.1086/302914>

8. Chromosomal mapping and phenotypic characterization of hereditary otosclerosis linked to the OTSC4 locus / Z. Brownstein, A. Goldfarb, H. Levi [et al.] // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2006. 132:416–424. <https://doi.org/10.1001/archotol.132.4.416>

9. Deafness due to A1555G mitochondrial mutation without use of aminoglycoside / T. Matsunaga, H. Kumanomido, M. Shiroma [et al.] // Laryngoscope. 2004. 114. 1085-91. doi: 10.1097/00005537-200406000-00024.

10. 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. 62. 27–35. doi:10.1086/301676.

11. Finsterer J. Variant m.1555A>G in MT-RNR1 causes hearing loss and multiorgan mitochondrial disorder // Medicine (Baltimore). 2020 99(6):e18488. doi: 10.1097/MD.00000000000018488.

12. Guan M.X., Fischel-Ghodsian N., Attardi G. Biochemical Evidence for Nuclear Gene Involvement in Phenotype of Non-Syndromic Deafness Associated with Mitochondrial 12S RRNA Mutation // Hum Mol Genet. 1996. 5. 963–971. doi:10.1093/hmg/5.7.963.

13. Hamasaki K., Rando R.R. Specific Binding of Aminoglycosides to a Human RRNA Construct Based on a DNA Polymorphism Which Causes Aminoglycoside-Induced Deafness // Biochemistry. 1997. 36. 12323–12328, doi:10.1021/bi970962r.

14. Heterozygous SSBP1 start loss mutation co-segregates with hearing loss and the m.1555A>G mtDNA variant in a large multigenerational family / P.J. Kullar, A. Gomez-Duran, P.A. Gammage [et al.] // Brain. 2018. 141(1):55-62. doi: 10.1093/brain/awx295.

15. High prevalence of m.1555A>G in patients with hearing loss in the Baikal Lake region of Russia as a result of founder effect / T.V. Borisova, A.M. Cherdonova, V.G. Pshennikova [et al.] // Sci Rep. 2024. 14(1):15342. doi: 10.1038/s41598-024-66254-z.

16. In Silico Model of mtDNA Mutations Effect

on Secondary and 3D Structure of Mitochondrial rRNA and tRNA in Leber's Hereditary Optic Neuropathy / B. Rovcanin, J. Jancic, J. Samardzic [et al.] // *Exp Eye Res.* 2020. 201. 108277, doi:10.1016/j.exer.2020.108277.

17. Linkage of otosclerosis to a third locus (OTSC3) on human chromosome 6p21.3-22.3 / W. Chen, C.A. Campbell, G.E. Green [et al.] // *J Med Genet.* 2002. 39:473-477. <https://doi.org/10.1136/jmg.39.7.473>

18. Li X., Guan M.X. A human mitochondrial GTP binding protein related to tRNA modification may modulate phenotypic expression of the deafness-associated mitochondrial 12S rRNA mutation // *Mol Cell Biol.* 2002. 22(21):7701-11. doi: 10.1128/MCB.22.21.7701-7711.2002.

19. Localization of a gene for otosclerosis to chromosome 15q25-q26 / M.S. Tomek, M.R. Brown, S.R. Mani [et al.] // *Hum Mol Genet.* 1998. 7:285-290. <https://doi.org/10.1093/hmg/7.2.285>

20. Mitchell P. Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemi-osmotic type of mechanism // *Nature.* 1961 Jul 8;191:144-8. doi: 10.1038/191144a0.

21. Mitochondrial Gene Mutation Is a Significant Predisposing Factor in Aminoglycoside Ototoxicity / N. Fischel-Ghodsian, T.R. Prezant, W.E. Chalmers [et al.] // *Am J Otolaryngol.* 1997. 18. 173-178. doi:10.1016/s0196-0709(97)90078-8.

22. Mitochondrial Ribosomal RNA Gene Mutation in a Patient with Sporadic Aminoglycoside Ototoxicity / N. Fischel-Ghodsian, T.R. Prezant, X. Bu [et al.] // *Am J Otolaryngol.* 1993. 14. 399-403, doi:10.1016/0196-0709(93)90113-l.

23. Mitochondrial Deafness Alleles Confer

Misreading of the Genetic Code / S.N. Hobbie, C.M. Bruell, S. Akshay [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008. 105. 3244-3249. doi:10.1073/pnas.0707265105.

24. Mitochondrial Ribosomal RNA Mutation Associated with Both Antibiotic-Induced and Non-Syndromic Deafness / T.R. Prezant, J.V. Agopian, M.C. Bohlman [et al.] // *Nat Genet.* 1993. 4. 289-294. doi:10.1038/ng0793-289.

25. Molecular Basis for Human Hypersensitivity to Aminoglycoside Antibiotics / T. Hutchin, I. Haworth, K. Higashi [et al.] // *Nucleic Acids Res.* 1993. 21, 4174-4179, doi:10.1093/nar/21.18.4174

26. Mutation of foxl1 Results in Reduced Cartilage Markers in a Zebrafish Model of Otosclerosis / A. Hawkey-Noble, J.A. Pater, R. Kollipara [et al.] // *Genes (Basel).* 2022. 13(7):1107. doi: 10.3390/genes13071107.

