

на правах рукописи

БАДЫ-ХОО МАРИТА СЕРГЕЕВНА

**ИЗУЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ И
РАСПРОСТРАНЕННОСТИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ГЛУХОТЫ В
РЕСПУБЛИКЕ ТЫВА**

03.02.07. генетика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

НОВОСИБИРСК – 2016

Работа выполнена в лаборатории молекулярной генетики человека Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН)

Научный руководитель: **Посух Ольга Леонидовна**
кандидат биологических наук,
ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр
Институт цитологии и генетики» СО РАН,
г. Новосибирск

Официальные оппоненты: **Максимова Юлия Владимировна**
доктор медицинских наук, профессор, заведующая
кафедрой медицинской генетики и биологии, ГБОУ
ВПО «Новосибирский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
г. Новосибирск

Щербаков Дмитрий Юрьевич
доктор биологических наук,
заведующий лабораторией геносистематики, ФГБНУ
«Лимнологический институт» СО РАН,
г. Иркутск

Ведущее учреждение: ФГБНУ "Научно-исследовательский институт
медицинской генетики", г. Томск

Защита диссертации состоится «__» _____ 201__ г. на утреннем заседании диссертационного совета Д 003.011.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», в конференц-зале Института по адресу:

проспект академика Лаврентьева, 10, г.Новосибирск, 630090
тел. (383) 363-49-06 (1321); факс (383) 333-12-78,
e-mail: dissov@bionet.nsc.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИЦиГ СО РАН и на сайте Института: www.bionet.nsc.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор биологических наук

Т.М. Хлебодарова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Потеря слуха является важной медико-социальной проблемой, затрагивающей более чем 10% населения мира. Нарушения слуха могут быть обусловлены как средовыми (низкий вес при рождении, инфекции, травмы, ототоксичность лекарственных препаратов и т.д.), так и генетическими причинами. В настоящее время наследственные формы потери слуха не поддаются лечению, поэтому актуальной задачей является разработка наиболее эффективных мер социальной реабилитации людей с потерей слуха. Точная молекулярно-генетическая диагностика генетических факторов, лежащих в основе этиологии нарушения слуха, позволяет своевременно предпринять необходимые реабилитационные меры (слухопротезирование, коррекционное обучение), оценить генетический риск и провести медико-генетическое консультирование семей, отягощенных патологией.

В региональном масштабе, важными задачами являются получение оценки генетической компоненты в этиологии тугоухости/глухоты у населения и выявление особенностей распространенности различных форм «генетической глухоты». Получение таких оценок осложняется экстремально высокой клинической и генетической гетерогенностью наследуемых форм потери слуха. В настоящее время известно около 300-400 синдромов, одним из клинических признаков которых является снижение/потеря слуха [Toriello, Smith, 2013], но преобладающей формой (~70%) является несиндромальная (изолированная) нейросенсорная тугоухость/глухота (ННТ/Г) [Morton, Nance, 2006]. К настоящему времени в ассоциации с несиндромальной потерей слуха известно около 140 генетических локусов и идентифицировано несколько десятков генов, кодирующих разнообразные по структуре и функции белки, участвующие в восприятии слуха [Van Camp, Smith, 2015].

Несмотря на широкое разнообразие генетического контроля нарушений слуховой функции, известно, что наибольший патогенетический вклад в развитие изолированной потери слуха во многих популяциях мира имеет ген *GJB2* (*gap junction protein, beta 2*, 13q11-q12, MIM 121011), кодирующий трансмембранный белок коннексин 26 (Cx26, MIM 121011). Молекулы Cx26 образуют межклеточные щелевые каналы для ионного обмена между соседними клетками тканей внутреннего уха. При дефектах структуры коннексина 26, вызванных мутациями в гене *GJB2*, нарушается ионный гомеостаз эндолимфы, что приводит к необратимой потере слуха [Kikuchi et al., 1995]. В настоящее время известно более 300 мутаций, полиморфных вариантов и неклассифицированных пока вариаций последовательности гена *GJB2* [Stenson et al., 2014; Van Camp, Smith, 2015]. Выявлена этническая и территориальная специфичность мутационного спектра и распространенности отдельных *GJB2*-мутаций в различных популяциях мира [Morell et al., 1998; Brobby et al., 1998; Gasparini et al., 2000; Wattanasirichaigoon et al., 2004; Dai et al., 2009; Barashkov et al., 2011 и др.]. В большинстве европейских стран мутации гена *GJB2* являются причиной врожденной ННТ/Г у 50-60% больных, в азиатских популяциях патогенетический

вклад *GJB2*-мутаций несколько меньше - ~ 10-20% [Gasparini et al., 2000; Liu et al., 2002; Yuan et al., 2009; Tekin et al., 2010 и др.].

Наряду с известными факторами, влияющими на частоту многих моногенных заболеваний (этнический состав населения, изоляция, эффекты основателя и «бутылочного горлышка», инбридинг), предполагается, что в распространенности наиболее частой генетической формы потери слуха, обусловленной мутациями гена *GJB2* (Cx26), важную роль играют и определенные социальные факторы: долговременная традиция заключения ассортативных браков между глухими людьми в сочетании с ростом их социальной адаптации и биологической приспособленности (genetic fitness) [Nance et al., 2000; Nance, 2003; Nance, Kearsey, 2004].

Цель работы - эпидемиологический анализ случаев нарушения слуха и оценка генетической компоненты в их этиологии у населения Республики Тыва.

Задачи:

1. Создание единой базы данных о больных с различными формами тугоухости/глухоты в Республике Тыва, эпидемиологический анализ нарушений слуха у населения Республики и формирование выборки пациентов с изолированной нейросенсорной тугоухостью тяжелой степени/глухотой, врожденной или возникшей в раннем возрасте, как наиболее адекватной когорты для оценки генетической компоненты в этиологии потери слуха.
2. Выявление, с помощью ресеквенирования по Сэнгеру, полного спектра мутаций и полиморфных вариантов гена *GJB2* (Cx26), наиболее значимого в этиологии наследуемой потери слуха, в сформированной выборке пациентов.
3. Оценка патогенетического вклада мутаций гена *GJB2* (Cx26), определяемого присутствием у пациента биаллельных рецессивных мутаций этого гена, в этиологию нарушений слуха у больных из Республики Тыва.
4. Анализ частоты гетерозиготного носительства рецессивных мутаций гена *GJB2* в популяционной выборке коренного населения (тувинцев) Республики Тыва.
5. Получение и анализ социо-демографических характеристик (уровень брачности, особенности брачной структуры, параметры репродукции) и степени социальной адаптации людей с потерей слуха в Республике Тыва.

Научная новизна работы. Впервые в Республике Тыва создана единая база данных о больных с различными формами тугоухости/глухоты, проведен эпидемиологический анализ нарушений слуха различной этиологии, в том числе тугоухости/глухоты, возможно обусловленной генетическими факторами, и получены данные о их распространенности по территории Республики Тыва. Впервые проведено молекулярно-генетическое изучение наследственной несиндромальной потери слуха, в результате которого получена оценка патогенетического вклада мутаций гена *GJB2* (Cx26) в развитие наследственных форм глухоты у коренного населения Республики Тыва, охарактеризован спектр мутаций гена *GJB2* и определена их частота у больных с потерей слуха. Установлена частота гетерозиготного носительства рецессивных мутаций гена *GJB2* в популяции

тувинцев. Впервые в Республике Тыва получены социо-демографические характеристики сообщества глухих людей и проведено изучение особенностей брачной структуры, параметров репродукции и степени социальной адаптации людей с тяжелой степенью потери слуха.

