

doi 10.18699/vjgb-25-17

Сравнительный анализ гаплотипов, несущих патогенные варианты с.1545T>G, с.2027T>A и с.919-2A>G гена *SLC26A4*, у пациентов с потерей слуха из Республики Тыва (Южная Сибирь)

В.Ю. Данильченко ^{1,2}, М.В. Зыцарь ^{1,2}, Е.А. Панина ^{1,2}, К.Е. Орищенко ^{1,2}, О.Л. Посух ^{1,2} 

¹ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

² Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

 posukh@bionet.nsc.ru

Аннотация. Патогенные варианты в гене *SLC26A4* (OMIM #605646), приводящие к несиндромальной рецессивно наследуемой потере слуха 4-го типа (DFNB4) и синдрому Пендреда, вносят весомый вклад в этиологию потери слуха во многих популяциях мира. Спектр и распространенность различных патогенных вариантов гена *SLC26A4* характеризуются широкой этногеографической вариабельностью. Высокая частота некоторых из них в отдельных регионах мира может свидетельствовать об их независимом возникновении или же быть следствием эффекта основателя. Доля *SLC26A4*-ассоциированной потери слуха у тувинских пациентов (Республика Тыва, Южная Сибирь) является одной из самых высоких в мире (28.2%). Подавляющее большинство мутантных *SLC26A4*-аллелей представлено тремя патогенными вариантами – с.919-2A>G, с.2027T>A и с.1545T>G (69.3, 17.5 и 8.0% соответственно). Суммарная частота их гетерозиготного носительства в тувинской популяции достигает 7.1%. Накопление этих вариантов у тувинских пациентов позволяет предположить роль эффекта основателя в их распространенности на территории Тувы, что может быть подтверждено общностью генетического окружения (гаплотипов) для каждого из них. Для реконструкции гаплотипов у носителей вариантов с.1545T>G и с.2027T>A были использованы данные генотипирования панели полиморфных генетических маркеров: пяти STR-маркеров (четыре из них фланкируют на разном расстоянии ген *SLC26A4* и один является внутригенным) и девяти внутригенных SNP-маркеров. Сравнительный анализ реконструированных гаплотипов для с.1545T>G и с.2027T>A с ранее полученными данными о гаплотипах для с.919-2A>G показал, что каждый из анализируемых вариантов имеет особое и сходное для всех носителей того или иного варианта генетическое окружение, по-видимому, унаследованное от различных «предков-основателей». Эти данные подтверждают роль кумулятивного эффекта основателя в распространенности патогенных вариантов с.1545T>G, с.2027T>A и с.919-2A>G гена *SLC26A4* у коренного населения Республики Тыва. Полученные данные актуальны как для прогнозирования распространенности *SLC26A4*-обусловленной потери слуха, так и для создания регион-специфичной ДНК-диагностики наследуемой потери слуха в Республике Тыва.

Ключевые слова: потеря слуха; *SLC26A4*; патогенные варианты; STR; SNP; гаплотипы; эффект основателя; популяции Сибири.

Для цитирования: Данильченко В.Ю., Зыцарь М.В., Панина Е.А., Орищенко К.Е., Посух О.Л. Сравнительный анализ гаплотипов, несущих патогенные варианты с.1545T>G, с.2027T>A и с.919-2A>G гена *SLC26A4*, у пациентов с потерей слуха из Республики Тыва (Южная Сибирь). *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(1):144-152. doi 10.18699/vjgb-25-17

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке бюджетного проекта FWNR-2022-0021 Института цитологии и генетики СО РАН и гранта Министерства науки и высшего образования РФ FSUS-2024-0018.

Comparative analysis of haplotypes carrying pathogenic variants с.1545T>G, с.2027T>A and с.919-2A>G of the *SLC26A4* gene in patients with hearing loss from the Tyva Republic (Southern Siberia)

V.Yu. Danilchenko ^{1,2}, M.V. Zytsar ^{1,2}, E.A. Panina ^{1,2}, K.E. Orishchenko ^{1,2}, O.L. Posukh ^{1,2} 

¹ Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

 posukh@bionet.nsc.ru

Abstract. Pathogenic variants in the *SLC26A4* gene (OMIM #605646), leading to non-syndromic recessive hearing loss type 4 (DFNB4) and Pendred syndrome, significantly contribute to the etiology of hearing loss in many populations of the world. The spectrum and prevalence of different pathogenic *SLC26A4* variants are characterized by wide ethnogeographical variability. A high frequency of some of them in certain regions of the world may indicate either their independent origin or be a consequence of the founder effect. The proportion of *SLC26A4*-associated hearing loss in Tuvian patients (the Tyva Republic, Southern Siberia) is one of the highest in the world (28.2 %) and the vast majority of mutant *SLC26A4* alleles are represented by three pathogenic variants c.919-2A>G, c.2027T>A and c.1545T>G (69.3, 17.5 and 8.0 %, respectively). Their overall carrier frequency in the Tuvian population reaches 7.1 %. The accumulation of these variants in Tuvian patients suggests a role of the founder effect in their prevalence in Tuva, which can be confirmed by the common genetic background (haplotypes) for each of them. For reconstruction of haplotypes in the carriers of variants c.1545T>G and c.2027T>A, the genotyping data of a panel of polymorphic genetic markers were used: five STRs (four of them flank the *SLC26A4* gene at different distances and one is intragenic) and nine intragenic SNPs. Comparative analysis of the reconstructed haplotypes for c.1545T>G and c.2027T>A with previously obtained data on haplotypes for the c.919-2A>G variant showed that each of the analyzed variants has a specific (similar for all carriers of a particular variant) genetic background, apparently inherited from different “founder ancestors”. These data confirm the cumulative founder effect in the prevalence of pathogenic variants c.1545T>G, c.2027T>A, and c.919-2A>G of the *SLC26A4* gene in the indigenous population of the Tyva Republic. The obtained data are relevant both for predicting the prevalence of *SLC26A4*-caused hearing loss and for development of region-specific DNA diagnostics of inherited hearing loss in the Tyva Republic.

Key words: hearing loss; *SLC26A4*; pathogenic variants; STRs; SNPs; haplotypes; founder effect; Siberian populations.

For citation: Danilchenko V.Yu., Zytsar M.V., Panina E.A., Orishchenko K.E., Posukh O.L. Comparative analysis of haplotypes carrying pathogenic variants c.1545T>G, c.2027T>A and c.919-2A>G of the *SLC26A4* gene in patients with hearing loss from the Tyva Republic (Southern Siberia). *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii* = *Vavilov J Genet Breed.* 2025; 29(1):144-152. doi 10.18699/vjgb-25-17

Введение

В настоящее время более 5 % населения мира имеют тяжелую или глубокую потерю слуха, вызываемую как средовыми, так и генетическими факторами (World Health Organization, <https://www.who.int/ru>). Генетические факторы лежат в основе более половины всех случаев врожденной патологии слуховой функции или раннего ее проявления. Наследственная потеря слуха может быть одним из клинических признаков множества (около 400) синдромов или же изолированной (несиндромальной) патологией, которая характеризуется уникальной генетической гетерогенностью: уже картировано около 200 локусов и идентифицировано не менее 150 генов, ассоциированных с потерей слуха (Hereditary Hearing Loss Homepage, <https://hereditaryhearingloss.org>, апрель 2024 г.).

