

# Молекулярно-генетический анализ случаев потери слуха у эвенков и эвенов Якутии\*

В.Г. Пшенникова, Ф.М. Терютин, Н.А. Барашков

В статье представлены результаты молекулярно-генетического исследования нарушений слуха у эвенков и эвенов ( $n=24$ ), проживающих на территории Якутии. Выявлено, что в 45.5% случаев генетическая этиология нарушений слуха у эвенков и эвенов связана с распространенностью трех форм глухоты – DFNB103, DFNB1A и MTRNR1 – вызванных каузативными вариантами генов *CLIC5*, *GJB2* и *MT-RNR1* соответственно. Генетико-эпидемиологический анализ показал, что территориальная распространенность DFNB103, DFNB1A и MTRNR1 в Якутии составила 1 на 82 973, с локальным накоплением в Эвено-Бытантайском национальном районе (1 на 264). Клинико-генеалогический анализ случаев тугоухости и глухоты в данном национальном районе свидетельствует о семейном характере накопления выявленных форм потери слуха, что, вероятно, обусловлено эндогамностью брачной структуры этой популяции в Восточной Сибири.

**Ключевые слова:** потеря слуха, DFNB103, DFNB1A, MTRNR1, ген *CLIC5*, ген *MT-RNR1*, ген *GJB2*, эвенки, эвены, Восточная Сибирь.

\*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект №20-015-00328).

## Введение

Потеря слуха является наиболее частым заболеванием, а врожденное нарушение слуха встречается у 1 из 1 000 новорожденных, и примерно половина случаев из них имеет наследственную этиологию [1]. Генетически обусловленная потеря слуха (глухота/тугоухость) подразделяется на синдромальные и несиндромальные формы. Из них наиболее часто (около 70%) встречаются несиндромальные формы, в которых потеря слуха является единственной патологией. При синдромальных формах (700 синдромов) потеря слуха сопровождается нарушениями других органов и систем, чаще затрагивающих зрение, почки и/или кожу и реже костно-мышечную и нервную системы [2]. При несиндромальных формах глухоты превалирует аутосомно-рецессивный (75–80%) над аутосомно-доминантными (20%), X-сцепленными (2%) и митохондриальными (менее 1%) типами наследования. Несиндромальная глухота генетически чрезвычайно гетерогенна и в настоящее время в базе данных Hereditary Hearing loss Homepage зарегистрировано около 160 локусов, в которых идентифицировано 124 гена (<http://hereditaryhearingloss.org>, по состоянию на 24.05.2023).

Чрезвычайная генетическая гетерогенность нарушений слуха значительно затрудняет молекулярно-генетическую диагностику данной патологии. Тем не менее,

в последние годы наблюдается рост исследований с применением методов секвенирования нового поколения (NGS, next generation sequencing), позволяющих в некоторых случаях расширить диагностические возможности до 100% выявления всех случаев наследственно обусловленных причин потери слуха [3]. Однако доля выявленных с помощью NGS-исследований наследственных причин потери слуха в мире (с учетом вклада патогенных вариантов гена *GJB2*) варьирует от 24% до 87.8% [4–13].

Вариабельность доли выявления наследственно обусловленных причин потери слуха, вероятно, связана не только с техническими возможностями современных методов исследования, клиническими особенностями исследованных фенотипов, но и с различной генетической структурой исследованных популяций. Так, в ряде регионов мира повышенный вклад каузативных вариантов в этиологию нарушений слуха, вероятно, объясняется различными генетическими



**ПШЕННИКОВА**  
Вера Геннадиевна  
Якутский научный центр  
комплексных медицинских  
проблем



**ТЕРЮТИН**  
Федор Михайлович  
Якутский научный центр  
комплексных медицинских  
проблем



**БАРАШКОВ**  
Николай Алексеевич  
Якутский научный центр  
комплексных медицинских  
проблем

эффектами, связанными с эволюционными, демографическими и социальными факторами (дрейф генов, эффект основателя, «горячая точка», селективное преимущество, кровнородственные и ассортативные браки) [14–19].

В России высокий вклад аллельной формы глухоты 1А типа (OMIM #220290), обусловленной патогенным вариантом с.-23+1G>A, нарушающим сайт сплайсинга гена *GJB2*, ранее был обнаружен в Восточной Сибири среди популяции якутов [20]. В настоящее время это наиболее крупный очаг накопления данной аллельной формы заболевания в мире, сформировавшийся более 800 лет назад в результате эффекта основателя [20].

В связи с этим целью настоящей работы был поиск молекулярно-генетических причин потери слуха в ранее не изученных популяциях Восточной Сибири – эвенков и эвенов.

## Материалы и методы исследования

### Выборка исследования

Выборку исследования составили 24 индивида (из них 22 неродственных) с глухотой или тугоухостью, эвенков ( $n=13$ ) и эвенов ( $n=11$ ) по национальности, проживающих в Якутии. Из них лица мужского пола составили 58% ( $n=14$ ), женского – 42% ( $n=10$ ). Возраст выборки в среднем составил  $40.41 \pm 20.34$  года. Пациенты были из шести районов республики: Эвено-Бытантайский национальный – 18 чел., Усть-Майский – 2 чел., Аллаиховский – 1 чел., Булунский – 1 чел., Среднеколымский – 1 чел. и Жиганский – 1 чел.