Научно-практическая ценность. Анализ единой информационной базы данных о больных с различными формами тугоухости/глухоты в Республике Тыва, созданной в настоящей работе, позволил определить, что около 70% больных имеют тяжелые (социально-значимые) формы потери слуха и нуждаются в разносторонней медико-социальной реабилитации. Результаты поиска патогенетических мутаций гена *GJB2* могут быть использованы в постановке диагноза у пациентов с потерей слуха, медико-генетического консультирования отягощенных патологией семей и разработки оптимального для Республики Тыва алгоритма молекулярно-генетической диагностики случаев наследуемой потери слуха. Результаты, полученные при исследовании спектра и распространенности мутаций и полиморфных вариантов гена *GJB2* у тувинцев, вносят весомый вклад в характеристику генетической структуры коренного населения Республики Тыва. Социо-демографические характеристики сообщества глухих людей в Республике Тыва, в совокупности со знаниями о патогенетическом вкладе мутаций гена *GJB2* в этиологию наследуемых форм потери слуха, могут быть использованы при прогнозировании распространенности наследственных форм потери слуха в изучаемом регионе.

Основные положения, выносимые на защиту:

- Средняя распространенность тугоухости/глухоты различной этиологии составляет 1 : 220 чел., средняя распространенность нейросенсорной тугоухости III-IV степени/глухоты, вероятно обусловленной генетическими факторами - 1 : 573 чел. с широкой вариацией этих показателей по районам Республики Тыва.
- Генетическая компонента в этиологии наследуемой потери слуха у тувинцев, определяемая присутствием биаллельных рецессивных мутаций гена *GJB2* (Cx26), составляет 18.8%, и этот показатель является минимальной оценкой, т.к. есть свидетельства присутствия других, пока неустановленных, генов, ассоциированных с патологией слуха у населения Тувы. Рецессивная мутация p.W172C (c.516G>C) гена *GJB2* (Cx26) является мажорной у тувинских больных.
- Популяционная выборка тувинцев характеризуется высокой частотой (11.57%) гетерозиготного носительства рецессивных мутаций гена *GJB2*.
- Брачная структура глухих людей в среднем по Республике Тыва характеризуется относительно высокой ассортативностью: доля браков между глухими людьми составляет 64.5% при статистически значимых различиях ($p=0.036$) между городским (70.9%) и сельским населением (57.7%). Выявлена тенденция к снижению среднего числа детей в ассортативных браках между глухими людьми (2.14 ± 0.08) по сравнению с браками, в которых только один из брачных партнеров с потерей слуха (2.50 ± 0.16).

Апробация результатов. Результаты работы были представлены на: II-ой Всероссийской конференции «Дорога жизни» с международным участием (Санкт-Петербург, 2011г.); III-ей Международной конференции «Биоразнообразие и сохранение генофонда флоры, фауны и народонаселения Центрально-Азиатского региона» (Кызыл, 2011г.); Международной конференции «Проблемы популяционной и общей генетики», посвященный памяти академика Ю.П. Алтухова (Москва, 2011г.); европейских конференциях генетиков человека (Нюрнберг, Германия, 2012г.; Париж, Франция, 2013г.; Милан, Италия, 2014г.); 8-ой международной конференции «Биоинформатика и системная биология» (BGRS) (Новосибирск, 2012г.); научной конференции «Фундаментальные науки – медицине» (Новосибирск, 2013г.); VI Съезде Вавиловского общества генетиков и селекционеров (Ростов-на-Дону, 2014г.); VII Съезде Российского общества медицинских генетиков (Санкт-Петербург, 2015г.); II-ой международной научной конференции «Генетика и биотехнология XXI века: проблемы, достижения, перспективы» (Минск, Республика Беларусь, 2015г.).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и обсуждения, заключения, выводов и списка литературы, который включает 151 источник. Проиллюстрирована 11 таблицами, 11 рисунками и 3 приложениями на 12 страницах. Общий объем составляет 141 страницу.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эпидемиологический анализ. Для эпидемиологического анализа была получена информация о клиническом диагнозе и сопутствующем анамнезе для 1407 больных с потерей слуха различной этиологии. Наиболее полная информация была получена для младшей возрастной группы (от 2 до 24 лет) у детского сурдолога Республиканской детской больницы и в коррекционной школе для незлышащих детей. Информация о взрослых больных получена из: регионального отделения Всероссийского общества глухих (РО ВОГ), бюро медико-социальной экспертизы (МСЭ), персонального анкетирования глухих индивидуумов и их родственников. Исследованием охвачены г.Кызыл и все административные районы Республики Тыва.

Выборка больных для молекулярно-генетического анализа составила 201 чел. в возрасте от 2 до 69 лет (таблица 1). Больные с врожденной (или возникшей в раннем детском возрасте) нейросенсорной тугоухостью III-IV степени и/или глухотой (НТ/Г) составляют более 93% выборки. Для каждого больного имелся аудиологический диагноз, поставленный на основании клинических данных о типе потери слуха, отолгического осмотра и результатов пороговой тональной аудиометрии. Степень нарушений слуховой функции определялась согласно международной классификации [«Genetics Evaluation Guidelines...», 2002; Таварткиладзе и др., 2006].

Контрольная выборка. Контрольная выборка включала в себя 121 чел. (в возрасте от 9 до 72 лет, женского пола – 81 чел., мужского пола – 40 чел.). В выборку вошли несвязанные близким родством и не состоящие на учете у сурдолога тувинцы из всех районов Республики Тыва.

У всех участников исследования после письменного информированного согласия на обследование (у детей - после письменного информированного согласия родителей или опекунов) был осуществлен забор венозной крови из локтевой вены для выделения образцов ДНК. Исследование одобрено Министерством здравоохранения Республики Тыва и комиссией по биоэтике ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск).

Таблица 1. Характеристика выборки больных.

Количество больных	Общее число больных	201
	Число неродственных семей с больными индивидами *	174
Пол	Мужской	99
	Женский	102
Этнический состав	Тувинцы	192
	Русские	7
	Смешанная этническая принадлежность	2
Место проживания	г. Кызыл	76
	Улуг-Хемский район	27
	Кызылский район	20
	Дзун-Хемчикский район	15
	Другие районы Республики Тыва (n=14)	63
Тип потери слуха	Нейросенсорный	122
	Смешанный	3
	Недифференцированный тип потери слуха (диагноз «врожденная глухота» или «врожденная глухонмота»)	76
Степень потери слуха	III-IV степень и/или глухота	197
	II-III степень	4
Начало манифестации заболевания	Врожденная или раннего начала (до 2-3 лет) потеря слуха	188
	С 5-10 лет	13

* - В 154 из 174 неродственных семей было обследовано по одному больному, в 20 семьях - от 2 до 4 больных.

Для изучения социо-демографической структуры (половозрастной и этнический состав, брачность, брачная структура, репродукция и оценка степени социальной адаптации) сообщества глухих индивидов в Республике Тыва соответствующая информация получена для 456 индивидов с тяжелой потерей слуха в возрасте от 19 до 86 лет. Для анализа степени социальной адаптации людей с потерей слуха было проведено специализированное социологическое анкетирование 118 глухих индивидов в возрасте от 19 до 63 лет (муж. – 44, жен. - 74).