Известна широкая этногеографическая вариабельность в распространенности различных форм наследуемой потери слуха, обусловленных патогенными вариантами в разных «генах глухоты». «Накопление» некоторых форм наследственной потери слуха в той или иной популяции, как и ряда других моногенных заболеваний, может определяться этническим составом населения, изоляцией, особенностями брачной структуры, эффектами основателя и «бутылочного горлышка», а также возможным селективным преимуществом гетерозигот (Scott et al., 1995; Ben Arab et al., 2004; Common et al., 2004; Zlotogora, 2007; Chong et al., 2012; Razdan et al., 2012). Важную роль в распространенности наследственных форм глухоты, вероятно, играл и такой социальный фактор, как долговременная традиция заключения ассортативных браков между глухими людьми, основанная на их лингвистической гомогамии (жестовый язык), приведшая к росту социальной адаптации и биологической приспособленности (genetic fitness) глухих людей (Nance et al., 2000; Nance, Kearsley, 2004).

Актуальной задачей для оценки генетического риска и медико-генетического консультированияотягощенных семей и для разработки наиболее эффективных методов молекулярной диагностики этой патологии стало выявление наиболее частых (мажорных) мутаций в генах, вовлеченных в потерю слуха. Высокая частота некоторых мутаций в отдельных регионах мира может свидетельствовать об их независимом возникновении (mutational “hot spot”) или же быть следствием эффекта основателя (founder mutation). Роль эффекта основателя в распространенности мутаций может быть подтверждена общностью их генетического окружения (гаплотипов). Реконструкция гаплотипов выполняется на основе анализа высокополиморфных генетических маркеров: STR (short tandem repeats) и SNP (single nucleotide polymorphisms). При анализе гаплотипов, несущих ту или иную мутацию, с помощью подхода «молекулярных часов» могут быть получены оценки «возраста» (времени возникновения) мутации и в ряде случаев, с привлечением исторических сведений о той или иной популяции, определены потенциальные регионы ее происхождения.

Наиболее значимый вклад в этиологию потери слуха во многих популяциях мира вносят патогенные варианты в гене *GJB2* (OMIM #121011). Вторым по значимости, по крайней мере для азиатских популяций, является ген *SLC26A4* (solute carrier family 26, member 4, 7q22.3, OMIM #605646). Этот ген кодирует трансмембранный транспортный белок пендрин, который в основном экспрессируется в тканях внутреннего уха, щитовидной железы и почек и участвует в транспорте различных ионов. Патогенные варианты в гене *SLC26A4* приводят к несиндромальной рецессивно наследуемой потере слуха (тип DFNB4) и синдрому Пендреда (Pendred Syndrome, OMIM #274600) – рецессивному заболеванию, определяемому потерей слуха и развитием зоба. У пациентов с *SLC26A4*-обусловленной потерей слуха часто наблюдаются аномалии костно-

го лабиринта внутреннего уха: расширенный водопровод преддверия, дисплазия Мондини. В многочисленных исследованиях было обнаружено, что распространенность *SLC26A4*-ассоциированной потери слуха и спектр патогенных вариантов этого гена значительно варьируют в разных регионах мира. В настоящее время стало очевидным, что спектр патогенных вариантов гена *SLC26A4*, обнаруженный в азиатских популяциях, существенно отличается от такового в популяциях европейского происхождения (Park et al., 2003; Albert et al., 2006; Du et al., 2013; Lu et al., 2015; Tsukada et al., 2015).

При анализе гена *SLC26A4* в ходе многолетних исследований наследуемой глухоты у тувинцев, коренного населения Республики Тыва (Южная Сибирь), было показано, что доля *SLC26A4*-ассоциированной потери слуха у тувинских пациентов является одной из самых высоких в мире (28.2 %) (Danilchenko et al., 2021). У них был обнаружен специфический спектр вариаций последовательности гена *SLC26A4*, включающий как известные патогенные варианты, так и ряд новых вариантов этого гена с пока неопределенным клиническим значением. Большинство мутантных *SLC26A4*-аллелей, выявленных у пациентов, было представлено тремя патогенными вариантами: c.919-2A>G, c.2027T>A и c.1545T>G (69.3, 17.5 и 8.0 % соответственно), суммарная частота гетерозиготного носительства которых в контрольной выборке тувинцев достигала 7.1 % (Danilchenko et al., 2021). Преобладание варианта c.919-2A>G позволило предположить роль эффекта основателя в его накоплении у тувинцев. В нашем недавнем исследовании (Danilchenko et al., 2023) мы выявили общность STR- и SNP-гаплотипов у всех носителей варианта c.919-2A>G, что убедительно указывает на его происхождение от общего предка, тем самым подтверждая решающую роль эффекта основателя в распространенности этого патогенного варианта гена *SLC26A4* у коренного населения Республики Тыва.

Целью данного исследования был сравнительный анализ генетического окружения патогенных вариантов c.1545T>G, c.2027T>A и c.919-2A>G гена *SLC26A4*, выявленных с высокой частотой у коренного населения Республики Тыва.

Материал и методы

Анализируемые выборки. Генотипирование генетических маркеров (STR и SNP) для анализа гаплотипов участка хромосомы 7, включающего ген *SLC26A4*, проведено на выборке тувинских пациентов, имеющих вариант c.2027T>A гена *SLC26A4* в гомозиготном ($n = 4$) или компаунд-гетерозиготном состоянии ($n = 15$), а также носителей варианта c.1545T>G гена *SLC26A4* в компаунд-гетерозиготном состоянии ($n = 15$). Для сравнительного анализа были использованы полученные ранее данные о структуре гаплотипов у тувинских пациентов, гомозиготных по варианту c.919-2A>G ($n = 23$), и индивидуумов из контрольной выборки, представленной не связанными родственниками тувинцами ($n = 63$) (Danilchenko et al., 2023). У всех участников исследования забор венозной крови из локтевой вены для выделения образцов ДНК осуществлен после письменного информированного согласия на обследование (у детей – после письменного информиро-

ванного согласия родителей или опекунов). Исследование одобрено комиссией по биоэтике Института цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск).

Исторические сведения о популяции тувинцев. Тувинцы общей численностью около 300 тыс. человек (по данным Всероссийской переписи 2021 г.) проживают в настоящее время преимущественно в Республике Тыва, граничащей на юге и востоке с Монголией. Помимо Республики Тыва и ряда других регионов России, относительно небольшие группы тувинцев проживают в северной части Монголии и в Синьцзян-Уйгурском автономном районе Китая (Mongush, 1996; Chen et al., 2011).

Тувинцы – один из древнейших тюркоязычных народов, населяющих Центральную Азию и Саяно-Алтайский регион. В разное время Тува находилась на периферии могущественного государства гуннов (II в. до н.э. – I в. н.э.), входила в состав Древнетюркского (VI–VIII вв.), Уйгурского (VIII–IX вв.), Енисейского кыргызского (IX–XII вв.) каганатов, а также Монгольской империи чингизидов (XIII–XIV вв.). Эти исторические события и длительные связи с населением соседних регионов (тюрко-, монголо-, кетоязычные и самодийские племена) оказали определенное влияние на формирование тувинского этноса (История Тувы, 2001; Маннай-Оол, 2004) и особенностей популяционно-генетической структуры тувинского населения.

