

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова»
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»

на правах рукописи

Романов Георгий Прокопьевич

**МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИНАМИКИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ
АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНОЙ ГЛУХОТЫ 1А ТИПА
В ИЗОЛИРОВАННОЙ ПОПУЛЯЦИИ ЧЕЛОВЕКА,
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДАВЛЕНИЯ ОТБОРА**

1.5.7 - генетика

1.5.8 - математическая биология, биоинформатика

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:
кандидат биологических наук,
Н.А. Барашков

Научный консультант:
кандидат биологических наук,
С.А. Лашин

Якутск – 2022

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1 Наследственная потеря слуха и картирование локуса DFNB1.....	11
1.2 Механизм потери слуха при мутациях гена <i>GJB2</i>	13
1.3 Популяционно-генетические факторы, обуславливающие распространённость мутаций гена <i>GJB2</i>	16
1.4 Роль ассортативных браков по глухоте в распространённости врожденной потери слуха.....	21
1.4.1 Появление систематического обучения глухих людей на основе языка жестов.....	21
1.4.2 Гипотеза Александра Белла о взаимосвязи врожденных форм глухоты с браками между глухими.....	23
1.4.3 Подтверждение гипотезы Уолтером Нэнсом.....	25
1.5 Компьютерное моделирование распространённости наследственных форм потери слуха	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	32
2.1 Дизайн исследования.....	32
2.2 Генетико-эпидемиологический анализ распространённости языка жестов.....	33
2.3 Анализируемые выборки.....	36
2.4 Молекулярно-генетический анализ.....	36
2.5 Расчет репродуктивных параметров и анализ брачной структуры у глухих людей.....	39
2.6 Разработка компьютерной модели.....	40
2.6.1 Алгоритм программы.....	42
2.6.2 Валидация и верификация модели.....	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.....	52
3.1 Генетико-эпидемиологический анализ распространённости языка жестов в качестве косвенного показателя встречаемости врожденной потери слуха, для определения референсной популяции.....	52
3.2 Референсная популяция: анализ исходных данных для моделирования распространения АРГ 1А типа.....	58

3.2.1	Генетико-демографический анализ брачной структуры и репродуктивных параметров у глухих людей.....	60
3.2.2	Молекулярно-генетический анализ гена <i>GJB2</i> для идентификации аутосомно-рецессивной формы глухоты 1 А типа	63
3.2.3	Генотип-фенотипический анализ комбинаций фенотипов и <i>GJB2</i> -генотипов у брачных партнеров.....	68
3.3	Агентное моделирование давления отбора на динамику распространения аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа.....	72
3.3.1	Сценарий 1 – «Отбор».....	73
3.3.2	Сценарий 2 – «Ослабленный отбор».....	75
3.3.3	Сценарий 3 – «Отсутствие отбора».....	77
3.4	Прогноз распространенности аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа в зависимости от давления отбора.....	79
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	84
	ВЫВОДЫ	88
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	90
	Приложение А Данные полученные из анализа Всероссийской переписи населения 2010 г.	105

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ

АРГ 1А – аутосомно-рецессивная глухота 1А типа

АБ – ассортативные браки

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

мРНК - матричная рибонуклеиновая кислота

нм – нанометр

пн – пар нуклеотидов

ПДРФ – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РФ – Российская Федерация

США – Соединённые Штаты Америки

ЭДТА – Этилендиаминтетрауксусная кислота

Cx26 (Connexin 26) – белок коннексин 26

Cx30 (Connexin 30) – белок коннексин 30

Cx31 (Connexin 31) – белок коннексин 31

DD – браки типа глухой-глухой (deaf - deaf)

DH – браки типа глухой-слышащий (deaf-hearing)

DFNB1 – локусы аутосомно-рецессивной несиндромальной формы глухоты, обозначаемые буквами DFN

HH – браки типа слышащий-слышащий (hearing-hearing)

GJB2 (gap junction $\beta 2$) – ген трансмембранного белка коннексин 26

OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) – электронный каталог менделирующих заболеваний человека