Сегрегационный анализ. Материалом для проведенного классического сегрегационного анализа послужили данные о ядерных семьях с известным распределением здоровых и больных потомков с нейросенсорной тугоухостью/глухотой, для которых возможные этиологические средовые факторы были исключены. Для тестирования доминантного типа наследования сегрегационная частота вычислялась как отношение числа больных к общему числу потомков. Ошибка оценки определялась по формуле $SE = \sqrt{p(1-p)/(T-1)}$, где p – частота

больных потомков, T – общее число потомков. Оценка сегрегационной частоты для тестирования рецессивного типа наследования проводилась по методу, предложенному [Li, Mantel, 1968], по формуле $p=(R-kJ_k)/(T-kJ_k)$, где R – число больных потомков во всех sibствах, T – общее число потомков, J_k – число семей с k больными потомками. 95%-ный доверительный интервал для оценки сегрегационной частоты определялся как $p \pm 1.96 \times SE$.

Молекулярно-генетические методы. Геномная ДНК экстрагирована стандартным фенол-хлороформным методом [Sambrook et al., 1989]. Для выявления мутаций гена *GJB2* в 201 образце ДНК больных и в 121 образце ДНК контрольной выборки проведено ресеквенирование по Сэнгеру всего белок-кодирующего района (экзон 2), экзон 1-интронной области и фланкирующих последовательностей гена *GJB2*, что позволило выявить весь спектр мутационных изменений в этом гене. Амплификация фрагментов гена *GJB2* проводилась с помощью ПЦР на амплификаторе “Mastercycler gradient” («Eppendorf»). Праймеры 835F/835R и Ex1-792F/Ex1-2239R подобраны с помощью программы Primer Premier 5. Праймеры CX26-F/CX26-R, Ex1-F/Ex1-R и условия проведения ПЦР взяты из статей [Kelsell et al., 1997; Kelley et al., 1998; Sirmaci et al., 2006]. ПЦР-продукты идентифицировали при горизонтальном электрофорезе в 1-2% агарозном геле с помощью системы гель-документации Molecular Imager Gel Doc XR System (BioRad). Очистку ПЦР-продукта осуществляли на магнитных частицах (Angencourt® AMPure®XP, «Bekman Coulter», USA) согласно варианту протокола, любезно предоставленного И.В. Морозовым (ЦКП “Геномика” СО РАН), на роботизированной станции Freedom EVO (Tecan, Швейцария). Нуклеотидную последовательность амплифицированных фрагментов определяли секвенированием по Сэнгеру с использованием набора BigDye® Terminator v3.1. или v1.1 и анализировали с помощью программы FinchTV 1.4.0, сопоставляя с референсными последовательностями M86849.2 и U43932.1 (GenBank) гена *GJB2*.

Статистические методы. Для статистического анализа результатов применяли точный метод Фишера и стандартные статистические методы. Все данные в тексте и таблицах представлены в виде средних значений и стандартных отклонений ($M \pm SE$). Статистически значимыми считали различия при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эпидемиологическое исследование нарушений слуха в Республике Тыва

В Республике Тыва создана единая база данных о больных (1407 чел.) с различными формами тугоухости/глухоты и проведен эпидемиологический анализ нарушений слуха (рисунок 1А). Установлено, что 982 чел. (69.8%) больных имеют тяжелые (социально-значимые) формы потери слуха, требующие оказания разносторонних медико-социальных реабилитационных мер. Легкая и умеренная тугоухость отмечена у 10.1% и 4.9% больных, соответственно. Точная информация о степени потери слуха отсутствует для 11.3% больных. Отдельно выделена группа больных с различными аномалиями развития наружного и среднего отделов органа слуха (3.9%).

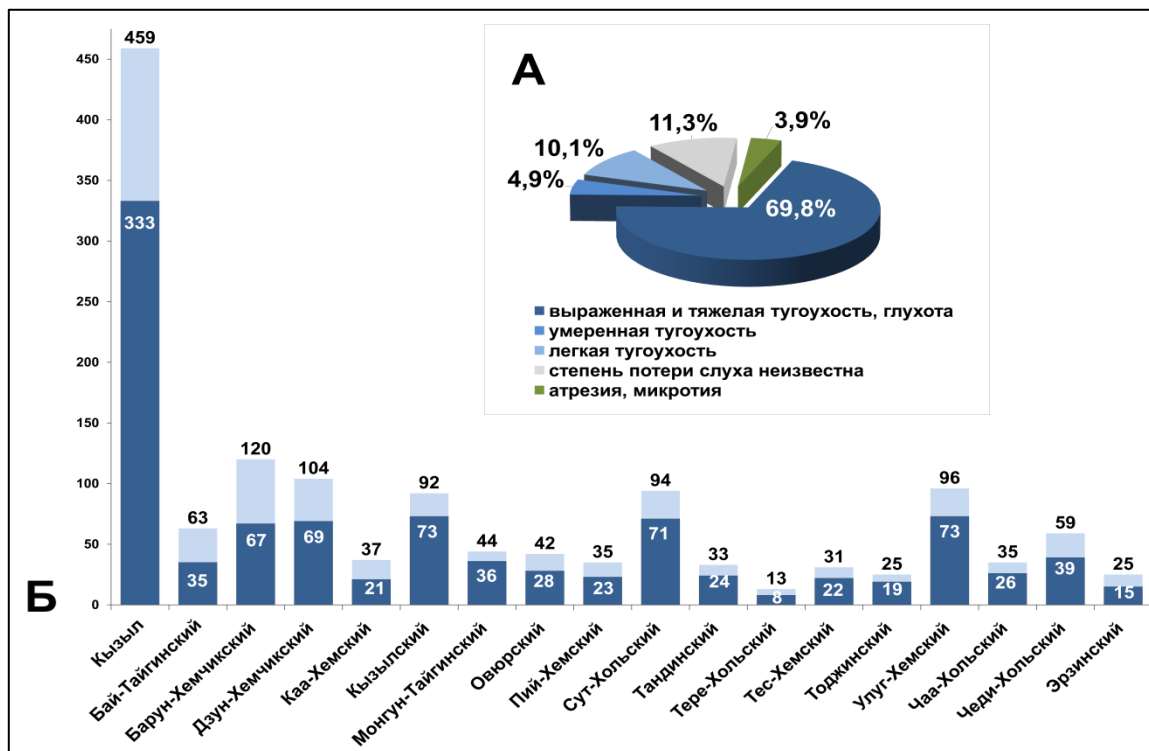


Рисунок 1. А. Распределение больных в Республике Тыва по степени потери слуха (1407 чел.). Б. Территориальное распределение больных с различными нарушениями слуха. По оси ординат – число больных, по оси абсцисс – районы Республики Тыва. Темно-синим цветом выделены больные с тяжелой, социально значимой, потерей слуха.

Территориальное распределение больных с различными типами потери слуха показано на рисунке 1Б. Относительно высокая численность больных, проживающих в г.Кызыле, в отличие от сельской местности, вероятно, связана с наличием там единственной в Республике Тыва школы для незлышащих детей, более широкими, чем в сельской местности, возможностями общения глухих людей, использующих жестовый язык, а также может быть следствием общей миграционной активности сельского населения в город.