Экспериментальные методы. Для анализа гаплотипов, несущих варианты c.1545T>G и c.2027T>A гена *SLC26A4*, проведено генотипирование генетических маркеров (STR и SNP), ранее использованных в нашем исследовании при изучении структуры гаплотипов для варианта c.919-2A>G (Danilchenko et al., 2023): пяти STR (D7S2420, D7S496, D7S2456, D7S525, фланкирующие на разном расстоянии ген *SLC26A4*, и внутригенный D7S2459), а также девяти внутригенных SNP (rs2248464, rs2248465, rs3801943, rs2712212, rs2395911, rs2712211, rs3801940, rs2072064, rs2072065) (рис. 1).

Генотипирование STR-маркеров (фрагментный анализ) и SNP-маркеров (секвенирование по Сэнгеру) выполнено на генетическом анализаторе ABI 3130XL (Applied Biosystems, США) в ЦКП ИХБФМ СО РАН «Геномика» (Новосибирск). Детали экспериментальных методов генотипирования представлены в работе (Danilchenko et al., 2023).

Статистические методы. Для статистического анализа различий в частотах аллелей генетических маркеров и гаплотипов между анализируемыми группами применяли односторонний точный метод Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0.05$.

Неравновесие по сцеплению между аллелями STR-маркеров хромосомы 7 и аллелями с вариантами c.1545T>G или c.2027T>A гена *SLC26A4* рассчитывали по формуле $\delta = (Pd - Pn)/(1 - Pn)$, где δ – мера неравновесия по сцеплению; Pd – частота ассоциированного аллеля среди хромосом с вариантами c.1545T>G или c.2027T>A в выборках пациентов; Pn – частота этого же аллеля среди хромосом без этих вариантов в контрольной выборке (Bengtsson, Thomson, 1981).

Реконструкция гаплотипов на основе обнаруженных аллелей STR- и SNP-маркеров в выборках носителей ва-

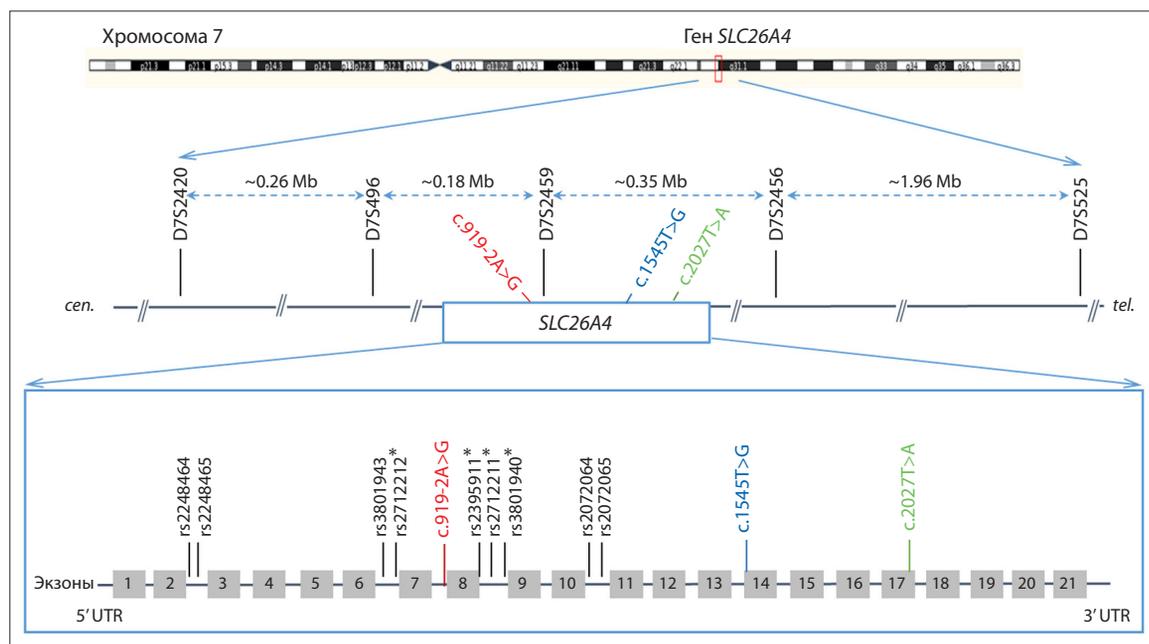


Рис. 1. Схематическая структура гена *SLC26A4* и расположение генетических маркеров (пяти STR и девяти SNP), которые были использованы для реконструкции гаплотипов.

Патогенные варианты с.919-2A>G, с.1545T>G и с.2027T>A гена *SLC26A4* выделены цветом. Расстояния между STR-маркерами (п. н.) указаны в мегабазисах (Mb). Звездочкой отмечены четыре SNP-маркера из работы (Wu et al., 2005), использованные для сравнительного анализа. *cen.* – центромера, *tel.* – теломера. Рисунок модифицирован из (Danilchenko et al., 2023).

риантов с.1545T>G или с.2027T>A проводилась вручную, с использованием данных анализа генетических маркеров у их родственников (когда это было возможно). Данные о реконструкции гаплотипов и их частотное распределение в контрольной выборке тувинцев получены нами ранее с использованием пакета программ Arlequin v.3.5.1.2 (<https://cmpg.unibe.ch/software/arlequin3512/>, алгоритм Expectation-Maximization) (Danilchenko et al., 2023).

Оценка «возраста» вариантов гена *SLC26A4*. Оценка «возраста» мутации основана на ожидаемой потере сцепления между мутацией и аллелями окружающих генетических маркеров в течение времени вследствие рекомбинации (концепция «молекулярных часов»). Для оценки «возраста» анализируемых вариантов были применены два метода: «метод одного маркера», основанный на аллельной вариации одного маркера (Risch et al., 1995; Slatkin, Rannala, 2000), и метод, базирующийся на данных о гаплотипах, реализуемый с помощью программы DMLE+v.2.3 (Disequilibrium Mapping and Likelihood Estimation, DMLE+v.2.3: <http://dmle.org/>) (детали используемых методов приведены в Приложении 1)¹. «Возраст» варианта определялся путем оценки числа поколений (g) и лет (в предположении, что $g = 25$ лет), прошедших с момента его возникновения.

Результаты

В нашем недавнем исследовании (Danilchenko et al., 2021) мы провели анализ гена *SLC26A4* методом секвенирования по Сэнгеру у пациентов с потерей слуха, принадлежащих к

тувинцам – коренному сибирскому тюркоязычному народу (Республика Тыва, Южная Сибирь). У 28.2 % (62 из 220) включенных в исследование пациентов были выявлены биаллельные патогенные варианты гена *SLC26A4*. Уровень *SLC26A4*-ассоциированной потери слуха оказался одним из самых высоких среди всех популяций в мире. Подавляющее большинство обнаруженных мутантных *SLC26A4*-аллелей представлено тремя патогенными вариантами – с.919-2A>G, с.2027T>A и с.1545T>G.