### Клинико-аудиологический анализ

Нарушение слуха было установлено с помощью пороговой тональной аудиометрии с использованием аудиометра MAICO ST 20 (Германия) по воздушному проведению на частоте 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0 кГц и по костному проведению на частоте 0.25, 0.5, 1.0, 4.0 кГц с шагом

5.0 дБ. Степень потери слуха оценивали по среднему порогу слышимости в РДЧ<sub>0.5; 1.0; 2.0; 4.0 кГц</sub> по классификации, принятой ВОЗ: I степень – 26.0–40.0 дБ, II степень – 41.0–55.0, III степень – 56.0–70.0, IV степень – 71.0–90.0, глухота – >91.0 дБ. У 24 индивидов степень потери слуха варьировала от легкой степени тугоухости до глухоты. По дебюту потери слуха у большинства индивидов ( $n=12$ ) были зафиксированы признаки постлингвальной потери слуха, ставшей заметной в возрасте от 3 до 60 лет, у 5 пациентов потеря слуха была врожденной, остальные индивиды затруднились в ответе или данные отсутствовали.

### Клинико-генеалогический анализ

Клинико-генеалогический анализ был выполнен у 10 пораженных индивидов с выявленными формами потери слуха и членов их семей, проживающих в Эвено-Бытантайском районе Якутии (с. Батагай-Алыта). Для проведения клинико-генеалогического анализа сбор анамнестических данных был проведен по разработанной нами индивидуальной карте, которая включала сведения об: основном ЛОР-диагнозе; вероятной причине потери слуха; возрасте на момент начала потери слуха; наличии или отсутствии наследственной отягощенности и сопутствующих заболеваний. После сбора необходимой информации о пробанде (участник исследования с наличием потери слуха), данных о сибсах (потомки одних родителей) и родителях пробанда, сведений о родственниках со стороны матери и со стороны отца была составлена родословная.

### Молекулярно-генетический анализ

Выделение геномной ДНК из венозной крови производилось стандартным методом с помощью фенольно-хлороформной экстракции с последующим ферментативным расщеплением протеиназой К. Последовательности олигонуклеотидных праймеров, анализируемые фрагменты и методы детекции аллельных вариантов в исследуемых генах (*CLIC5*, *MT-RNR1* и *GJB2*) представлены в *таблице 1*.

Анализ продуктов ПЦР проводили электрофорезом (использовали горизонтальные электрофорезные камеры  $15 \times 15$  см<sup>2</sup>) в 4%-м агарозном геле. Визуализацию гелей после электрофореза проводили с помощью системы гель-видеодокументации Molecular Imager Gel Doc XR (Bio-Rad, США). Амплифицированные фрагменты очищали от компонентов ПЦР на магнитных частицах AMPure XP (Beckman Coulter, США) и проводили реакции секвенирования по Сэнгеру с использованием BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, США). Невключившиеся флюоресцентные BigDye терминаторы удаляли при помощи гель-фильтрации через колонку с сорбентом Sephadex G-50 DNA grade (GE Healthcare, Германия). Определе-

**Таблица 1.** Последовательности олигонуклеотидных праймеров и методы детекции вариантов в исследуемых генах

Ген	Фрагмент	Последовательность олигонуклеотидных праймеров (5' – 3')	Размер фрагмента, пн	Эндонуклеаза рестрикции	Метод детекции	Литература
<i>GJB2</i>	Экзон 1	F-CCGGGAAGCTCTGAGGAC R-GCAACCGCTCTGGGTCTC	363	<i>AsuHPI</i>	ПЦР–ПДРФ; секвенирование по Сэнгеру	[21]
	Экзон 2	F-TCGGCCCCAGTGGTACAG R-CTGGGCAATGCGTTAAACTGG	733	–	ПЦР–ПДРФ; секвенирование по Сэнгеру	[22, 23]
<i>CLIC5</i>	Экзон 6	F-CGCAACTATGATATCCCGGCTGAGATGACA R-TGCTGGTATCATGGGAACCTCCA	293	<i>Bsc41</i>	ПЦР–ПДРФ; секвенирование по Сэнгеру	[24]
<i>MT-RNR1</i>	MTRNR1 (12S rRNA)	F-GCTCAGCCTATATACGCCATCTTCAGCAA R-TTCCAGTACACTTACCATGTTACGACTGG3	339	<i>HaeIII</i>	ПЦР–ПДРФ; секвенирование по Сэнгеру	[25]

ние нуклеотидной последовательности фрагментов проводили на автоматическом генном анализаторе ABI Prism 3130XL (Applied Biosystems, США) в ЦКП «Геномика» СО РАН (Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск). Для анализа секвенограмм использовали программы Sequence Analysis Version 5.4 и Chromas v.2.0. Вариации последовательностей ДНК идентифицировали путем сравнения с эталонными последовательностями генов: *GJB2*: chr13(GRCh38.p13), NC\_000013.11, NG\_008358.1, NM\_004004.6, NP\_003995.2 (NCBI, Gene ID: 2706); *CLIC5*: chr 6(GRCh38.p14), NC\_000006.12, NG\_031965.2, NM\_001114086.2, NP\_001107558.1 (NCBI, Gene ID: 53405); *MT-RNR1* (12S rRNA): chrMT:1555 (GRCh38.p14), NC\_012920.1:m.1555A>G (NCBI, Gene ID: 4549).

#### Этический контроль

Обследования, предусмотренные рамками данной работы, проводились после информированного письменного согласия участников. 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 впервые проведен поиск молекулярно-генетических причин потери слуха у эвенков и эвенов Якутии ( $n=24$ ). С помощью стратегии последовательного молекулярно-генетического поиска, включающего ПЦР–ПДРФ-анализ и прямое секвенирование по Сэнгеру, у 12 из 24 пациентов были обнаружены патогенные/вероятно патогенные варианты в трех различных генах: *CLIC5*,

*MT-RNR1* и *GJB2* (табл. 2). Молекулярно-генетическое исследование позволило подтвердить аутосомно-рецессивную форму глухоты 103 типа (DFNB103; OMIM 616042) у 8 пациентов, митохондриальную форму (*MTRNR1*; OMIM 561000) – у 2 пациентов и аутосомно-рецессивную форму глухоты 1A типа (DFNB1A; OMIM 220290) – у 2 пациентов. В одном случае было выявлено сочетание сразу двух форм глухоты у одного пациента (*MTRNR1* и DFNB103) (табл. 2).