Генетические факторы в этиологии потери слуха наиболее вероятны для ННТ/Г тяжелой степени, врожденной или возникшей в раннем детском возрасте. В связи с этим, для оценки доли потенциально «генетических» форм потери слуха у больных (1407 чел.), был проведен анализ типов (кондуктивный, нейросенсорный, смешанный) потери слуха (для части больных такие данные отсутствовали). Кондуктивная тугоухость, обусловленная воспалительными процессами органа слуха, наблюдалась у 430 (30.6%) больных. Смешанный тип (заболевания проводящих путей органа слуха в сочетании с нейросенсорной компонентой) отмечался у 187 чел. (13.3%). Нейросенсорный тип (патология звуковоспринимающего отдела органа слуха) потери слуха, врожденной или возникшей в раннем детском возрасте, был выявлен у 598 чел. (42.5%). У части этих больных (58 чел.) в анамнезе имелись дополнительные сведения о средовых факторах, предположительно приведших к потере слуха (тяжелое гипоксическое поражение головного мозга, асфиксия, преждевременные роды, родовая травма, низкий вес при рождении, нейроинфекции, пресбиакузис и др.). После исключения случаев вероятно приобретенной потери слуха была

сформирована группа больных (540 чел., 38.4%) с врожденной или возникшей в раннем детском возрасте ННТ/Г, в этиологии которой наиболее вероятны генетические факторы.

Распространенность тугоухости/глухоты различной этиологии в Республике Тыва, в среднем, составила 1 : 220 чел, с вариацией по районам Республики: от 1 : 392 чел. в Тандинском районе до 1 : 85 чел. в Сут-Хольском районе, а распространенность НТ/Г III-IV степени вероятной генетической этиологии оказалась, в среднем, равной 1 : 573 чел., варьируя от 1 : 1375 чел. в Эрзинском районе до 1 : 319 чел. в Сут-Хольском районе. Причины накопления различных форм потери слуха, в том числе и вероятной наследственной этиологии, в отдельных районах Республики Тыва, возможно, связаны с подразделенностью населения Республики и требуют дальнейшего изучения.

Сегрегационный анализ. Классический сегрегационный анализ проведен в трех группах семей: 1) 217 семей, где оба родителя здоровы («Н х Н»), с предположительно рецессивным типом наследования (264 больных потомков); 2) 24 семьи с предположительно доминантным типом наследования, где один из родителей болен («ГЛ х Н») (17 больных потомков) и 3) 49 семей, где оба родителя больны («ГЛ х ГЛ») (21 больной потомок). Семей с X-сцепленным типом наследования потери слуха, очевидным из анализа родословных, не обнаружено. Результаты сегрегационного анализа позволили подтвердить только лишь гипотезу об аутосомно-рецессивном типе наследования тугоухости/глухоты в части семей из 1-ой группы, что, по-видимому, связано с присутствием определенного числа спорадических случаев потери слуха в большинстве анализируемых семей с различными типами наследования потери слуха. Ранее, оценка доли спорадических случаев, варьирующая от 23.8% до 49.3%, была получена в нескольких крупномасштабных эпидемиологических исследованиях, проведенных в США и Турции [Marazita et al., 1993; Tekin, Arici, 2007].

Детальное изучение родословных ряда семей с нарушениями слуха позволили выдвинуть предположение о наличии более чем одного гена, контролирующего эту патологию в Республике Тыва.

Молекулярно-генетическое исследование наследственной глухоты в Республике Тыва

***GJB2*-генотипы, выявленные в исследованных выборках**

Выявление мутаций в гене *GJB2* (Cx26) является важным дифференциально-диагностическим критерием, разграничивающим наследственные и приобретенные формы глухоты, и необходимо в проведении медико-генетического консультирования семей с наследственной глухотой. В Республике Тыва впервые проведен поиск мутаций гена *GJB2* у больных с НТ/Г, в результате которого было выявлено 26 различных *GJB2*-генотипов: 8 – с биаллельными рецессивными мутациями, 10 – с одной рецессивной мутацией, 7 генотипов с различными полиморфными вариантами гена *GJB2* и нормальный *GJB2*-генотип (wt/wt) (таблица 2).

Таблица 2. Распределение генотипов по гену *GJB2*, выявленных у обследованных больных и в контрольной выборке тувинцев.

Генотипы		Общая выборка обследованных больных (этническая принадлежность) n=201	Контрольная выборка тувинцев n=121
Генотипы с двумя мутациями гена <i>GJB2</i>	p.W172C/p.W172C	17 (тув.)	-
	IVS1+1G>A/IVS1+1G>A	6 (тув.)	-
	IVS1+1G>A/p.W172C	6 (тув.)	-
	c.235delC /p.W172C	3 (тув.)	-
	c.299_300delAT/p.W172C	2 (тув.)	-
	IVS1+1G>A/c.299_300delAT	1 (тув.)	-
	p.V37I/c.235delC	1 (тув.)	-
	c.35delG/c.35delG	2 (рус.)	-
Число индивидуумов с биаллельными рецессивными мутациями <i>GJB2</i> (%)		38 (18.9%)	-
Генотипы с одной мутацией гена <i>GJB2</i>	p.V27I/ p.W172C	1 (тув.)	-
	p.W172C/wt	6 (тув.)	6
	IVS1+1G>A/p.V27I	5 (тув.)	2
	IVS1+1G>A/p.I203T	1 (тув.)	-
	IVS1+1G>A/p.V27I+p.E114G	2 (тув.)	-
	IVS1+1G>A/wt	13 (12 тув., 1 мет.)	3
	p.V37I/wt	1 (тув.)	2
	p.V27I/ p.V37I	-	1
	c.235delC/wt	1 (тув.)	-
	c.35delG/wt	2 (рус.)	-
Число индивидуумов с одной мутацией <i>GJB2</i> (%)		32 (15.9%)*	14 (11.6%)*
Общее число индивидуумов с мутациями <i>GJB2</i> (%)		70 (34.8%)	14 (11.6%)
Генотипы с полиморфными вариантами гена <i>GJB2</i>	p.V27I/wt	20 (тув.)	21
	p.V27I+p.E114G/wt	11 (тув.)	12
	p.V27I/ p.V27I	6 (тув.)	5
	p.V27I/p.V27I+p.E114G	1 (тув.)	2
	p.V27I+p.E114G/p.F191L	1 (тув.)	-
	p.V27I/ p.F191L	1 (тув.)	-
	p.V27I+p.E114G/p.V153I	-	1
Общее число индивидуумов с полиморфными вариантами гена <i>GJB2</i> (%)		41 (20.4%)	41 (33.9%)
Нормальный генотип по гену <i>GJB2</i>	wt/wt	90 (86 тув., 3 рус., 1 мет.)	66
Общее количество обследованных		201	121

Примечание: Рецессивные мутации гена *GJB2* выделены жирным шрифтом; тув. – тувинцы, рус. – русские, мет. – смешанная этническая принадлежность. * - отсутствуют статистически значимые различия в числе индивидуумов с одной *GJB2*-мутацией между выборкой больных (для корректности сопоставления расчет производился только по тувинским больным) и контрольной выборкой тувинцев (p=0.202).

Рецессивные мутации p.W172C (c.516G>C), IVS1+1G>A (c.-23+1G>A), c.235delC, p.V37I (c.109G>A), c.299_300delAT, c.35delG в гомозиготном, компаунд-гетерозиготном или единичном (гетерозиготном) состояниях выявлены у 70 больных (34.8% обследованных), из которых у 38 больных (18.9%) обнаружено две рецессивные мутации гена *GJB2*, а у 32 больных (15.9%) - только одна.