Вариант с.919-2A>G

Большинство тувинских пациентов были гомозиготными или компаунд-гетерозиготными по патогенному варианту с.919-2A>G. Доля с.919-2A>G составила 69.3 % среди всех мутантных *SLC26A4*-аллелей, выявленных у тувинских больных, а частота его гетерозиготного носительства в тувинской популяции – 5.1 % (Danilchenko et al., 2021). Вариант с.919-2A>G находится в каноническом (-2) 3'-акцепторном сайте сплайсинга в интронной области между экзонами 7 и 8 и приводит к нарушениям процесса сплайсинга (Yang J.J. et al., 2005; Lu et al., 2011; Wasano et al., 2020).

В многочисленных исследованиях было показано, что вариант с.919-2A>G широко распространен у пациентов из азиатских регионов (материковый Китай, Тайвань, Монголия, Корея и Япония) и встречается с наибольшей частотой в Китае и Монголии, тогда как в других регионах мира этот вариант крайне редок или отсутствует (Park et al., 2003; Wu et al., 2005; Albert et al., 2006; Dai et al., 2008; Du et al., 2013; Yang X.L. et al., 2013; Lu et al., 2015; Tsukada et al., 2015; Erdenechuluun et al., 2018).

¹ Приложения 1 и 2 см. по адресу: <https://vavilovj-icg.ru/download/pict-2025-29/appx7.pdf>

Вариант c.2027T>A

Вариант c.2027T>A (p.Leu676Gln) гена *SLC26A4* обнаружен в гомозиготном состоянии или в компаунд-гетерозиготном состоянии у 19 тувинских пациентов. В общем числе мутантных вариантов гена *SLC26A4*, выявленных у тувинских пациентов, c.2027T>A занимает второе место (17.5 %) после варианта c.919-2A>G (69.3 %) (Danilchenko et al., 2021).

Вариант c.2027T>A приводит к замене лейцина на глутамин в аминокислотной позиции 676 (p.Leu676Gln) в высококонсервативной области STAS-домена в COOH-концевой части белковой молекулы пендрин. Экспериментальные исследования показали, что этот вариант вызывает задержку мутантного белка во внутриклеточном пространстве и нарушение его функции (Gillam et al., 2004; Yoon et al., 2008). Вариант c.2027T>A обнаруживался с невысокой частотой (только у единичных пациентов и только в компаунд-гетерозиготном или гетерозиготном состоянии) в Китае, Корее и Монголии (Park et al., 2003; Choi et al., 2009; Huang et al., 2011; Chai et al., 2013; Erdechuluun et al., 2018).

Вариант c.1545T>G

Этот новый, не описанный ранее миссенс-вариант в экзоне 14 гена *SLC26A4*, который, по-видимому, приводит к замене фенилаланина на лейцин в аминокислотной позиции 515 (p.Phe515Leu), был обнаружен в компаунд-гетерозиготном состоянии у 15 тувинских пациентов, происходящих из десяти не связанных родством семей. Частота гетерозиготного носительства c.1545T>G в контрольной выборке тувинцев составила 2.0 %. Сегрегация c.1545T>G с потерей слуха в родословных пациентах, значимое превышение его частоты в выборке больных по сравнению с контрольной выборкой ($p = 0.03391$), результаты предсказательных компьютерных программ и отсутствие этого варианта в мировых базах геномных данных человека свидетельствуют в пользу его патогенной значимости (Danilchenko et al., 2021).

Реконструкция STR-гаплотипов для вариантов c.1545T>G и c.2027T>A гена *SLC26A4*

Для реконструкции гаплотипов участка хромосомы 7, несущих патогенные варианты c.1545T>G и c.2027T>A гена *SLC26A4*, у неродственных носителей этих вариантов было генотипировано пять STR (D7S2420, D7S496, D7S2459, D7S2456, D7S525) (см. рис. 1). Ранее эти STR использовались при анализе гаплотипов, несущих патогенный вариант c.919-2A>G (Danilchenko et al., 2023). Результаты генотипирования STR-маркеров в сравнении с данными, полученными нами на контрольной выборке тувинцев, представлены в Приложении 2 (табл. S1 и S2). Установлено, что в контрольной выборке все STR были высокополиморфными: D7S2420 – 10 аллелей, D7S496 – 10 аллелей, D7S2459 – 7 аллелей, D7S2456 – 5 аллелей, D7S525 – 8 аллелей (Danilchenko et al., 2023). У носителей варианта c.1545T>G все STR оказались мономорфными (только один аллель по каждому STR-маркеру) (см. табл. S1). У носителей варианта c.2027T>A мономорфными оказались четыре STR – D7S2420, D7S496, D7S2459, D7S2456, но по дистальному маркеру D7S525

было выявлено три разных аллеля (221, 227, 231 с частотами 0.4000, 0.1333 и 0.4667 соответственно) (см. табл. S2). Сравнительный анализ частот аллелей D7S525 в выборке носителей c.2027T>A и в контрольной выборке выявил статистически значимые различия ($p < 0.05$) в частотах аллелей 227 и 231 (см. табл. S2).

Генотипирование STR у носителей варианта c.1545T>G показало полное сцепление этого варианта с аллелями 286 (D7S2420), 118 (D7S496), 147 (D7S2459), 244 (D7S2456), 229 (D7S525). Таким образом, вариант c.1545T>G характеризуется единственным гаплотипом 286-118-147-c.1545T>G-244-229, размер которого, определяемый дистальными маркерами D7S2420 и D7S525, составляет ~2.75 Mb. Анализ STR у носителей варианта c.2027T>A показал полное сцепление этого варианта с аллелями 280 (D7S2420), 118 (D7S496), 141 (D7S2459), 244 (D7S2456), но присутствие трех различных аллелей (221, 227, 231) у дистального маркера D7S525 предполагает наличие трех разных гаплотипов для варианта c.2027T>A.

STR-гаплотипы, реконструированные для вариантов c.1545T>G и c.2027T>A, в сравнении с STR-гаплотипами для варианта c.919-2A>G представлены на рис. 2.

Мы сопоставили структуру и частоту STR-гаплотипов, обнаруженных для вариантов c.1545T>G и c.2027T>A, с STR-гаплотипами, выявленными нами ранее для варианта c.919-2A>G (Danilchenko et al., 2023) (табл. 1). Можно заметить, что STR-гаплотипы, обнаруженные для всех трех вариантов, различаются по аллельному составу, что говорит о выраженной специфичности генетическо-

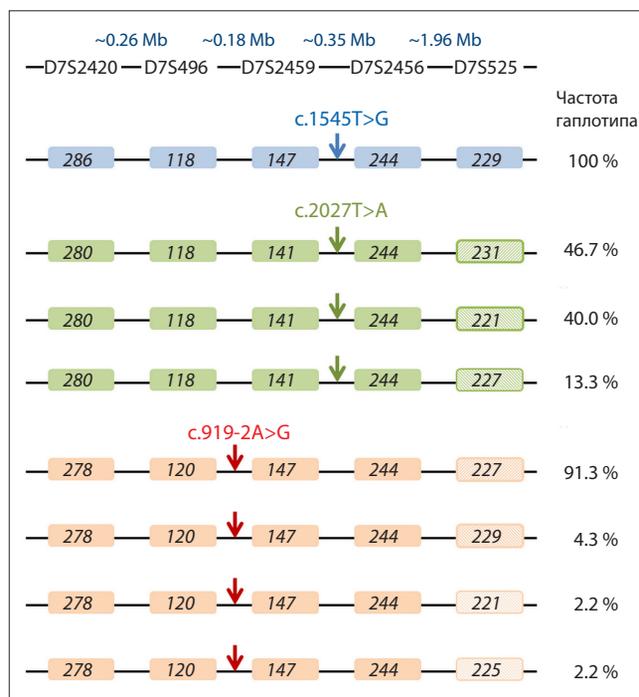


Рис. 2. Схематическое изображение STR-гаплотипов у носителей вариантов c.1545T>G или c.2027T>A в сравнении с STR-гаплотипами для варианта c.919-2A>G (Danilchenko et al., 2023).