STR (short tandem repeats) – короткие динуклеотидные повторы

Å – ангстрем

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Наиболее частой причиной аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа (АРГ 1А типа) являются мутации гена *GJB2*, картированного в локусе DFNB1 на длинном плече 13 хромосомы (13q11-q12) (Mignon et al., 1996; Morton et al., 2006). В настоящее время описано несколько сотен патогенетических вариантов изменений нуклеотидной последовательности гена *GJB2*, ассоциированных с потерей слуха (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>). В основном, спектр мутаций гена *GJB2* представлен однонуклеотидными транзициями и трансверсиями, встречаются также делеции и инсерции одного или небольшого числа нуклеотидов (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>). В отношении распространённости некоторых мутаций гена *GJB2* показана расовая и/или этническая специфичность, обусловленная в ряде случаев популяционными эффектами, а также, возможно, географической и социальной изоляцией некоторых популяций (эффект основателя, дрейф генов, кровнородственные браки) (Brobby et al., 1998; Morell et al., 1998; Hamelmann et al., 2001; Van Laer et al., 2001; Yan et al., 2003; RamShankar et al., 2003; Rothrock et al., 2003; Tekin et al., 2004, 2010; Balci et al., 2005; Abidi et al., 2008; Kokotas et al., 2008; Dzhemileva et al., 2011; Narouzi et al. 2011; Barashkov et al., 2011; Gallant et al., 2013; Tsukada et al., 2015; Carranza et al., 2016; Bliznetz et al., 2017; Erdenechuluun et al., 2018; Shinagawa et al., 2020; Zytsar et al., 2020).

В дополнение к хорошо известным популяционным эффектам, увеличению генетического груза, связанного с мутациями гена *GJB2*, могли способствовать и другие факторы, например, социальные (школа глухих и жестовый язык). В 1883 году, Александр Грэйам Белл – знаменитый изобретатель телефона, впервые высказал предположение о том, что частые браки между глухими людьми могут привести к росту встречаемости глухоты. В 2000 году эта гипотеза была вновь переосмыслена Уолтером Нэнсом, который показал, что репродуктивные возможности глухих увеличились, и браки между глухими происходят не случайно, а по принципу

ассортативности, что в сумме могло привести к увеличению частоты АРГ 1А типа в США после широкого введения в обиход жестового языка (Nance et al., 2000). В последующем эта гипотеза была подкреплена при помощи компьютерного моделирования, которое показало, что увеличение репродуктивных возможностей и интенсивные ассортативные браки (АБ), действительно могли привести к удвоению частоты наиболее распространённой формы глухоты в США менее чем за 200 лет (Nance et al., 2004). На основе чего Уолтер Нэнс и его коллеги выдвинули предположение о ранее неизвестном механизме фиксации в популяции определённых неблагоприятных признаков. С эволюционной точки зрения появление языка жестов (языковая гомогамия) привело к ослаблению давления отбора по неблагоприятному признаку и повысило репродуктивные возможности глухих, которые при других условиях социума могли бы быть ниже (Nance et al., 2004). В 2010 году, Сьюзан Блантон с коллегами выявили высокий уровень АБ среди выпускников университета Галлоде для глухих, у которых репродуктивные возможности значительно увеличились, хотя и были ниже по сравнению с таковыми у их слышащих сибсов (Blanton et al., 2010). АБ наряду с другими популяционными механизмами (дрейф генов и кровнородственные браки) также, возможно, сыграли ключевую роль в совместной эволюции и ускоренной фиксации генов речи у человека разумного (100,000 – 150,000 лет назад) (Nance et al., 2004). Учитывая, что в мире спектр и частота мутаций гена *GJB2* хорошо изучены (Chan et al., 2014; Tsukada et al., 2015), последующие исследования, касающиеся эволюционных закономерностей распространения АРГ 1А типа, в настоящее время, представляют значительный научный и практический интерес.

Цель исследования: Моделирование динамики распространения АРГ 1А типа, в зависимости от интенсивности действия отбора в изолированной популяции человека.