Подавляющее число больных (192 чел.) в исследуемой выборке – тувинцы, представители коренного населения Республики Тыва. Оценка патогенетического вклада мутаций гена *GJB2* (присутствие биаллельных рецессивных мутаций у пациента) в этиологию нарушений слуха у тувинцев составляет 18.8% (36 из 192 чел.), что, в целом, соответствует сведениям об относительно меньшей доле случаев *GJB2*-обусловленной потери слуха в азиатских популяциях по сравнению с европейскими [Gasparini et al., 2000; Liu et al, 2002; Tekin et al., 2010; Yuan et al., 2009].

Мутации гена *GJB2* (Cx26) не были обнаружены у 131 больного (так называемые «Cx26-негативные» больные). У 28 таких больных имеются близкие родственники с потерей слуха. Выявление семейных (наследуемых) случаев «Cx26-негативной» потери слуха является прямым свидетельством наличия других, пока неустановленных, генов, ассоциированных с патологией слуха. У 32 больных (15.9%) была выявлена только одна рецессивная *GJB2*-мутация и причины потери слуха у этих больных остались неясными. Различия в числе индивидуумов с одной *GJB2*-мутацией в выборке тувинских больных и в контрольной выборке тувинцев статистически незначимы ($p=0.202$, таблица 2). В связи с этим, можно предположить, что определенная часть спорадических больных с одной рецессивной *GJB2*-мутацией являются их случайными гетерозиготными носителями и потеря слуха у них не связана с наличием одной копии *GJB2*-мутации. Кроме того, у существенной части больных, гетерозиготных по *GJB2*-мутациям, имеются близкие родственники с потерей слуха (семейные случаи), что также может свидетельствовать об участии других генетических факторов в возникновении патологии слуха в этих семьях. Так, например, это могут быть невыясненные пока нарушения регуляторных структур гена *GJB2*, обусловленные протяженными делециями в близлежащих участках хромосомы 13 [Wilch et al., 2010], присутствие которых не анализировалось в рамках данной работы, а также мутации в других генах. Одним из вероятных генов-кандидатов, является ген *SLC26A4* (7q22-q31), кодирующий трансмембранный белок пендрин, который экспрессируется в тканях внутреннего уха, щитовидной железы и почек [Mount et al., 2004; Everett et al., 1997]. Мутации в гене *SLC26A4* приводят к несиндромальной потере слуха и некоторым формам синдрома Пендредда (MIM 274600) - заболевания, определяемого развитием зоба и потерей слуха [Van Camp, Smith, 2015]. В литературе описаны редкие случаи потери слуха, обусловленной сегрегацией мутаций генов *GJB2* и *SLC26A4* [Ben Said et al., 2012; Huang et al., 2013]. У 22 тувинских больных с потерей слуха (с мутациями гена *GJB2* и без), в качестве сопутствующего заболевания, выявлены нарушения функции щитовидной железы (зоб разной степени, гипотиреоз и др.).

Таким образом, доля тувинских больных с потерей слуха, обусловленной наличием двух рецессивных мутаций гена *GJB2* (18.8%), является минимальной оценкой генетической компоненты в этиологии потери слуха у коренного населения Тувы, величина которой, вероятно, может быть выше за счет других, пока неустановленных, генетических факторов.

Мутационный спектр гена *GJB2* у тувинцев

Мутационный спектр гена *GJB2* у тувинских больных представлен пятью рецессивными мутациями - p.W172C, IVS1+1G>A, c.235delC, p.V37I и c.299_300delAT, среди которых преобладают мутации p.W172C (51.49%) и IVS1+1G>A (38.61%) (рисунок 2).

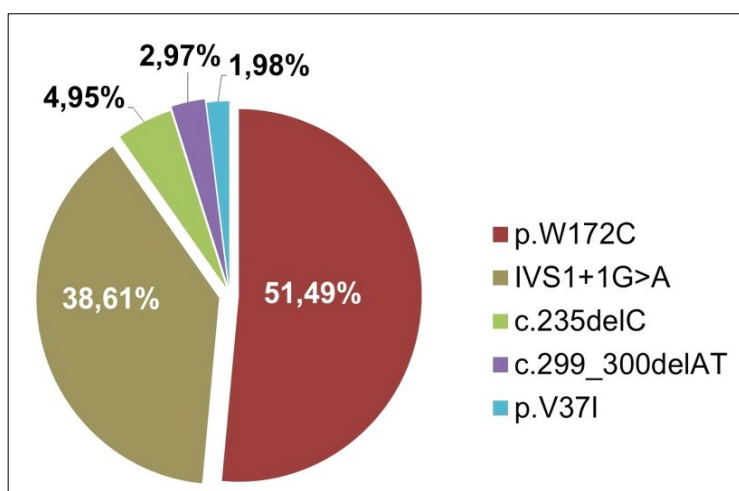


Рисунок 2. Спектр рецессивных мутаций гена *GJB2*, выявленных у тувинских пациентов, и их относительная доля среди всех мутантных *GJB2*-аллелей.

Мутация p.W172C была ранее обнаружена в Республике Алтай, граничащей с Тувой [Posukh et al., 2005] и в Монголии [Tekin et al., 2010]. Сведения о мутации p.W172C в других регионах мира на сегодняшний момент в литературе отсутствуют.

Несинонимичная замена гуанина на цитозин в позиции 516 кодирующей области гена *GJB2* (c.516G>C) приводит к замене триптофана на цистеин (p.W172C) во втором внеклеточном домене белка коннексина 26 (Cx26)

(рисунок 3). Выравнивание аминокислотных последовательностей коннексинов у разных организмов выявило высокую консервативность триптофана в 172-ой аминокислотной позиции Cx26 (рисунок 3Г).

Суммарная доля мутаций p.W172C и IVS1+1G>A составляет 90.1% среди всех обнаруженных мутантных хромосом. Доля мутации c.235delC, мажорной для алтайцев, проживающих на сопредельной территории Республики Алтай [Posukh et al., 2005], составляет около 5% и столько же приходится на суммарную долю мутаций p.V37I и c.299_300delAT. Таким образом, мутации p.W172C и IVS1+1G>A являются основными (мажорными) для тувинцев - коренного населения Республики Тыва.

Суммарная частота гетерозиготного носительства рецессивных мутаций гена *GJB2* в популяционной выборке тувинцев составила 11.57%, в том числе: p.W172C - 4.96%, c.IVS1+1G>A - 4.13% и p.V37I - 2.48%.

Существенное преобладание мутаций p.W172C и IVS1+1G>A в мутационном спектре гена *GJB2* у тувинцев позволяет предположить роль эффекта основателя в их происхождении, а широкая распространенность этих мутаций по всей территории Республики Тыва (рисунок 4) может косвенно свидетельствовать об относительно давнем возникновении p.W172C и IVS1+1G>A в популяции тувинцев.