Локализация каждого из анализируемых вариантов показана стрелкой.

Таблица 1. Частоты STR-гаплотипов, обнаруженных на мутантных хромосомах, несущих патогенные варианты с.919-2А>G, с.1545Т>G или с.2027Т>А гена *SLC26A4*, по сравнению с нормальными хромосомами

STR-гаплотипы D7S2420-D7S496-D7S2459-D7S2456-D7S525 (~2.75 Mb)	Частота гаплотипов, %		χ^2	p	Источник
	Мутантные хромосомы	Нормальные хромосомы			
D7S2420-D7S496-D7S2459-<i>/c.1545T>G</i>-D7S2456-D7S525					
286-118-147-244-229	1.0	0.0079	110	<10 ⁻¹³	Данное исследование
Другие гаплотипы	0.0	0.9921	–	–	
D7S2420-D7S496-D7S2459-<i>/c.2027T>A</i>-D7S2456-D7S525					
280-118-141-244-231	0.4667	0.0	52	<10 ⁻⁷	Данное исследование
280-118-141-244-221	0.4000	0.0079	36	<10 ⁻⁵	
280-118-141-244-227	0.1333	0.0159	3.1	0.0561	
Другие гаплотипы	0.0	0.9762	–	–	
D7S2420-D7S496-<i>/c.919-2A>G</i>-D7S2459-D7S2456-D7S525					
278-120-147-244-227	0.9130	0.0	150	<10 ⁻³⁵	Danilchenko et al., 2023
278-120-147-244-229	0.0435	0.0	2.4	0.0704	
278-120-147-244-221	0.0217	0.0	0.28	0.2674	
278-120-147-244-225	0.0217	0.0	0.28	0.2674	
Другие гаплотипы	0.0	1.0	–	–	

Примечание. Обозначения STR-аллелей, входящих в гаплотипы, соответствуют размеру продуктов ПЦР (в нуклеотидах). Наиболее распространенные STR-гаплотипы и статистически значимые ($p < 0.05$) различия в частотах гаплотипов выделены жирным шрифтом.

го окружения для каждого из них. Кроме того, сравнение частоты встречаемости основных STR-гаплотипов в выборках носителей вариантов с.1545Т>G, с.2027Т>А, с.919-2А>G (группы тувинских пациентов с потерей слуха) и в контрольной выборке тувинцев выявило статистически значимые отличия (см. табл. 1).

Реконструкция SNP-гаплотипов для вариантов с.1545Т>G и с.2027Т>А гена *SLC26A4*

Для изучения тонкой структуры гаплотипов, включающих варианты с.1545Т>G или с.2027Т>А гена *SLC26A4*, у носителей этих вариантов было генотипировано девять внутригенных SNP (rs2248464, rs2248465, rs3801943, rs2712212, rs2395911, rs2712211, rs3801940, rs2072064, rs2072065), которые ранее анализировались для реконструкции генетического окружения (гаплотипов) варианта с.919-2А>G у его гомозиготных носителей (Danilchenko et al., 2023). Четыре из них (rs2712212, rs2395911, rs2712211 и rs3801940) были включены для проведения сравнительного анализа с данными из работы (Wu et al., 2005), где они использовались для установления структуры гаплотипов, несущих вариант с.919-2А>G у тайваньских пациентов с нарушением слуха (см. рис. 1). Структура SNP-гаплотипов для вариантов с.1545Т>G и с.2027Т>А представлена на рис. 3 в сравнении с SNP-гаплотипом для варианта с.919-2А>G (Danilchenko et al., 2023).

У всех носителей варианта с.1545Т>G обнаружен единственный SNP-гаплотип А-С-Т-Г-Т-С-Г-Т-Т (100%), в то время как частота этого гаплотипа в контрольной выборке тувинцев составила 3.8% (данные не показаны). У всех носителей варианта с.2027Т>А тоже был найден единственный SNP-гаплотип Т-С-Т-А-Т-С-С-Т-С (100%),

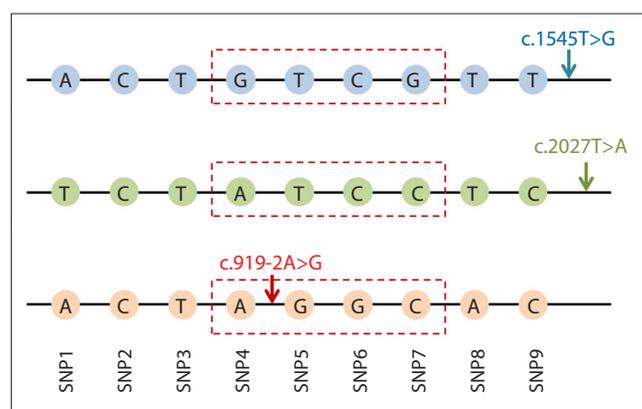


Рис. 3. Схематическое изображение SNP-гаплотипов у носителей вариантов с.1545Т>G или с.2027Т>А в сравнении с SNP-гаплотипами для варианта с.919-2А>G (Danilchenko et al., 2023).

Обозначения SNP-маркеров: SNP1 – rs2248464, SNP2 – rs2248465, SNP3 – rs3801943, SNP4 – rs2712212, SNP5 – rs2395911, SNP6 – rs2712211, SNP7 – rs3801940, SNP8 – rs2072064, SNP9 – rs2072065. Красными штриховыми линиями выделены четыре SNP-маркера, анализированные у носителей варианта с.919-2А>G на Тайване (Wu et al., 2005). Локализация каждого из анализируемых вариантов показана стрелкой.

частота которого в контрольной выборке составила 1.7% (данные не показаны). У носителей варианта с.919-2А>G ранее также был выявлен единственный гаплотип А-С-Т-А-Г-С-Г-А-С (100%) с частотой 2.8% в контрольной выборке (Danilchenko et al., 2023). Кроме того, ранее нами была установлена идентичность небольшого (~4.5 kb) «внутреннего» SNP-гаплотипа А-Г-Г-С, образованного SNP rs2712212, rs2395911, rs2712211 и rs3801940 у но-

сителей варианта c.919-2A>G – тувинцев (Danilchenko et al., 2023) и китайцев хань из Тайваня (Wu et al., 2005), что предполагает их общее происхождение. Но этот SNP-гаплотип не обнаружен у носителей вариантов c.1545T>G и c.2027T>A (см. рис. 3). Таким образом, можно заключить, что гаплотипы, образованные аллелями SNP-маркеров для каждого из трех анализируемых патогенных вариантов гена *SLC26A4*, являются высокоспецифичными.