Задачи исследования

1. Провести генетико-эпидемиологический анализ наиболее вероятных «очагов накопления» наследственных форм глухоты в России на основе данных о распространенности жестового языка (по данным Всероссийской переписи населения 2010) для определения популяции, используемой в качестве референсной;
2. Охарактеризовать генетико-демографическое состояние глухого населения референсной популяции, путем определения основной молекулярно-генетической этиологии потери слуха, анализа брачной структуры и репродуктивных параметров;
3. Разработать компьютерную программу, для моделирования динамики распространения АРГ 1А типа в изолированной популяции человека, позволяющую учитывать различные сценарии, различающиеся по интенсивности действия отбора;
4. Провести моделирование динамики распространения АРГ 1А типа в референсной популяции, в условиях отбора (АБ по патологическому фенотипу отсутствуют – нет сообщества глухих); в условиях ослабления действия отбора (в популяции имеются АБ по патологическому фенотипу – есть сообщество глухих); в условиях отсутствия давления отбора (все индивиды свободно вступают в брак не зависимо от фенотипа).

Новизна исследования

Впервые, на основе данных о распространенности жестового языка (по данным Всероссийской переписи населения 2010 г.), были выявлены наиболее вероятные «очаги накопления» наследственных форм глухоты в России. Впервые изучена брачная структура и репродуктивные возможности глухих людей (преимущественно якутов) в Республике Саха (Якутия). На основе молекулярно-генетического анализа, выполненного с помощью секвенирования по Сэнгеру кодирующих районов гена *GJB2*, проведён расчёт доли комплементарных и некомплементарных ассортативных браков среди глухих индивидов с АРГ 1А типа в Якутии. На основе полученных данных о

брачной структуре, параметрах репродукции, доли комплементарных браков и частоте мутаций гена *GJB2* среди глухих людей разработана компьютерная программа, моделирующая динамику распространения АРГ 1А типа, алгоритм которой способен учитывать различные сценарии, различающиеся по интенсивности действия отбора по признаку «глухота».

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость работы заключается в возможности компьютерного моделирования распространения аутосомно-рецессивных форм потери слуха изолированной популяции человека. В частности, для АРГ 1А типа на основании имитационных моделей возможно построение тех или иных сценариев в зависимости от дальнейшего распространения различных форм языковой гомогамии (дальнейшее распространение языка жестов и/или внедрение разговорной речи в качестве способа коммуникации у глухих людей на основе внедрения новых медицинских технологий). Результаты исследования могут быть актуальны для составления прогнозов по генетико-эпидемиологической ситуации распространения АРГ 1А типа при различных условиях среды и социума. В практическом плане результаты исследования могут быть применимы в прогнозировании заболеваемости АРГ 1А типа в ближайшие 400 лет. Результаты исследования могут использоваться при подготовке специалистов биологического и медицинского профиля в высших учебных заведениях, а также будут полезны для разработки курсов лекций по генетике человека и математической биологии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Распространённость аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа в Якутии, связанная с высоким вкладом биаллельных мутаций гена *GJB2* (более 40%), кодирующего белок коннексин 26, в настоящее время поддерживается как генетическим грузом популяции, так и сложившейся структурой глухого населения, характеризующейся высокой долей ассортативных браков (более 77%).

2. Динамика распространения аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа в изолированной популяции человека, согласно данным математического моделирования, зависит от интенсивности давления отбора по глухоте, которое в модели определяется сочетанием параметров агентов: тип брака (ассортативный/не ассортативный), фенотип (глухой/слышащий), языковая гомогамия (владение языком жестов) и рождаемость (среднее число детей).