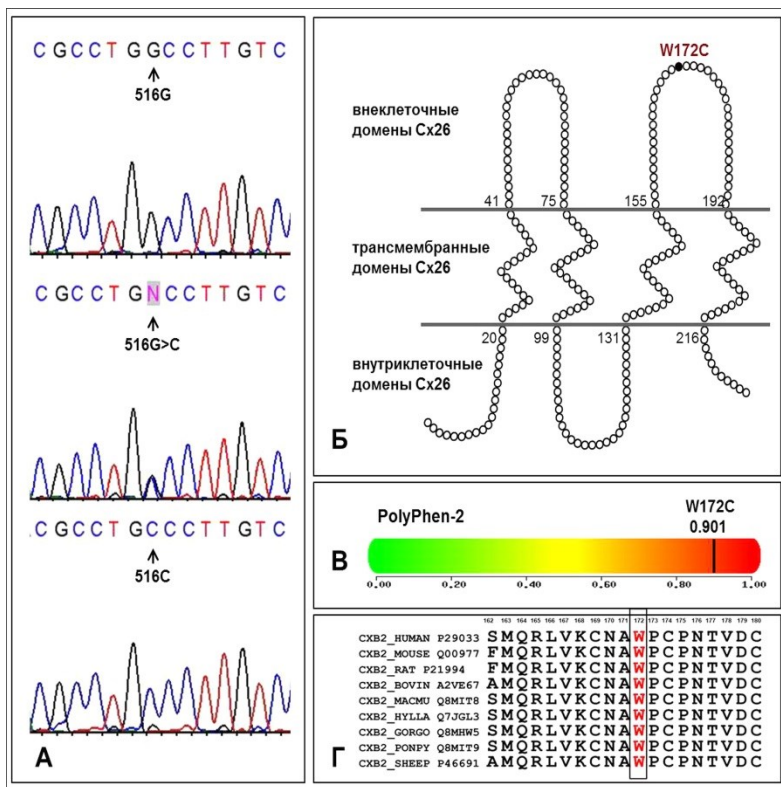


Рисунок 3. Мутация с.516G>C (р.W172C) в гене *GJB2* (*Cx26*). **А.** Секвенограммы фрагмента гена *GJB2* (сверху вниз): гомозигота wt/wt; гетерозигота с.516G>C/wt.; гомозигота с.516G>C/c.516G>C. **Б.** Схематичное представление аминокислотной последовательности коннексина 26 (*Cx26*) с мутацией р.W172C. **В.** Мутация р.W172C классифицирована с помощью программы PolyPhen2 как «возможно повреждающая» (PolyPhen2 score = 0.901). **Г.** Выравнивание аминокислотных последовательностей коннексинов у разных организмов.

Ранее при реконструкции гаплотипов хромосомы 13 с мутацией IVS1+1G>A было показано, что в основе уникально высокой частоты IVS1+1G>A у якутов, коренного населения Республики Саха (Якутия), лежит выраженный эффект основателя [Varashkov et al., 2011].

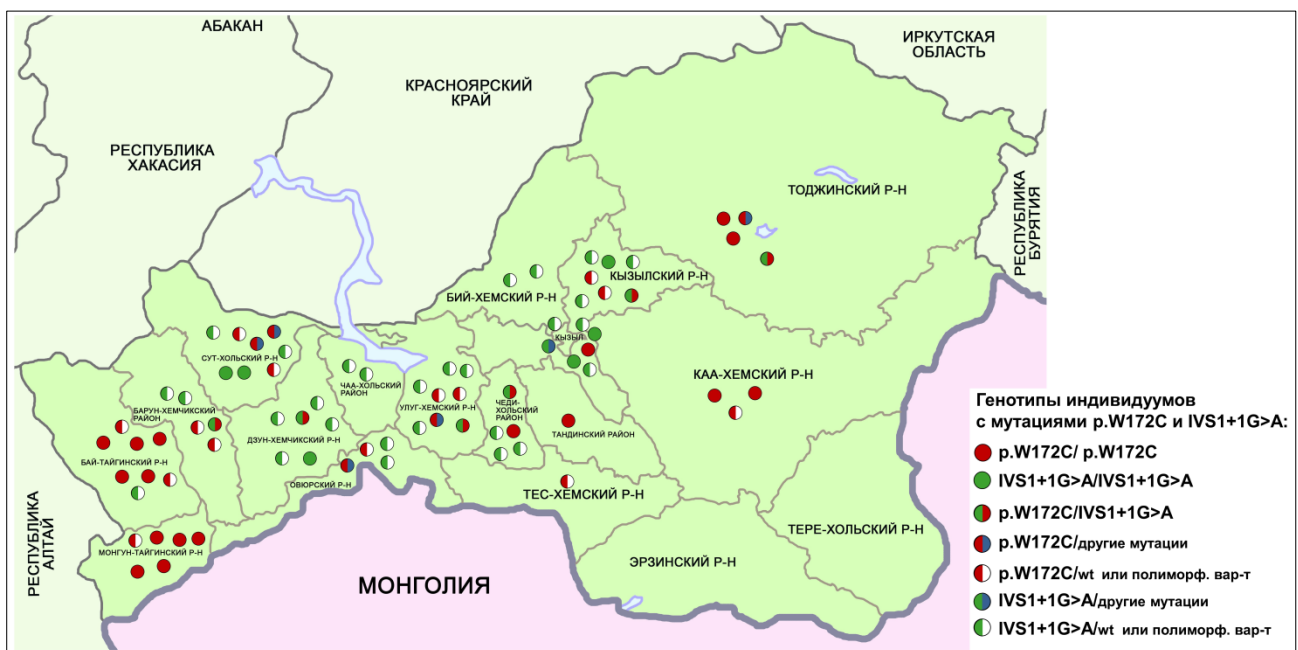


Рисунок 4. Территориальное распределение аллелей с мутациями р.W172C и IVS1+1G>A (*GJB2*) в Республике Тыва. Были использованы данные о месте рождения (в отдельных случаях, месте проживания) всех индивидуумов, имеющих данные мутации (больные, их родственники и гетерозиготные носители из контрольной выборки тувинцев).

Анализ гаплотипов хромосомы 13 с IVS1+1G>A у тувинцев, принадлежащих, как и якуты, к одной (тюркской) языковой семье и имеющих с ними общие этапы этногенеза [Алексеев, 1996; Гоголев, 2004; Маннай-оол, 2004], вероятно, позволит в дальнейшем, уточнить регион происхождения мутации IVS1+1G>A и пути ее распространения.

Кроме рецессивных *GJB2*-мутаций, у значительной части тувинских больных и в контрольной выборке тувинцев были выявлены полиморфные варианты гена *GJB2* (р.V27I, р.E114G, р.V153I и р.F191L), характерные для азиатских регионов [Park et al., 2000; Liu et al., 2002; Ohtsuka et al., 2003; Posukh et al., 2005; Dai et al., 2009] (табл. 2).

Социо-демографическая структура людей с потерей слуха в Республике Тыва

Впервые получены социо-демографические и психосоциальные характеристики сообщества глухих людей в Республике Тыва, позволившие выяснить особенности брачной структуры людей с потерей слуха, оценить уровень их биологической приспособленности (параметры репродукции) и степень социальной адаптации и консолидации. В таблице 3 приведены демографические характеристики, брачный статус и структура браков глухих людей в Республике Тыва.

Таблица 3. Демографические характеристики, брачный статус и структура браков глухих людей в Республике Тыва

	Всего	г.Кызыл	Сельские районы
Всего глухих людей (%, доля от общего числа глухих), из них:	456	235 (51.5%)	221 (48.5%)
женщины (%)	244 (53.5%)	130 (55.4%)	114 (51.6%)
мужчины (%)	212 (46.5%)	105 (44.6%)	107 (48.4%)
Состоящие в браке (329 чел., 72.1%)			
Число глухих людей, состоящих в браке (%, доля из общего числа состоящих в браке)*	329	176 (53.5%)	153 (46.5%)
Общее число браков, из них:	200	103 (51.5%)	97 (48.5%)
Браки «ГЛ x ГЛ» (%), доля от общего числа браков)	129 (64.5%)	73 (70.9%) **	56 (57.7%) **
Браки «ГЛ x Н» (%), доля от общего числа браков), из них:	71 (35.5%)	30 (29.1%)	41 (42.3%)
жена (ГЛ) x муж (Н) (%)	42 (59.2%)	20 (66.7%)	22 (53.7%)
жена (Н) x муж (ГЛ) (%)	29 (40.8%)	10 (33.3%)	19 (46.3%)
Не состоящие в браке (127 чел., 27.9%)			
Число глухих людей, не состоящих в браке (%, доля от общего числа глухих), из них:	127	59 (46.5%)	68 (53.5%)
женщины (%)	74 (58.3%)	38 (64.4%)	36 (52.9%)
мужчины (%)	53 (41.7%)	21 (35.6%)	32 (47.1%)

* - включены также вдовы и вдовцы. Браки «ГЛ x ГЛ» - браки между глухими людьми; браки «ГЛ x Н» - браки между глухими и нормально слышащими людьми.
** - статистически значимые различия (р=0.036, точный тест Фишера).