Общий вклад идентифицированных каузативных вариантов в этиологию потери слуха у эвенков и эвенов составил 45.5% (10 из 22 неродственных пациентов) (рис. 1). Обнаруженный нами вклад (45.5%) соответствует общемировым данным по вкладу каузативных вариантов в причину глухоты, полученных с помощью NGS-исследований (от 24% до 87.8%) [4–13]. По мнению некоторых авторов, повышенный вклад каузативных вариантов в этиологию потери слуха в некоторых регионах Южной Азии и Ближнего Востока (Пакистан – 61.9%, Турция – 56–60% и ОАЭ – 87.8%) [3, 7, 11, 26, 27], вероятно, обусловлен традиционным укладом жизни, для которого характерны кровнородственные браки, способствующие увеличению доли пациентов с аутосомно-

**Таблица 2.** Формы потери слуха, гены и их генотипы у 24 эвенков и эвенов Якутии с нарушениями слуха

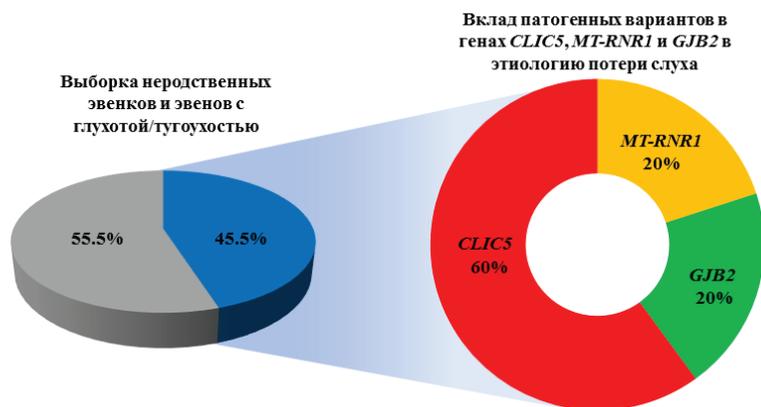
Форма потери слуха (OMIM)	Ген	Генотип	Количество пациентов, n=24	Частота, %
Аутосомно-рецессивные формы				
DFNB103 (616042)	<i>CLIC5</i>	с.[1121G>A];[1121G>A]	8	33.3
DFNB1A (220290)	<i>GJB2</i>	с.[-23+1G>A];[-23+1G>A]	1	4.2
		с.[35delG];[-23+1G>A]	1	4.2
Митохондриальная форма				
MTRNR1 (561000)	<i>MT-RNR1</i>	м.[1555A>G]	2*	8.3
Идентифицированные случаи			12	50.0
Неидентифицированные случаи			12	50.0

**Примечание.** У пациента с сочетанными формами глухоты MTRNR1 и DFNB103 из расчетов частот был исключен вариант м.1555A>G гена *MT-RNR1* в пользу биаллельного варианта с.1121G>A (р.Trp374\*) гена *CLIC5*.

рецессивными формами потери слуха [15, 28–30].

Для выявления возможных факторов, влияющих на экспансию идентифицированных форм глухоты (DFNB103, DFNB1A и MTRNR1) в изученных популяциях Восточной Сибири, нами проведен генетико-эпидемиологический анализ распространенности DFNB103, DFNB1A и MTRNR1 на территории Республики Саха (Якутия) (табл. 3). Общая распространенность составила 1 на 82 973, при этом по одному случаю выявлено в Жиганском (1 на 4 177) и Усть-Майском районах (1 на 7 446) и 10 случаев в Эвено-Бытантайском районе Якутии (1 на 264). В целом генетико-эпидемиологический анализ свидетельствует о локальном накоплении выявленных форм в одном национальном районе Якутии, где большинство населения составляют эвены (табл. 3).

В связи с неравномерным территориальным распространением выявленных форм потери слуха в Якутии далее был проведен клинико-генеалогический анализ 10 пораженных индивидов и членов их семей, проживающих в Эвено-Бытантайском районе (с. Батагай-Алыта). В ходе анализа было выявлено, что данные 10 индивидов (восемь



**Рис. 1.** Вклад патогенных вариантов в генах *CLIC5*, *MT-RNR1* и *GJB2* в этиологию потери слуха в выборке неродственных эвенков и эвенов Якутии (n=22).

ядерных семей) относятся к четырем родословным (204 родственника), в которых прослеживаются сибсы и другие родственники с признаками потери слуха. Кровнородственных браков в этих семьях не обнаружено. Фрагменты родословных данных четырех семей представлены на рис. 2.

Примечательным в данном исследовании является то, что большинство выявленных случаев потери слуха относятся к одной расширенной семье 1 (включаящей 159 членов семьи из пяти поколений), в которой были обнаружены все три изученные формы потери слуха: DFNB103, MTRNR1 и DFNB1A (рис. 2). Проведенный клинико-генеалогический анализ случаев потери слуха свидетельствует о семейном характере накопления выявленных форм потери слуха, что при отсутствии кровнородственных браков, вероятно, обусловлено эндогамной брачной структурой населения этого района Якутии.