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты, полученные в работе, основаны на современных генетических и биоинформатических методах исследования. Высокая степень достоверности и обоснованности выводов основных научных положений диссертации определяется, тем, что основные параметры моделирования были верифицированы и валидированы как с реальными данными, так и с данными полученными в более ранних работах по моделированию распространенности наследственной потери слуха. Для интерпретации полученных результатов привлечено достаточное количество данных литературы, свидетельствующих о проработанности изучаемой проблемы. Результаты работы были представлены на международных и российских конференциях в виде устных и стендовых докладов: «Актуальные проблемы медицинской генетики на Крайнем Севере» (Якутск, 10-12 июня 2014), VII съезд Российского общества медицинских генетиков (Санкт-Петербург, 19-23 мая 2015), European Human Genetics Conference (Glasgow, UK, June 6-9, 2015), European Human Genetics Conference (Barcelona, Spain, May 21-24, 2016), The Tenth International Conference on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure\Systems Biology (Novosibirsk, August 29th-September 2nd 2016), The 2nd International BioDesign Research Conference (Virtual, December 6th-17th 2021), European Human Genetics Conference 2022 (Vienna, Austria, June 11-14, 2022).

Личный вклад автора в проведении исследования

Автором проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации. Автор принимал участие в планировании и осуществил экспериментальную и аналитическую часть работы. Автором

проведен анализ полученных результатов, обсуждены результаты и сформулированы выводы. Все этапы работ автором выполнены лично.

Публикации

По материалам настоящего исследования опубликовано 4 статьи в журналах из перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, утвержденных ВАК Минобрнауки РФ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Основные выводы и положения диссертационной работы соответствуют специальностям: 1.5.7 – генетика и 1.5.8 – математическая биология, биоинформатика.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 104 страницах машинописного текста. Включает введение, обзор литературы, две главы собственных исследований, заключение, выводы, список литературы, включающий 122 публикации, в том числе 7 отечественных, и 115 международных источников. Диссертация иллюстрирована 16 рисунками, содержит 13 таблиц и дополнена приложением.

Благодарности

Автор выражает искреннюю признательность за помощь в обсуждении результатов д.б.н. С.А. Федоровой, профессору д.б.н. Н.Н. Сазонову (СВФУ им. М.К. Аммосова) и к.б.н. О.Л. Посух (ФИЦ «Институт цитологии и генетики СО РАН»). Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и образования РФ (FSRG-2020-0016) и гранта РФФИ (16-34-00564_мол_а).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Наследственная потеря слуха и картирование локуса DFNB1

Потеря слуха, вызванная как эндогенными, так и экзогенными факторами, затрагивает более 10% населения планеты, приводит к инвалидности и значительно снижает качество жизни глухих людей. В среднем один на 1000 новорожденных рождается глухим, и в 50-60% случаев патология имеет наследственную причину (Morton, Nance, 2006 Korver et al., 2017). Наследственные случаи потери слуха подразделяются на несиндромальные (изолированные) и синдромальные (в сочетании с другими клиническими признаками) формы. В настоящее время описано более 400 синдромов, ассоциированных с потерей слуха, которые составляют ~30% всех случаев потери слуха, и ~70% приходится на несиндромальные формы (Toriello, Smith, 2013). Наследственная несиндромальная потеря слуха является моногенным заболеванием с уникально высокой генетической гетерогенностью. На сегодняшний день известно около 160 генетических локусов, связанных с несиндромальной потерей слуха, и идентифицировано 124 гена, мутации в которых приводят к нарушению слуха (Van Camp G, Smith RJH. Hereditary Hearing Loss Homepage. <https://hereditaryhearingloss.org>).

Аутосомно-рецессивная глухота 1А типа (АРГ 1А), обусловленная мутациями в генах *GJB2*, *GJB6* и *GJB3* (OMIM #220290), является наиболее распространенной формой потери слуха в большинстве популяций мира (Chan, Chang, 2014). Как правило, данная форма заболевания вызывается биаллельными мутациями, находящимися в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии в гене *GJB2*. Однако, известны случаи, когда данное заболевание может быть вызвано наличием гетерозиготных мутаций, находящихся в разных генах (дигенное наследование). Так, в мире описаны случаи дигенной формы АРГ 1А типа, обусловленной двойными гетерозиготными мутациями в генах *GJB2* и *GJB6* (*GJB2/GJB6*), либо в генах *GJB2* и *GJB3* (*GJB2/GJB3*) (Richard et al., 1998; Wenzel et al., 1998; del Castillo

et al., 2002; Pallares-Ruiz et al., 2002; del Castillo et al., 2003; Feldmann et al. 2004; Liu et al., 2009). Однако, подобные случаи дигенного наследования скорее исключение, чем правило. Подавляющее большинство случаев АРГ1 А типа в мире все же приходится на гомозиготные и компаунд-гетерозиготные мутации гена *GJB2*.