На момент исследования 127 человек (27.9%), в возрасте от 19 до 74 лет, не состояли в брачных отношениях. Ассортативность браков между глухими людьми составила 64.5%, статистически значимо различаясь между городским (70.9%) и сельским населением (57.7%) ($p=0.036$).

Анализ параметров репродукции выявил более низкое среднее число детей у глухих индивидуумов (2.22 ± 0.06) по сравнению с контрольной выборкой (2.40 ± 0.05), в качестве которой анализировались их нормально слышащие родные братья и сестры (сисбсы) (таблица 4). Кроме того, была выявлена тенденция к снижению среднего числа детей в ассортативных браках между глухими людьми (2.14 ± 0.08) по сравнению с браками, в которых только один из брачных партнеров имеет потерю слуха (2.50 ± 0.16), и эти различия становились статистически значимыми ($p=0.032$) при сопоставлении с браками, где глухим партнером выступает мужчина. Относительная фертильность глухих индивидуумов, рассчитанная как отношение среднего числа их детей к таковому в контрольной выборке, составила 0.93, что свидетельствует о практически несниженной биологической приспособленности глухих людей (таблица 4).

Таблица 4. Сравнительная характеристика репродуктивных параметров больных с потерей слуха и их здоровых родных братьев и сестер (сисбсов).

	Больные с потерей слуха			Сисбсы с нормальным слухом (контрольная выборка)		
	женщины	мужчины	все	женщины	мужчины	все
Число людей, состоящих в браке	118	111	229	135	103	238
Среднее число детей (число всех детей)	2.20 ± 0.08 (260)	2.23 ± 0.08 (248)	2.22 ± 0.06 (508)	2.25 ± 0.06 (307)	2.57 ± 0.01 (288)	2.40 ± 0.05 (595)
Относительная фертильность	0.98	0.87	0.93			

Результаты специализированного анкетирования индивидуумов с потерей слуха в Республике Тыва показали, что подавляющее большинство респондентов владеет жестовым языком, который является для них преобладающим способом коммуникации. Отсутствие слуха рассматривается большинством респондентов как серьезный недостаток, снижающий уровень жизни и социальный статус. Около 30% глухих дифференцируют окружающий социум на «мир глухих» и «мир слышащих». Тем не менее, более половины молодых людей, не состоящих в браке, предпочли бы иметь брачного партнера с нормальным слухом и большинство из них хотят, чтобы их будущие дети, в отличие от них самих, были слышащими.

Основываясь на полученных данных, можно предположить, что в Республике Тыва пока еще не сложилось консолидированное сообщество глухих людей, как это произошло во многих европейских странах и США. Полученные социодемографические данные о сообществе глухих людей, в совокупности с результатами молекулярно-генетического исследования наследственной глухоты в Республике Тыва, в дальнейшем, позволят оценить потенциальную роль социальных факторов в распространенности наследуемых форм глухоты в изучаемом регионе.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность тугоухости/глухоты различной этиологии в Республике Тыва, в среднем, составляет 1 : 220 чел., с вариацией по районам: от 1 : 392 чел. в Тандинском районе до 1 : 85 чел. в Сут-Хольском районе, а нейросенсорной тугоухости III-IV степени/глухоты вероятной генетической этиологии - в среднем, 1 : 573 чел., варьируя от 1 : 1375 чел. в Эрзинском районе до 1 : 319 чел. в Сут-Хольском районе.
2. Патогенетический вклад гена *GJB2* (Cx26), определяемый присутствием биаллельных рецессивных мутаций этого гена, в этиологию потери слуха у тувинцев составляет 18.8%.
3. Полученная оценка вклада гена *GJB2* (Cx26), вероятно, является минимальной оценкой генетической компоненты в этиологии потери слуха у коренного населения Тувы, поскольку выявление семейных (наследуемых) случаев «Cx26-негативной» глухоты в Республике Тыва свидетельствует о присутствии других, пока неустановленных, генов, ассоциированных с этой патологией.
4. Мутационный спектр гена *GJB2* у тувинских больных ограничен пятью рецессивными мутациями - p.W172C, IVS1+1G>A, c.235delC, p.V37I и c.299_300delAT, среди которых преобладают мутации p.W172C (51.49%) и IVS1+1G>A (38.61%).
5. Мутация p.W172C (c.516G>C) обнаружена с высокой частотой только в популяции тувинцев, что позволяет предположить ключевую роль эффекта основателя в ее широкой распространенности на территории Республики Тыва.
6. Суммарная частота гетерозиготного носительства рецессивных мутаций гена *GJB2* в популяционной выборке тувинцев равна 11.57%, в том числе: p.W172C - 4.96%, IVS1+1G>A - 4.13% и p.V37I - 2.48%.
7. Впервые получена социо-демографическая характеристика сообщества глухих людей в Республике Тыва. Брачная структура глухих людей характеризуется относительно высокой ассортативностью: доля браков между глухими людьми составляет 64.5%, статистически значимо ($p=0.036$) различаясь между городским (70.9%) и сельским населением (57.7%). Не обнаружено статистически значимых различий в среднем числе детей у глухих индивидуумов (2.22 ± 0.06) и в контрольной выборке (2.40 ± 0.05). Выявлена тенденция к снижению среднего числа детей в ассортативных браках между глухими людьми (2.14 ± 0.08) по сравнению с браками, в которых только один из брачных партнеров имеет потерю слуха (2.50 ± 0.16).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Бады-Хоо М.С.**, Посух О.Л., Зорколыцева И.В., Скиданова О.В., Барашков Н.А., Омзар О.С., Монгуш Р.Ш., Бамба О.М., Тукар В.М., Зыцарь М.В., Михальская В.Ю. Изучение наследственных форм тугоухости/глухоты в Республике Тыва. Сообщение I. Эпидемиология нарушений слуха в Республике Тыва / Медицинская генетика. - 2014. - Т.13. - №1. - С.17-26.
2. **Бады-Хоо М.С.**, Бондарь А.А., Морозов И.В., Зыцарь М.В., Михальская В.Ю., Скиданова О.В., Барашков Н.А., Монгуш Р.Ш., Омзар О.С., Тукар В.М., Посух О.Л. Изучение наследственных форм тугоухости / глухоты в Республике Тыва. Сообщение II. Оценка спектра мутаций гена *GJB2* (Cx26) и их вклада в этиологию потери слуха / Медицинская генетика. - 2014. - Т.13. - №11. - С.30-40.
3. Барашков Н.А., Джемилева Л.У., Посух О.Л., Соловьев А.В., **Бады-Хоо М.С.**, Пшенникова В.Г., Терютин Ф.М., Лобов С.Л., Неустроева А.Б., Куртанов Х.А., Васильева Л.М., Федотова Э.Е., Рафаилов А.М., Соловьева Н.А., Кононова С.К., Алексеев А.Н., Федорова С.А., Хуснутдинова Э.К. Анализ анкетирования родителей детей-инвалидов по слуху в Якутии, Туве и Башкортостане: мнение слышащих родителей о причинах потери слуха у ребенка с последующим сравнением с результатами ДНК-тестирования гена *GJB2* (Cx26) / Медицинская генетика. - 2014. - Т.13. - №1. - С.8-16.
4. Посух О.Л., **Бады-Хоо М.С.**, Зыцарь М.В., Михальская В.Ю., Лашин С.А., Барашков Н.А., Романов Г.П. Роль социально-демографической структуры сообществ глухих людей в распространенности наследуемых форм потери слуха / Вавиловский журнал генетики и селекции. - 2016. - Т.19. - №2. - С.74-82.
5. **Бады-Хоо М.С.**, Дувак Е.В., Омзар О.С., Скиданова О.В., Посух О.Л. Изучение молекулярно-генетического контроля наследуемых форм нейросенсорной тугоухости/глухоты и анализ их распространенности в популяциях Сибири: 1-ый этап исследований в Республике Тыва // Материалы II-ой Всероссийской конференции с международным участием по редким заболеваниям и редко применяемым медицинским технологиям «Дорога жизни». Санкт-Петербург, 2011. - С.21-24.
6. **Бады-Хоо М.С.**, Дувак Е.В., Омзар О.С., Скиданова О.В., Посух О.Л. Результаты 1-ого этапа исследований наследуемых форм нейросенсорной тугоухости/глухоты и анализ их распространенности в Республике Тыва // Материалы III-ей Международной научно-практической конференции «Биоразнообразие и сохранение генофонда флоры, фауны и народонаселения Центрально-Азиатского региона». Кызыл, 2011. - С.121-122.
7. Посух О.Л., **Бады-Хоо М.С.**, Барашков Н.А., Джемилева Л.У. Популяционные и социальные аспекты наследственной глухоты в некоторых популяциях Сибири // Материалы Международной конференции «Проблемы популяционной и общей генетики». Москва, 2011. - С.145-146.
8. **Bady-Khoo M.S.**, Barashkov N.A., Morozov I.V., Duvak E.V., Posukh O.L.. Analysis of the *GJB2* coding region in Tuvinian deaf patients (the Tuva Republic, Southern Siberia) // European Conference of Human Genetics. Nürnberg, 2012. abstract #J12.32.
9. Pintus S.S., **Bady-Khoo M.S.**, Posukh O.L. Computational evaluation of impact of amino acid substitution p.W172C on structure and function of gap-junction protein connexin 26 and its association with hearing impairment // The 8th International Conference on the Bioinformatics of Genome Regulation and Structure\Systems Biology (BGRS\SB-2012). Новосибирск, 2012. - P.242.