Оценка «возраста» вариантов c.1545T>G и c.2027T>A гена *SLC26A4*

В работе (Danilchenko et al., 2023) для оценки «возраста» патогенного варианта c.919-2A>G гена *SLC26A4* использовались два метода: «метод одного маркера», который предполагает анализ аллелей наиболее дистальных маркеров, проявляющих значительное неравновесие по сцеплению, и метод с помощью программы DMLE+v.2.3, в котором оценка «возраста» варианта производится на основе реконструированных гаплотипов. В данном исследовании мы применили эти методы для оценки «возраста» вариантов c.1545T>G и c.2027T>A гена *SLC26A4* (табл. 2).

У всех носителей варианта c.1545T>G был выявлен идентичный STR-гаплотип 286-118-147-с.1545T>G-244-229. Для варианта c.2027T>A наиболее частыми оказались два гаплотипа, 280-118-141-с.2027T>A-244-231 и 280-118-141-с.2027T>A-244-221, обнаруженные со схожими частотами (0.4667 и 0.4000 соответственно), структурные различия которых определяются присутствием разных аллелей (231 и 221) дистального STR-маркера D7S525. Полученные данные позволяют предположительно оценить время возникновения вариантов c.1545T>G и c.2027T>A у тувинцев, коренного населения Республики Тыва. Мы не смогли провести оценку «возраста» варианта c.1545T>G «методом одного маркера» из-за отсутствия рекомбинации во всех проанализированных STR-маркерах, но с помощью программы DMLE+v.2.3 такие оценки были получены (см. табл. 2). Для оценки «возраста» варианта c.2027T>A «методом одного маркера» использовался аллель 231 дистального STR-маркера D7S525 (~2.32 Mb от c.2027T>A), обнаруженный в значительном неравновесии по сцеплению с c.2027T>A (см. табл. S2).

Методы, выбранные для оценки «возраста» мутаций, чувствительны к демографическим параметрам популяции, в частности к темпам роста популяции на различных исторических этапах ее развития. Поскольку точные данные об изменении численности коренного населения Тувы (тувинцев) на ранних этапах его становления отсутствуют, для расчетов мы применили три разных коэффициента прироста популяции ($d = 0.05, 0.10$ и 0.20) (см. табл. 2). Следует отметить, что данные о «возрасте» вариантов c.2027T>A и c.919-2A>G, полученные «методом одного маркера», отличаются от временных диапазонов, рассчитанных с помощью программы DMLE+v.2.3, по-видимому, «занижая» его при всех трех коэффициентах прироста популяции ($d = 0.05, 0.10, 0.20$). Кроме того, наблюдаемое пересечение временных интервалов, определенных с помощью программы DMLE+ v.2.3 для каждого из анализируемых вариантов при всех коэффициентах прироста популяции ($d = 0.05, 0.10, 0.20$), не позволяет сделать вывод о том, какой из вариантов является более «старым».

Обсуждение

В настоящей работе получены данные о структуре гаплотипов для патогенных вариантов c.1545T>G и c.2027T>A гена *SLC26A4*, наиболее частых у коренного населения Республики Тыва. Вариант c.1545T>G был впервые обнаружен нами при изучении наследственной глухоты у тувинцев, коренного населения Республики Тыва (Южная Сибирь) (Danilchenko et al., 2021), в других регионах мира этот вариант не зафиксирован. У всех носителей варианта c.1545T>G выявлены высокоспецифичные STR- и SNP-гаплотипы: STR-гаплотип 286-118-147-с.1545T>G-244-229 (100 %) и SNP-гаплотип А-С-Т-Г-Т-С-Г-Т-Т-с.1545T>G (100 %), частота которых в контрольной выборке тувинцев составляет менее 1 и 3.8 % соответственно. Эти данные убедительно свидетельствуют о едином происхождении варианта c.1545T>G и роли эффекта основателя в его распространенности у коренного населения Тувы. Вариант c.2027T>A является вторым по частоте среди всех патогенных вариантов гена *SLC26A4*, обнаруженных у тувинских пациентов, в то время как

Таблица 2. Сравнительная оценка «возраста» вариантов c.1545T>G, c.2027T>A и c.919-2A>G гена *SLC26A4* на основе STR-маркеров

Вариант гена <i>SLC26A4</i>	d	«Метод одного маркера»		Расчет с помощью DMLE+ v.2.3		Источник
		g	«Возраст», лет	95 % ДИ для g	95 % ДИ для «возраста», лет	
c.1545T>G	0.05	–	–	76–163	1900–4075	Данное исследование
	0.10			48–95	1200–2375	
	0.20			27–52	675–1300	
c.2027T>A	0.05	51	1275	65–140	1625–3500	Данное исследование
	0.10	50	1250	38–83	950–2075	
	0.20	47	1175	24–48	600–1200	
c.919-2A>G	0.05	22	550	103–198	2575–4950	Danilchenko et al., 2023
	0.10	21	525	63–107	1575–2675	
	0.20	17	425	35–59	875–1475	

Примечание. Для оценки «возраста» вариантов c.2027T>A и c.919-2A>G «методом одного маркера» использовались аллели дистального STR-маркера D7S525, а для оценки с помощью программы DMLE+ v.2.3 – STR-гаплотипы. d – различные (0.05, 0.10 или 0.20) темпы прироста численности популяции; g – число поколений; «возраст» – $g \times 25$ лет; ДИ – доверительный интервал.

данный вариант зафиксирован только у единичных пациентов из Китая, Кореи и Монголии (Park et al., 2003; Choi et al., 2009; Chai et al., 2013; Erdenechuluun et al., 2018; Kun et al., 2024). Кроме того, в нашем недавнем исследовании мы также нашли этот вариант у единичных пациентов из Республики Алтай, граничащей с Республикой Тыва (Danilchenko et al., 2021). В отличие от варианта с.1545Т>G, у носителей с.2027Т>A было выявлено три STR-гаплотипа – 280-118-141-с.2027Т>A-244-231 (46.7 %), 280-118-141-с.2027Т>A-244-221 (40.0 %) и 280-118-141-с.2027Т>A-244-227 (13.3 %), которые различаются только аллелями дистального STR-маркера D7S525.

Использование набора полиморфных генетических маркеров, идентичного тому, что был применен нами ранее при изучении гаплотипов патогенного варианта с.919-2A>G гена *SLC26A4*, наиболее частого у тувинских пациентов (Danilchenko et al., 2023), позволило провести корректное сравнение структуры STR- и SNP-гаплотипов для всех трех патогенных вариантов (с.1545Т>G, с.2027Т>A и с.919-2A>G). Сравнительный анализ показал, что состав аллелей генетических маркеров, входящих в гаплотипы, различен и высокоспецифичен для каждого из них. Таким образом, можно заключить, что каждый из анализируемых вариантов имеет особое (сходное для всех носителей того или иного варианта) генетическое окружение, по-видимому, унаследованное от различных «предков-основателей».

Мы провели грубую оценку «возраста» вариантов с.1545Т>G, с.2027Т>A и с.919-2A>G, но, в связи с ограниченностью информации о демографических изменениях популяции тувинцев на протяжении ее истории, полученные временные интервалы возникновения этих вариантов у коренного населения Тувы следует рассматривать только как ориентировочные. Тем не менее с осторожностью можно заключить, что варианты с.1545Т>G, с.2027Т>A и с.919-2A>G не являются «молодыми» (недавно возникшими) мутациями, а широкие временные интервалы их возникновения пересекаются практически при всех коэффициентах прироста популяции ($d = 0.05, 0.10$ и 0.20) (см. табл. 2).