Таблица 3. Территориальная распространенность DFNB103, MTRNR1 и DFNB1A у эвенков и эвенов Республики Саха (Якутия)

№	Муниципальные образования (городской округ, район)	Численность населения по данным ВПН-2020 (на 1.10.2021 г.)	Число пациентов с каузативными вариантами	Распространенность DFNB103, MTRNR1 и DFNB1A на 10 000 чел. (на общую численность населения)
1	г. Якутск (городской округ)	37 2928	–	–
2	пгт. Жатай (городской округ)	11 436	–	–
3	Намский	25 142	–	–
4	Хангаласский	34 638	–	–
5	Мегино-Кангаласский	33 298	–	–
6	Амгинский	17 097	–	–
7	Чурапчинский	22 006	–	–
8	Таттинский	17 011	–	–
9	Усть-Алданский	22 575	–	–
10	Горный	12 104	–	–
11	Вилуйский	25 104	–	–
12	Верхневилуйский	21 055	–	–
13	Сунтарский	22643	–	–
14	Нюрбинский	23 303	–	–
15	Кобяйский	11 352	–	–
16	Томпонский	11 241	–	–
17	Оймяконский	7 730	–	–
18	Момский	3 733	–	–
19	Верхнеколымский	3 803	–	–
20	Среднеколымский	6 805	–	–
21	Нижнеколымский	4 214	–	–
22	Жиганский национальный	4 177	1	2.39 (1:4 177)
23	Верхоянский	10 037	–	–
<b>24</b>	<b>Эвено-Бытантайский национальный</b>	<b>2 913</b>	<b>10</b>	<b>37.87 (1:264)</b>
25	Оленекский национальный	4 313	–	–
26	Абыйский	3 838	–	–
27	Аллайховский	2 379	–	–
28	Усть-Янский	6 810	–	–
29	Булунский	7 706	–	–
30	Анабарский национальный	3 479	–	–
31	Усть-Майский	7 446	1	1.34 (1:7 446)
32	Алданский	36 258	–	–
33	Нерюнгринский	68 790	–	–
34	Олекминский	21 026	–	–
35	Ленский	32 418	–	–
36	Мирнинский	71 303	–	–
	<b>ВСЕГО</b>	<b>995 686</b>	<b>12</b>	<b>0.12 (1:82 973)</b>

Примечание. В таблице использованы данные интернет-портала территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Саха (Якутия) (<https://14.rosstat.gov.ru/folder/183176>). Жирным шрифтом выделен район, где распространенность трех форм глухоты (DFNB103, DFNB1A и MTRNR1) оказалась выше 10 случаев на 10 000 жителей.

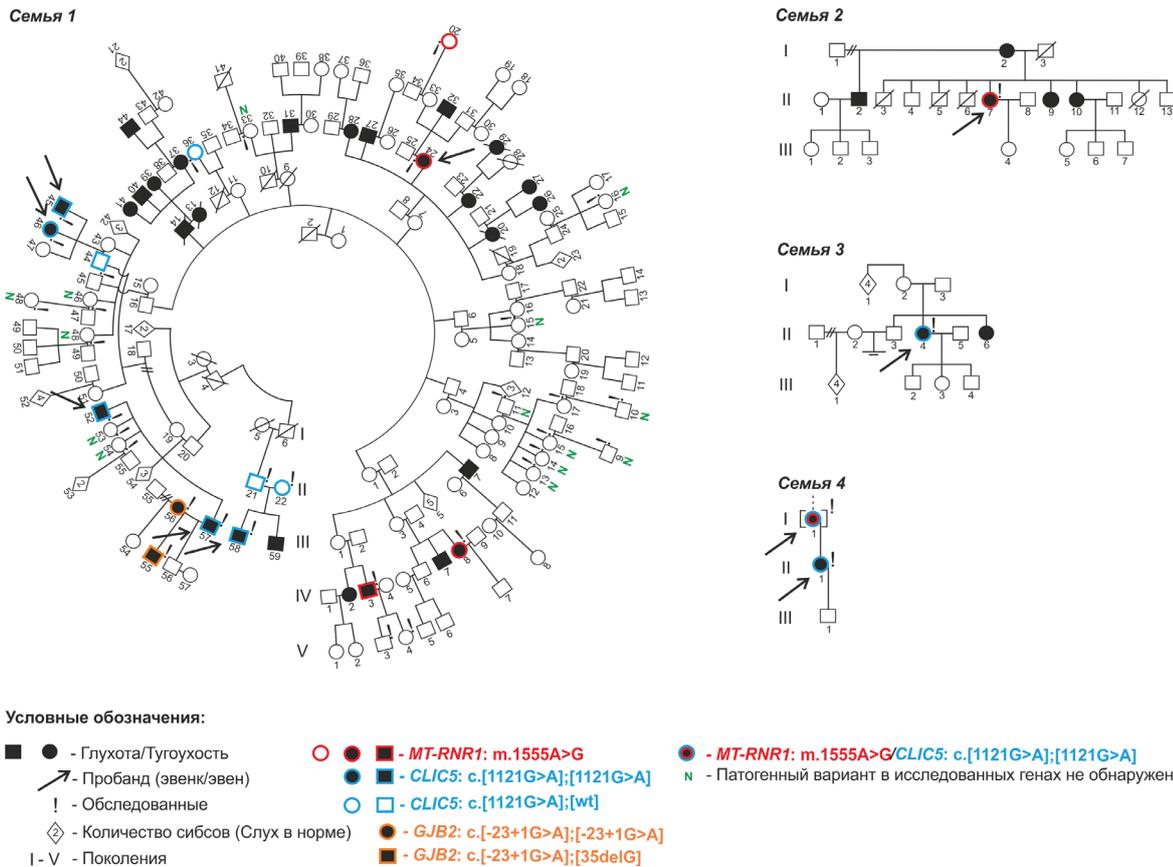


Рис. 2. Фрагменты родословных четырех семей эвенков и эвенов Эвено-Бытантайского национального района Якутии, в которых обнаружены три формы потери слуха – DFNB103, DFNB1A и MTRNR1.