27. Mutation in TRMU related to transfer RNA modification modulates the phenotypic expression of the deafness-associated mitochondrial 12S ribosomal RNA mutations / M.X. Guan, Q. Yan, X. Li, Y. Bykhovskaya [et al.] // *American journal of human genetics.* 2006. 79(2), 291-302. <https://doi.org/10.1086/506389>

28. Otosclerosis: etiopathogenesis and histopathology / S. Cureoglu, P.A. Schachern, A. Ferlito [et al.] // *Am J Otolaryngol.* 2006. 27:334-340. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2005.11.001>

29. Primer-BLAST: A Tool to Design Target-Specific Primers for Polymerase Chain Reaction / J. Ye, G. Coulouris G, I. Zaretskaya [et al.] // *BMC Bioinformatics.* 2012. 13, 134, doi:10.1186/1471-2105-13-134.

30. Ribosome. The Complete Structure of the 55S Mammalian Mitochondrial Ribosome / B.J. Greber, P. Bieri, M. Leibundgut [et al.] // *Science.* 2015. 348, 303-308, doi:10.1126/science.aaa3872.

31. Rich P.R, Maréchal A. The mitochondrial respiratory chain // *Essays Biochem.* 2010. 47:1-23. doi: 10.1042/bse0470001.

32. Sensorineural Hearing Loss in Patients With the m.1555A>G Mutation in the MTRNR1 Gene / J. Gallo-Terán, C. Salomón-Felechosa, R. González-Aguado [et al.] // *Laryngoscope.* 2024. doi: 10.1002/lary.31796.

33. Septo-optic dysplasia associated with a new mitochondrial cytochrome b mutation / M. Schuelke, H. Krude, B. Finckh [et al.] // *Ann. Neurol.* 2002. 51: 388-392.

34. The Genetic Landscape of Mitochondrial Diseases in Spain: A Nationwide Call / M. Bellusci, A.J. Paredes-Fuentes, E. Ruiz-Pesini [et al.] // *Genes (Basel).* 2021. 12. 1590. doi:10.3390/genes12101590.

35. Thys M., Van Camp G. Genetics of otosclerosis // *Otol Neurotol.* 2009. 30:1021-1032. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e3181a86509>

36. Thys M., Van Den Bogaert K., Iliadou V. A seventh locus for otosclerosis, OTSC7, maps to chromosome 6q13-16.1 // *Eur J Hum Genet.* 2007. 15:362-368. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201761>

37. Van Den Bogaert K., De Leenheer E.M., Chen W. A fifth locus for otosclerosis, OTSC5, maps to chromosome 3q22-24 // *J Med Genet.* 2004. 41:450-453. <https://doi.org/10.1136/jmg.2004.018671>

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Е.Г. Скрябин

КРЕСТЕЦ С ПЯТЬЮ ПАРАМИ САКРАЛЬНЫХ ОТВЕРСТИЙ КАК ПАТОГНОМОНИЧНЫЙ СИМПТОМ ПЕРЕХОДНЫХ ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВЫХ ПОЗВОНКОВ

DOI 10.25789/YMJ.2025.90.07

УДК 616.711.7

Клинический опыт свидетельствует о том, что нередко в ходе лучевого исследования таза у пациентов диагностируют крестец, имеющий пять пар сакральных отверстий, тогда как в норме таковых должно быть четыре. Цель: установить, к какой из форм дисплазии следует относить случаи диагностики крестца с пятью парами сакральных отверстий. Клиническим материалом для исследования послужили результаты компьютерной томографии костей таза 78 больных, у кого в ходе диагностики выявлен крестец с пятью парами сакральных отверстий. Проведение большим КТ-исследования осуществляли на 128-срезовом аппарате «General Electric». Установлено, что анализируемая группа из 78 пациентов была неоднородной и состояла из двух подгрупп. Пациенты первой подгруппы (52 (66,7%) человека) имели сросшиеся поперечными отростками верхние крестцовые позвонки слева и справа от гребня крестца. У пациентов второй подгруппы (26 (33,3%) больных) с одной стороны зарегистрировано аналогичное костное сращение двух верхних крестцовых позвонков, с контрлатеральной стороны такой конкреции не было, и отчетливо определялся синхондроз. Наличие такого яркого лучевого симптома патологии крестца, как пять пар сакральных отверстий позволяет своевременно диагностировать случаи переходных пояснично-крестцовых позвонков, информировать пациентов о сути заболевания, и при необходимости назначить адекватную тяжести состояния терапию.

Ключевые слова: крестец, краниальные крестцовые позвонки, сакральные отверстия, переходные пояснично-крестцовые позвонки

Clinical experience shows that during radiological examination of the pelvis, patients are often diagnosed with a sacrum with five pairs of sacral openings, while normally there should be four. Purpose: To which form of dysplasia should cases of diagnosis of the sacrum with five pairs of sacral openings be attributed. The clinical material for the study was the results of computed tomography of the lower lumbar spine and pelvic bones in 78 patients who were diagnosed with a sacrum with five pairs of sacral openings. The CT examination of the patients was carried out on a 128-slice «General Electric» device. The study established that the analyzed group of 78 patients was heterogeneous and consisted of two subgroups. Patients of the first subgroup (52 (66.7%) patients) had fused upper sacral vertebrae by transverse processes to the left and right of the sacral crest. Patients of the second subgroup (26 (33.3%) patients) had similar bone fusion of two upper sacral vertebrae on one side, there was no such concrecence on the contralateral

СКРЯБИН Евгений Геннадьевич – д.м.н., проф. ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» (625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54), ORCID: 0000-0002-4128-6127, skryabineg@mail.ru