Данные о структуре гаплотипов для варианта с.1545Т>G и его распространенность, ограниченная только территорией Тувы, а также исторические сведения об этапах этногенеза коренного населения Тувы позволяют предположить, что этот вариант мог возникнуть в результате уникального мутационного события, произошедшего уже после основного формирования тувинского этноса в конце XIII–XIV вв. Сложнее сделать вывод о происхождении варианта с.2027Т>A у тувинцев. Этот вариант с небольшой частотой встречается у пациентов из сопредельной Монголии и Китая, но, к сожалению, данные о структуре генетического окружения у носителей с.2027Т>A из этих регионов отсутствуют, что исключает проведение сравнительного анализа. Что же касается наиболее частого у тувинцев варианта с.919-2A>G, то ранее (Danilchenko et al., 2023) мы выявили идентичность «внутреннего» SNP-гаплотипа A-G-G-C (см. рис. 3), обнаруженного у тувинских пациентов, гомозиготных по с.919-2A>G, и гаплотипа, образованного теми же SNP, у носителей

с.919-2A>G из Тайваня (китайцы хань) (Wu et al., 2005). Эти данные свидетельствуют в пользу общего предка для «тувинских» и «китайских» хромосом-основателей с.919-2A>G. Учитывая полученные результаты, а также территориальное распространение варианта с.919-2A>G, с максимумом частоты встречаемости у тувинцев (Южная Сибирь) и у китайцев и монголов (Восточная и Центральная Азия), мы предположили, что вариант с.919-2A>G мог возникнуть на географически близких территориях этих регионов и впоследствии распространиться на другие регионы Азии (Danilchenko et al., 2023).

Заключение

Мы проанализировали структуру гаплотипов для патогенных вариантов с.1545Т>G и с.2027Т>A гена *SLC26A4*, обнаруженных с высокой частотой у тувинских пациентов с потерей слуха (Республика Тыва, Южная Сибирь). Сравнительный анализ реконструированных гаплотипов для с.1545Т>G и с.2027Т>A с ранее полученными данными о гаплотипах для варианта с.919-2A>G показал, что каждый из анализируемых вариантов имеет особое и сходное для всех носителей того или иного варианта генетическое окружение, по-видимому, унаследованное от различных «предков-основателей». Таким образом, получены свидетельства роли кумулятивного эффекта основателя в распространенности этих патогенных вариантов гена *SLC26A4* у коренного населения Республики Тыва. Полученные данные актуальны как для прогнозирования распространенности *SLC26A4*-обусловленной потери слуха, так и для создания регион-специфичной ДНК-диагностики наследуемой потери слуха в Республике Тыва.

Список литературы / References

- История Тувы. Т. 1. Под ред. С.И. Вайнштейна, М.Х. Маннай-оола. Новосибирск: Наука, 2001
[Vainshtein S.I., Mannay-Ool M.H. (Eds) History of Tyva. Vol. 1. Novosibirsk: Nauka Publ., 2001 (in Russian)]
- Маннай-оол М.Х. Тувинцы. Происхождение и формирование этноса. Новосибирск: Наука, 2004
[Mannai-ool M.Kh. Tuva People. The Origin and Formation of the Ethnos. Novosibirsk: Nauka Publ., 2004 (in Russian)]
- Albert S., Blons H., Jonard L., Feldmann D., Chauvin P., Loundon N., Sergent-Allaoui A., Houang M., Joannard A., Schmerber S., Delobel B., Leman J., Journel H., Catros H., Dollfus H., Eliot M.M., David A., Calais C., Drouin-Garraud V., Obstoy M.F., Tran Ba Huy P., Lacombe D., Duriez F., Francannet C., Bitoun P., Petit C., Garabédian E.N., Couderc R., Marlin S., Denoyelle F. *SLC26A4* gene is frequently involved in nonsyndromic hearing impairment with enlarged vestibular aqueduct in Caucasian populations. *Eur J Hum Genet.* 2006;14(6):773-779. doi 10.1038/sj.ejhg.5201611
- Ben Arab S., Masmoudi S., Beltaief N., Hachicha S., Ayadi H. Consanguinity and endogamy in Northern Tunisia and its impact on non-syndromic deafness. *Genet Epidemiol.* 2004;27(1):74-79. doi 10.1002/gepi.10321
- Bengtsson B.O., Thomson G. Measuring the strength of associations between HLA antigens and diseases. *Tissue Antigens.* 1981;18(5):356-363. doi 10.1111/j.1399-0039.1981.tb01404.x
- Chai Y., Huang Z., Tao Z., Li X., Li L., Li Y., Wu H., Yang T. Molecular etiology of hearing impairment associated with nonsyndromic enlarged vestibular aqueduct in East China. *Am J Med Genet A.* 2013;161A(9):2226-2233. doi 10.1002/ajmg.a.36068
- Chen Z., Zhang Y., Fan A., Zhang Y., Wu Y., Zhao Q., Zhou Y., Zhou C., Bawudong M., Mao X., Ma Y., Yang L., Ding Y., Wang X., Rao S. Brief communication: Y-chromosome haplogroup analysis