### Заключение

Проведенный молекулярно-генетический анализ случаев потери слуха у эвенков и эвенов Якутии показал, что общий вклад выявленных кауза-

тивных вариантов, обуславливающих возникновение трех форм глухоты – DFNB103, DFNB1A и MTRNR1, составляет 45.5% с локальным накоплением в Эвено-Бытантайском национальном районе, что, вероятно, обусловлено эндогамностью брачной структуры этой популяции в Восточной Сибири.

### Литература

1. C.C. Morton, W.E. Nance *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354(20), 2151. DOI: 10.1056/NEJMra050700.
2. A.M. Sheffield, R.J.H. Smith *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 2019, 9(9), a033258. DOI: 10.1101/cshperspect.a033258.
3. E.M. Richard, R.L.P. Santos-Cortez, R. Faridi, A.U. Rehman, K. Lee, M. Shahzad, A. Acharya, A.A. Khan, A. Imtiaz, I. Chakchouk, C. Takla, I. Abbe, M. Rafeeq, K. Liaqat, T. Chaudhry, M.J. Bamshad et al. *Hum. Mutat.*, 2019, 40(1), 53. DOI: 10.1002/humu.23666.
4. C.M. Sloan-Heggen, A.O. Bierer, A.E. Shearer, D.L. Kolbe, C.J. Nishimura, K.L. Frees, S.S. Ephraim, S.B. Shibata, K.T. Booth, C.A. Campbell, P.T. Ranum, A.E. Weaver, E.A. Black-Ziegelbein, D. Wang, H. Azaiez, R.J.H. Smith *Hum. Genet.*, 2016, 135(4), 441. DOI: 10.1007/s00439-016-1648-8.
5. C.C. Wu, C.Y. Tsai, Y.H. Lin, P.Y. Chen, P.H. Lin, Y.F. Cheng, C.M. Wu, Y.H. Lin, C.Y. Lee, J. Erdenechuluun, T.C. Liu, P.L. Chen, C.J. Hsu *Genes*, 2019, 10(10), 772. DOI: 10.3390/genes10100772.
6. G. García-García, A. Berzal-Serrano, P. García-Díaz, R. Villanova-Aparisi, S. Juárez-Rodríguez, C. de Paula-Vernetta, L. Cavallé-Garrido, T. Jaijo, M. Armengot-Carceller, J.M. Millán, E. Aller *Genes (Basel)*, 2020, 11(12), 1467. DOI: 10.3390/genes11121467.
7. J. Doll, B. Vona, L. Schnapp, F. Riischendorf, I. Khan, S. Khan, N. Muhammad, S. Alam Khan, H. Nawaz, A. Khan, N. Ahmad, S.M. Kolb, L. Kühlewein, J.D.J. Labonne, L.C. Layman, M.A.H. Hofrichter et al. *Genes (Basel)*, 2020, 11(11), 1329. DOI: 10.3390/genes11111329.
8. S.I. Usami, S.Y. Nishio *Hum Genet.*, 2022, 141(3-4), 665. DOI: 10.1007/s00439-021-02371-3.
9. L. Downie, J. Halliday, R. Burt, S. Lunke, E. Lynch, M. Martyn, Z. Poulakis, C. Gaff, V. Sung, M. Wake, M.F. Hunter, K. Saunders, E. Rose, S. Lewis, A. Jarmolowicz, D. Phelan et al. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2020, 28(5), 587. DOI: 10.1038/s41431-019-0553-8.
10. A. Tropitzsch, T. Schade-Mann, P. Gamerding, S. Dofek, B. Schulte, M. Schulze, F. Battke, S. Fehr, S. Biskup, A. Heyd,



## Images & Tables

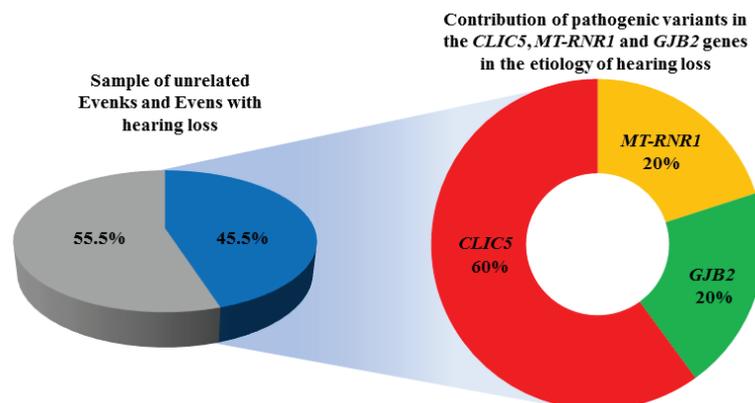
**Table 1.** Sequences of oligonucleotide primers and methods for detecting variants in the studied genes

Gene	Region	Sequence of oligonucleotide primers (5' - 3')	Fragment size, bp	Restriction endonuclease	Detection method	References
<i>GJB2</i>	Exon 1	F-CCGGGAAGCTCTGAGGAC R-GCAACCGCTCTGGGTCTC	363	<i>AsuHPI</i>	PCR-RFLP; Sanger sequencing	[21]
	Exon 2	F-TCGGCCCCAGTGGTACAG R-CTGGGCAATGCGTTAAACTGG	733	–		[22, 23]
<i>CLIC5</i>	Exon 6	F-CGCAACTATGATATCCGGCTGAGATGACA R-TGCTGGTATCATGGAACTCCA	293	<i>Bsc4I</i>	PCR-RFLP; Sanger sequencing	[24]
<i>MT-RNR1</i>	MTRNR1 (12S rRNA)	F-GCTCAGCCTATATACCGCATCTTCAGCAA R-TTTCAGTACACTTACCATGTTACGACTGG3	339	<i>HaeIII</i>	PCR-RFLP Sanger sequencing	[25]