10. Posukh O.L., **Bady-Khoo M.S.**, Posukh O.V., Morozov I.V., Barashkov N.A., Skidanova O.V. Genetic epidemiology of hearing loss in the Republic of Tuva (Southern Siberia) // The European Human Genetics Conference. Paris, 2013. abstract #P16.026.
11. Посух О.Л., **Бады-Хоо М.С.**, Бондарь А.А., Морозов И.В., Барашков Н.А., Зорколыцева И.В., Зыцарь М.В., Михальская В.Ю. Наследственная глухота в Республике Тыва // Материалы научной конференции «Фундаментальные науки – медицине». Новосибирск, 2013. - С.42-43.
12. **Бады-Хоо М.С.**, Скиданова О.В., Омзар О.С., Монгуш Р.Ш., Барашков Н.А., Бамба О.М., Тукар В.М., Дувак Е.В., Посух О.Л. Эпидемиология нарушений слуха и результаты первого этапа молекулярно-генетических исследований наследуемых форм нейросенсорной тугоухости/глухоты в Республике Тыва / «Здоровье и благополучие в Туве». - 2013. - №2(6) - С.26-35.
13. Barashkov N.A., Dzhemileva L.U., Posukh O.L., A.V. Solovyev, **Bady-Khoo M.S.**, Pshennikova V.G., Teryutin F.M., Lobov S.L., Neustroeva A.B., Kurtanov Kh.A., Vasilyeva L.M., Fedotova E.E., Rafailov A.M., Solovyeva N.A., Kononova S.K., Alekseev A.N., Fedorova S.A., Khusnutdinova E.K. Opinions of hearing parents about the causes of hearing loss in their deaf children compared with *GJB2* (Cx26) genetic testing results in three national Republics of Russia // The European Human Genetics Conference. Milan, 2014. abstract #EP33-S.
14. Посух О.Л., **Бады-Хоо М.С.**, Бондарь А.А., Морозов И.В., Барашков Н.А., Зыцарь М.В., Михальская В.Ю. Наследственная глухота в регионах Сибири: Республики Алтай и Тыва // Материалы VI Съезда Вавиловского общества генетиков и селекционеров, Ростов-на-Дону, 2014. - С.89.
15. Соловьев А.В., Барашков Н.А., Терютин Ф.М., **Бады-Хоо М.С.**, Пшенникова В.Г., Кларов Л.А., Романов Г.П., Готовцев Н.Н., Кожевников А.А., Васильева Л.М., Федотова Э.Е., Морозов И.В., Бондарь А.А., Соловьева Н.А., Рафаилов А.М., Сазонов Н.Н., Алексеев А.Н., Джемилева Л.У., Хуснутдинова Э.К., Посух О.Л., Федорова С.А. Реконструкция предкового гаплотипа с мутацией сайта сплайсинга с.-23+1G>A гена *GJB2* в некоторых популяциях Евразии // Материалы VII Съезда Российского общества медицинских генетиков. Санкт-Петербург, 2015 / Медицинская генетика. - 2015. - Т.14. - №4. - С.16.
16. Зыцарь М.В., **Бады-Хоо М.С.**, Михальская В.Ю., Бондарь А.А., Морозов И.В., Барашков Н.А., Посух О.Л. Реконструкция гаплотипов хромосом с мажорными мутациями (p.W172C, IVS1+1G>A, с.235delC) гена *GJB2* у коренного населения южной Сибири (тувинцы и алтайцы) // Материалы VII Съезда Российского общества медицинских генетиков. Санкт-Петербург, 2015 / Медицинская генетика. – 2015.- Т.14. - №2. - С.65.
17. Михальская В.Ю., **Бады-Хоо М.С.**, Зыцарь М.В., Бондарь А.А., Морозов И.В., Посух О.Л. Вклад мутаций генов *OTOF*, *RAI1* и *SLC26A4* в этиологию наследственной потери слуха на Алтае и в Туве // Материалы VII Съезда Российского общества медицинских генетиков. Санкт-Петербург, 2015 / Медицинская генетика. – 2015. - Т.14. - №3. - С.45-46.
18. Посух О.Л., Даниленко Н.Г., Барашков Н.А., **Бады-Хоо М.С.**, Шубина-Олейник, О.А., Зыцарь М.В., Михальская В.Ю., Меркулова Е.П., Левая-Смоляк А.М., Синявская М.Г. Сравнительный анализ вклада мутаций гена *GJB2* (Cx26) в возникновение нейросенсорной тугоухости у жителей ряда регионов Сибири и Беларуси / Материалы II-ой Международной научной конференции «Генетика и биотехнология XXI века: проблемы, достижения, перспективы». Минск, 2015. - С.242.