- indicates that Chinese Tuvans share distinctive affinity with Siberian Tuvans. *Am J Phys Anthropol.* 2011;144(3):492-497. doi 10.1002/ajpa.21453
- Choi B.Y., Stewart A.K., Nishimura K.K., Cha W.J., Seong M.W., Park S.S., Kim S.W., Chun Y.S., Chung J.W., Park S.N., Chang S.O., Kim C.S., Alper S.L., Griffith A.J., Oh S.H. Efficient molecular genetic diagnosis of enlarged vestibular aqueducts in East Asians. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2009;13(5):679-687. doi 10.1089/gtmb.2009.0054
- Chong J.X., Ouwenga R., Anderson R.L., Waggoner D.J., Ober C. A population-based study of autosomal-recessive disease-causing mutations in a founder population. *Am J Hum Genet.* 2012;91(4):608-620. doi 10.1016/j.ajhg.2012.08.007
- Common J.E., Di W.L., Davies D., Kelsell D.P. Further evidence for heterozygote advantage of *GJB2* deafness mutations: a link with cell survival. *J Med Genet.* 2004;41(7):573-575. doi 10.1136/jmg.2003.017632
- Dai P., Li Q., Huang D., Yuan Y., Kang D., Miller D.T., Shao H., Zhu Q., He J., Yu F., Liu X., Han B., Yuan H., Platt O.S., Han D., Wu B.L. *SLC26A4* c.919-2A>G varies among Chinese ethnic groups as a cause of hearing loss. *Genet Med.* 2008;10(8):586-592. doi 10.1097/gim.0b013e31817d2ef1
- Danilchenko V.Y., Zysar M.V., Maslova E.A., Bady-Khoo M.S., Barashkov N.A., Morozov I.V., Bondar A.A., Posukh O.L. Different rates of the *SLC26A4*-related hearing loss in two indigenous peoples of southern Siberia (Russia). *Diagnostics (Basel).* 2021;11(12):2378. doi 10.3390/diagnostics11122378
- Danilchenko V.Y., Zysar M.V., Maslova E.A., Orishchenko K.E., Posukh O.L. Insight into the natural history of pathogenic variant c.919-2A>G in the *SLC26A4* gene involved in hearing loss: the evidence for its common origin in southern Siberia (Russia). *Genes (Basel).* 2023;14(4):928. doi 10.3390/genes14040928
- Du W., Guo Y., Wang C., Wang Y., Liu X. A systematic review and meta-analysis of common mutations of *SLC26A4* gene in Asian populations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77(10):1670-1676. doi 10.1016/j.ijporl.2013.07.023
- Erdenechuluun J., Lin Y.H., Ganbat K., Bataakhuu D., Makhbal Z., Tsai C.Y., Lin Y.H., Chan Y.H., Hsu C.J., Hsu W.C., Chen P.L., Wu C.C. Unique spectra of deafness-associated mutations in Mongolians provide insights into the genetic relationships among Eurasian populations. *PLoS One.* 2018;13(12):e0209797. doi 10.1371/journal.pone.0209797
- Gillam M.P., Sidhaye A.R., Lee E.J., Rutishauser J., Stephan C.W., Kopp P. Functional characterization of pendrin in a polarized cell system. Evidence for pendrin-mediated apical iodide efflux. *J Biol Chem.* 2004;279(13):13004-13010. doi 10.1074/jbc.M313648200
- Huang S., Han D., Yuan Y., Wang G., Kang D., Zhang X., Yan X., Meng X., Dong M., Dai P. Extremely discrepant mutation spectrum of *SLC26A4* between Chinese patients with isolated Mondini deformity and enlarged vestibular aqueduct. *J Transl Med.* 2011;9:167. doi 10.1186/1479-5876-9-167
- Kun L., Jiexiang H., Hua L., Junlin H., Yijun R., Lixian Z., Mingqiao C. Genetic screening of 15 hearing loss variants in 77,647 neonates with clinical follow-up. *Mol Genet Genomic Med.* 2024;12(1):e2324. doi 10.1002/mgg3.2324
- Lu Y.C., Wu C.C., Shen W.S., Yang T.H., Yeh T.H., Chen P.J., Yu I.S., Lin S.W., Wong J.M., Chang Q., Lin X., Hsu C.J. Establishment of a knock-in mouse model with the *SLC26A4* c.919-2A>G mutation and characterization of its pathology. *PLoS One.* 2011;6(7):e22150. doi 10.1371/journal.pone.0022150
- Lu Y.J., Yao J., Wei Q.J., Xing G.Q., Cao X. Diagnostic value of *SLC26A4* mutation status in hereditary hearing loss with EVA: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(50):e2248. doi 10.1097/MD.0000000000002248
- Mongush M.V. Tuvans of Mongolia and China. *Int J Cent Asian Stud.* 1996;1:225-243
- Nance W.E., Kearsey M.J. Relevance of connexin deafness (DFNB1) to human evolution. *Am J Hum Genet.* 2004;74(6):1081-1087. doi 10.1086/420979
- Nance W.E., Liu X.Z., Pandya A. Relation between choice of partner and high frequency of connexin-26 deafness. *Lancet.* 2000;356(9228):500-501. doi 10.1016/S0140-6736(00)02565-4
- Park H.J., Shaukat S., Liu X.Z., Hahn S.H., Naz S., Ghosh M., Kim H.N., Moon S.K., Abe S., Tukamoto K., Riazuddin S., Kabra M., Erdenetungalag R., Radnaabazar J., Khan S., Pandya A., Usami S.I., Nance W.E., Wilcox E.R., Riazuddin S., Griffith A.J. Origins and frequencies of *SLC26A4* (*PDS*) mutations in east and south Asians: global implications for the epidemiology of deafness. *J Med Genet.* 2003;40(4):242-248. doi 10.1136/jmg.40.4.242
- Razdan S., Raina S.K., Pandita K.K., Razdan S., Nanda R., Kaul R., Dogra S. Inbreeding as a cause for deafness: Dadhkai study. *Indian J Hum Genet.* 2012;18(1):71-74. doi 10.4103/0971-6866.96655
- Risch N., de Leon D., Ozelius L., Kramer P., Almasy L., Singer B., Fahn S., Breakefield X., Bressman S. Genetic analysis of idiopathic torsion dystonia in Ashkenazi Jews and their recent descent from a small founder population. *Nat Genet.* 1995;9(2):152-159. doi 10.1038/ng0295-152
- Scott D.A., Carmi R., Elbedour K., Duyk G.M., Stone E.M., Sheffield V.C. Nonsyndromic autosomal recessive deafness is linked to the DFNB1 locus in a large inbred Bedouin family from Israel. *Am J Hum Genet.* 1995;57(4):965-968.
- Slatkin M., Rannala B. Estimating allele age. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2000;1:225-249. doi 10.1146/annurev.genom.1.1.225
- Tsukada K., Nishio S.Y., Hattori M., Usami S. Ethnic-specific spectrum of *GJB2* and *SLC26A4* mutations: their origin and a literature review. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2015;124(1):61S-76S. doi 10.1177/0003489415575060
- Wasano K., Takahashi S., Rosenberg S.K., Kojima T., Mutai H., Matsunaga T., Ogawa K., Homma K. Systematic quantification of the anion transport function of pendrin (*SLC26A4*) and its disease-associated variants. *Hum Mutat.* 2020;41(1):316-331. doi 10.1002/humu.23930
- Wu C.C., Yeh T.H., Chen P.J., Hsu C.J. Prevalent *SLC26A4* mutations in patients with enlarged vestibular aqueduct and/or Mondini dysplasia: a unique spectrum of mutations in Taiwan, including a frequent founder mutation. *Laryngoscope.* 2005;115(6):1060-1064. doi 10.1097/01.MLG.0000163339.61909.D0
- Yang J.J., Tsai C.C., Hsu H.M., Shiao J.Y., Su C.C., Li S.Y. Hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct and Mondini dysplasia is caused by splice-site mutation in the *PDS* gene. *Hear Res.* 2005;199(1-2):22-30. doi 10.1016/j.heares.2004.08.007
- Yang X.L., Bai-Cheng X., Chen X.J., Pan-Pan B., Jian-Li M., Xiao-Wen L., Zhang Z.W., Wan D., Zhu Y.M., Guo Y.F. Common molecular etiology of patients with nonsyndromic hearing loss in Tibetan, Tu nationality, and Mongolian patients in the northwest of China. *Acta Otolaryngol.* 2013;133(9):930-934. doi 10.3109/00016489.2013.795288
- Yoon J.S., Park H.J., Yoo S.Y., Namkung W., Jo M.J., Koo S.K., Park H.Y., Lee W.S., Kim K.H., Lee M.G. Heterogeneity in the processing defect of *SLC26A4* mutants. *J Med Genet.* 2008;45(7):411-419. doi 10.1136/jmg.2007.054635
- Zlotogora J. Multiple mutations responsible for frequent genetic diseases in isolated populations. *Eur J Hum Genet.* 2007;15(3):272-278. doi 10.1038/sj.ejhg.5201760

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 15.08.2024. После доработки 07.11.2024. Принята к публикации 08.11.2024.