**Table 2.** Forms of hearing loss, genes and genotypes in 24 Evenks and Evens of Yakutia with hearing impairments

Form of deafness (OMIM)	Gene	Genotype	Number of patients, n=24	Frequency, %
Autosomal-recessive forms				
DFNB103 (616042)	<i>CLIC5</i>	c.[1121G>A];[1121G>A]	8	33.3
DFNB1A (220290)	<i>GJB2</i>	c.[-23+1G>A];[-23+1G>A]	1	4.2
		c.[35delG];[-23+1G>A]	1	4.2
Mitochondrial form				
MTRNR1 (561000)	<i>MT-RNR1</i>	m.[1555A>G]	2*	8.3
Detected cases			12	50.0
Undetected cases			12	50.0

**Note:** \* – in a patient with combined forms of deafness MTRNR1 and DFNB103 the m.1555A>G variant of the *MT-RNR1* gene was excluded from the frequency calculations in favor of the biallelic variant c.1121G>A (p.Trp374\*) of the *CLIC5* gene.



**Fig. 1.** Contribution of casual variants in the *CLIC5*, *MT-RNR1* and *GJB2* genes to the etiology of hearing loss in a sample of unrelated Evenks and Evens of Yakutia (n=22).

**Table 3.** Territorial prevalence of DFNB103, MTRNR1 and DFNB1A in Evenks and Evens in the Republic of Sakha (Yakutia)

№	Municipal districts	Population (data from 01/21/23)	Number of patients with detected form of deafness	The prevalence of DFNB103, MTRNR1 and DFNB1A per 10 000 people (per total population)
1	Yakutsk (urban district)	37 2928	–	–
2	Zhatay (urban district)	11 436	–	–
3	Namsky	25 142	–	–
4	Khangelassky	34 638	–	–
5	Megino-Kangalassky	33 298	–	–
6	Amginsky	17 097	–	–
7	Churapchinsky	22 006	–	–
8	Tattinsky	17 011	–	–
9	Ust-Aldansky	22 575	–	–
10	Gorny	12 104	–	–
11	Vilyuysky	25 104	–	–
12	Verkhnevilyuisky	21 055	–	–
13	Suntarsky	22643	–	–
14	Nyurbinsky	23 303	–	–
15	Kobyaisky	11 352	–	–
16	Tomponsky	11 241	–	–
17	Oymyakonsky	7 730	–	–
18	Momsky	3 733	–	–
19	Verhnekolymsky	3 803	–	–
20	Srednekolymsky	6 805	–	–
21	Nizhnekolymsky	4 214	–	–
22	Zhigansky national	4 177	1	2.39 (1:4 177)
23	Verkhoyansky	10 037	–	–
<b>24</b>	<b>Eveno-Bytantaisky national</b>	<b>2 913</b>	<b>10</b>	<b>37.87 (1:264)</b>
25	Oleneksky national	4 313	–	–
26	Abyisky	3 838	–	–
27	Allaikhovskiy	2 379	–	–
28	Ust-Yansky	6 810	–	–
29	Bulunsky	7 706	–	–
30	Anabarsky national	3 479	–	–
31	Ust-Maisky	7 446	1	1.34 (1:7 446)
32	Aldansky	36 258	–	–
33	Neryungrinsky	68 790	–	–
34	Olekminsky	21 026	–	–
35	Lensky	32 418	–	–
36	Mirninsky	71 303	–	–
	Total	995 686	12	0.12 (1:82 973)

**Note:** In this table the data from the Internet portal of the Federal State Statistics Service for the Republic of Sakha (Yakutia) were used (<https://14.rosstat.gov.ru/folder/183176>). In bold shown the district where the prevalence of three forms of deafness (DFNB103, DFNB1A and MTRNR1) was found to be more than 10 per 10 000 of population.

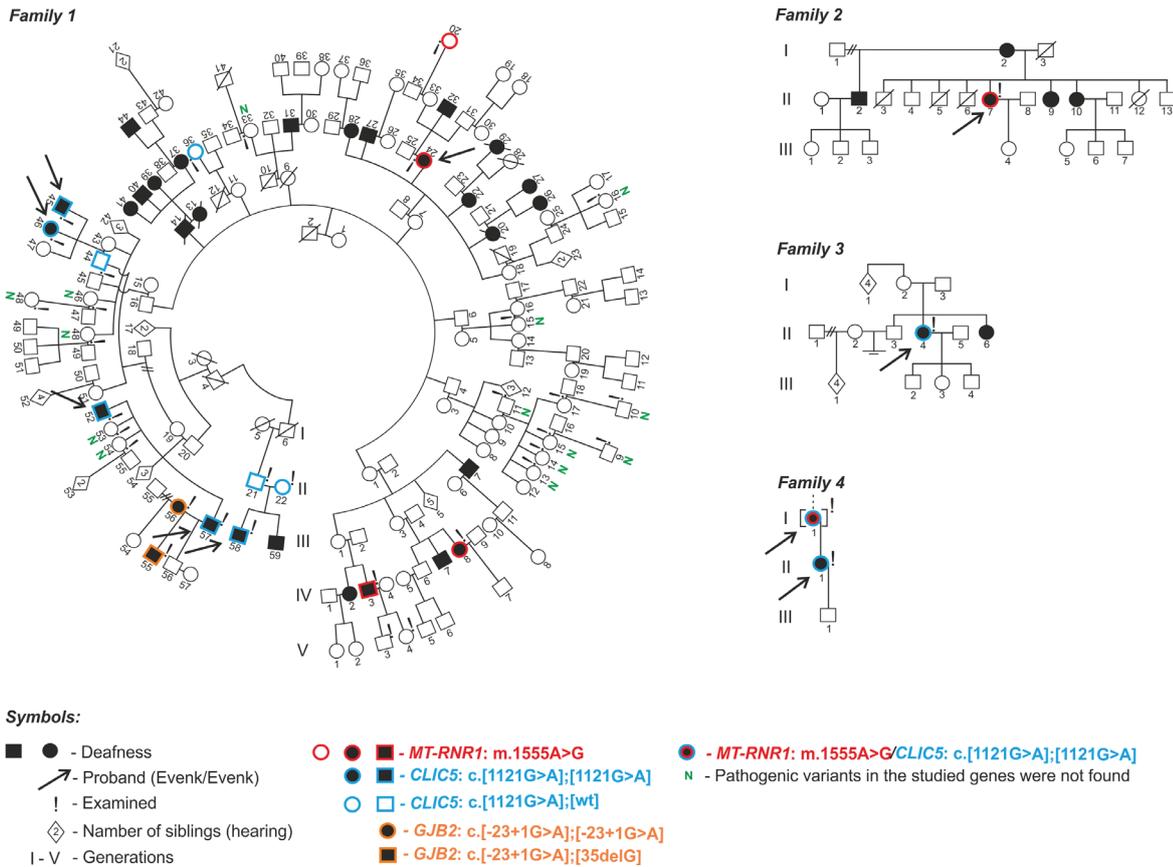


Fig. 2. Fragments of pedigrees of four families of Evenks and Evens of the Eveno-Bytantaisky national region of Yakutia with three forms of hearing loss: DFNB103, DFNB1A and MTRNR1.

## References

- C.C. Morton, W.E. Nance  
*N. Engl. J. Med.*, 2006, 354(20), 2151. DOI: 10.1056/NEJMra050700.
- A.M. Sheffield, R.J.H. Smith  
*Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 2019, 9(9), a033258.  
DOI: 10.1101/cshperspect.a033258.
- E.M. Richard, R.L.P. Santos-Cortez, R. Faridi, A.U. Rehman, K. Lee, M. Shahzad, A. Acharya, A.A. Khan, A. Imtiaz, I. Chakchouk, C. Takla, I. Abbe, M. Rafeeq, K. Liaqat, T. Chaudhry, M.J. Bamshad et al.  
*Hum. Mutat.*, 2019, 40(1), 53. DOI: 10.1002/humu.23666.
- C.M. Sloan-Heggen, A.O. Bierer, A.E. Shearer, D.L. Kolbe, C.J. Nishimura, K.L. Frees, S.S. Ephraim, S.B. Shibata, K.T. Booth, C.A. Campbell, P.T. Ranum, A.E. Weaver, E.A. Black-Ziegelbein, D. Wang, H. Azaiez, R.J.H. Smith  
*Hum. Genet.*, 2016, 135(4), 441. DOI: 10.1007/s00439-016-1648-8.
- C.C. Wu, C.Y. Tsai, Y.H. Lin, P.Y. Chen, P.H. Lin, Y.F. Cheng, C.M. Wu, Y.H. Lin, C.Y. Lee, J. Erdenechuluun, T.C. Liu, P.L. Chen, C.J. Hsu  
*Genes*, 2019, 10(10), 772. DOI: 10.3390/genes10100772.
- G. García-García, A. Berzal-Serrano, P. García-Díaz, R. Villanova-Aparisi, S. Juárez-Rodríguez, C. de Paula-Vernetta, L. Cavallé-Garrido, T. Jaijo, M. Armengot-Carceller, J.M. Millán, E. Aller  
*Genes (Basel)*, 2020, 11(12), 1467. DOI: 10.3390/genes11121467.
- J. Doll, B. Vona, L. Schnapp, F. Rüschemdorf, I. Khan, S. Khan, N. Muhammad, S. Alam Khan, H. Nawaz, A. Khan, N. Ahmad, S.M. Kolb, L. Kühlewein, J.D.J. Labonne, L.C. Layman, M.A.H. Hofrichter et al.  
*Genes (Basel)*, 2020, 11(11), 1329. DOI: 10.3390/genes11111329.
- S.I. Usami, S.Y. Nishio  
*Hum Genet.*, 2022, 141(3-4), 665. DOI: 10.1007/s00439-021-02371-3.
- L. Downie, J. Halliday, R. Burt, S. Lunke, E. Lynch, M. Martyn, Z. Poulakis, C. Gaff, V. Sung, M. Wake, M.F. Hunter, K. Saunders, E. Rose, S. Lewis, A. Jarmolowicz, D. Phelan et al.  
*Eur. J. Hum. Genet.*, 2020, 28(5), 587.  
DOI: 10.1038/s41431-019-0553-8.
- A. Tropitzsch, T. Schade-Mann, P. Gamerdinger, S. Dofek, B. Schulte, M. Schulze, F. Battke, S. Fehr, S. Biskup, A. Heyd, M. Müller, H. Löwenheim, B. Vona, M. Holderried  
*Ear Hear.*, 2022, 43(3), 1049.  
DOI: 10.1097/AUD.0000000000001159.
- O. Elsayed, A. Al-Shamsi  
*Mol. Genet. Genomic Med.*, 2022, 10(11), e2052.  
DOI: 10.1002/mgg3.2052.
- O. Shatokhina, N. Galeeva, A. Stepanova, T. Markova, M. Lalayants, N. Alekseeva, G. Tavarkiladze, T. Markova, L. Bessonova, M. Petukhova, D. Guseva, I. Anisimova, A. Polyakov, O. Ryzhkova, E. Bliznetz  
*Int. J. Mol. Sci.*, 2022, 23(24), 15748. DOI: 10.3390/ijms232415748.
- J. Ma, X. Ma, K. Lin, R. Huang, X. Bi, C. Ming, L. Li, X. Li, G. Li, L. Zhao, T. Yang, Y. Gao, T. Zhang  
*Hum. Genomics*, 2023, 17(1), 1. DOI: 10.1186/s40246-022-00449-1.
- R.J. Morell, H.J. Kim, L.J. Hood, L. Goforth, K. Friderici, R. Fisher, G. Van Camp, C.I. Berlin, C. Oddoux, H. Ostrer, B. Keats, T.B. Friedman  
*N. Engl. J. Med.*, 1998, 339(21), 1500.  
DOI: 10.1056/NEJM199811193392103.
- L. Van Laer, P. Coucke, R.F. Mueller, G. Caethoven, K. Flothmann, S.D. Prasad, G.P. Chamberlin, M. Houseman, G.R. Taylor, C.M. Van de Heyning, E. Franssen, J. Rowland, R.A. Cucci, R.J. Smith, G. Van Camp  
*J. Med. Genet.*, 2001, 38(8), 515. DOI: 10.1136/jmg.38.8.515.

16. W.E. Nance, M.J. Kearsey  
*Am. J. Hum. Genet.*, 2004, 74(6), 1081. DOI: 10.1086/420979.
17. A.V. Solovyev, N.A. Barashkov, F.M. Teryutin, V.G. Pshennikova, G.P. Romanov, A.M. Rafailov, N.N. Sazonov, L.U. Dzhemileva, M.I. Tomskey, O.L. Posukh, E.K. Khusnutdinova, S.A. Fedorova  
*Bull. Exp. Biol. Med.*, 2019, 167(3), 380.  
DOI: 10.1007/s10517-019-04531-y.
18. J. Shinagawa, H. Moteki, S.Y. Nishio, Y. Noguchi, S.I. Usami  
*Genes (Basel)*, 2020, 11(3), 250. DOI: 10.3390/genes11030250.
19. E.T. Aboagye, S.M. Adadey, E. Wonkam-Tingang, L. Amenga-Etego, G.A. Awandare, A. Wonkam  
*Genes (Basel)*, 2023, 14(2), 399. DOI: 10.3390/genes14020399.
20. N.A. Barashkov, L.U. Dzhemileva, S.A. Fedorova, F.M. Teryutin, O.L. Posukh, E.E. Fedotova, S.L. Lobov, E.K. Khusnutdinova  
*J. Hum. Genet.*, 2011, 56(9), 631. DOI: 10.1038/jhg.2011.72.
21. A. Sirmaci, D. Akcayoz-Duman, M. Tekin  
*J. Genet.*, 2006, 85(3), 213. DOI: 10.1007/BF02935334.
22. D.P. Kelsell, J. Dunlop, H.P. Stevens, N.J. Lench, J.N. Liang, G. Parry, R.F. Mueller, I.M. Leigh  
*Nature*, 1997, 387(6628), 80. DOI: 10.1038/387080a0.
23. P.M. Kelley, D.J. Harris, B.C. Comer, J.W. Askew, T. Fowler, S.D. Smith, W.J. Kimberling  
*Am. J. Hum. Genet.*, 1998, 62(4), 792. DOI: 10.1086/301807.
24. V.G. Pshennikova, G.P. Romanov, T.M. Nikolaeva, F.M. Teryutin, T.V. Borisova, I.F. Komar'kov, A.V. Antonets, A.V. Solovyev, L.A. Klarov, A.A. Bondar, I.V. Morozov, O.L. Posukh, E.K. Khusnutdinova, S.A. Fedorova, N.A. Barashkov  
*Medical Genetics [Meditsinskaya genetika]*, 2019, 18(10), 36 (in Russian). DOI: 10.25557/2073-7998.2019.10.36-48.
25. X. Estivill, P. Fortina, S. Surrey, R. Rabionet, S. Melchionda, L. D'Agsuma, E. Mansfield, E. Rappaport, N. Govea, M. Milà, L. Zelante, P. Gasparini  
*Lancet*, 1998, 351(9100), 394.  
DOI: 10.1016/S0140-6736(97)11124-2.
26. O. Diaz-Horta, D. Duman, J. 2nd Foster, A. Sirmaci, M. Gonzalez, N. Mahdieh, N. Fotouhi, M. Bonyadi, F.B. Cengiz, I. Menendez, R.H. Ulloa, Y.J. Edwards, S. Züchner, S. Blanton, M. Tekin  
*PLoS One*, 2012, 7(11), e50628.  
DOI: 10.1371/journal.pone.0050628.
27. G. Bademci, J. 2nd Foster, N. Mahdieh, M. Bonyadi, D. Duman, F.B. Cengiz, I. Menendez, O. Diaz-Horta, A. Shirkavand, S. Zeinali, A. Subasioglu, S. Tokgoz-Yilmaz, F. Huesca-Hernandez, M. de la Luz Arenas-Sordo, J. Dominguez-Aburto, E. Hernandez-Zamora et al.  
*Genet. Med.*, 2016, 18(4), 364.  
DOI: 10.1038/gim.2015.89.
28. M. Tekin, Z.S. Arici  
*Am. J. Med. Genet A.*, 2007, 143A(14), 1583.  
DOI: 10.1002/ajmg.a.31702.
29. S. Saleh, E. Beyyumi, A. Al Kaabi, J. Hertecant, D. Barakat, N.S. Al Dhaheri, L. Al-Gazali, A. Al Shamsi  
*Clin Genet.*, 2021, 100(5), 573.  
DOI: 10.1111/cge.14044.
30. S. Naz  
*Hum. Genet.*, 2022, 141(3-4), 633.  
DOI: 10.1007/s00439-021-02320-0.