Первые результаты исследований по картированию данной формы глухоты были опубликованы в 1994 году. Guilford et al. (1994) провели сравнительный анализ с использованием полиморфных микросателлитных маркеров в двух близкородственных семьях из Туниса с доречевой тугоухостью тяжелой степени. Максимальное сцепление (Lod-балл 9,88 при $\theta=0,01$) было обнаружено с STR-маркером D13S175, расположенном на хромосоме 13. Тесное сцепление наблюдалось также с STR-маркерами D13S115 и D13S143, расположенными в области – 13q12, на той же хромосоме 13. В 1994, Guilford с соавторами назвали данное расстройство как несиндромальная рецессивная глухота, и в последующем использовали обозначение DFNB1 (Guilford et al., 1994).

Последующие исследования по картированию локуса DFNB1, проведенные с помощью различных панелей STR-маркеров во Франции, Испании, Италии, Новой Зеландии и Австралии, также подтверждали наличие сцепления с одним из локусов (DFNB1) хромосомы 13 (Chaib et al., 1994; Maw et al., 1995; Gasparini et al., 1997). В целом стало очевидно, что в локусе DFNB1 может располагаться ген, мутации в котором могут вносить существенный вклад в причину аутосомно-рецессивной глухоты, распространенной среди европеоидных популяций (Chaib et al. 1994; Maw et al. 1995; Gasparini et al. 1997).

В 1997 году Kelsell и др. убедительно доказали ассоциацию врожденной формы глухоты с мутациями гена *GJB2*, расположенного в критическом регионе сцепления в локусе DFNB1 (Kelsell et al., 1997). Проведенный авторами гаплотипический анализ с использованием панели STR-маркеров на образцах ДНК пациентов с аутосомно-рецессивной глухотой (DFNB1) показал

критическое неравновесие по сцеплению в локусе 13q11-12, расположенном на теломерном участке 13 хромосомы (Kelsell et al., 1997). Геном-кандидатом, локализованным в критическом регионе сцепления, был выбран ген *GJB2*, кодирующий β -тип трансмембранного белка – коннексин 26. Выбор именно этого гена был обусловлен тем, что продукт гена *GJB2* входит в семейство белков-коннексинов, которые создают межклеточные щелевые контакты. Ранее, у позвоночных организмов была показана экспрессия различных белков этого семейства в тканях улитки (Kikuchi et al., 1995). С помощью ПЦР был амплифицирован кодирующий регион гена *GJB2*, полученные продукты были просеквенированы. В результате проведенного прямого секвенирования у пациента была выявлена гомозиготная нонсенс-мутация, приводящая к преждевременному стоп-кодону – с.231G>A p.(Trp77X), а у их родителей с нормальным слухом данная мутация была обнаружена в гетерозиготном состоянии. Дальнейшее секвенирование образцов ДНК пробандов из пакистанской семьи с несиндромальной аутосомно-рецессивной глухотой позволило обнаружить другую нонсенс мутацию – с.71G>A p.(Trp24X). Эти исследования впервые показали ассоциацию мутаций гена *GJB2* с несиндромальной врожденной формой аутосомно-рецессивной глухоты у человека (Kelsell et al., 1997).

1.2 Механизм потери слуха при мутациях гена *GJB2*

Ген *GJB2* (MIM #121011) кодирует белок коннексин 26 (Cx26) (Goodenough et al., 1974). При посттрансляционной олигомеризации в эндоплазматическом ретикулуме, или в сети транс-Гольджи, шесть отдельных коннексинов образуют трансмембранный хемиканал – коннексон (Рисунок 1) (Thomas et al., 2005; Aasen et al., 2018). После встраивания его во внешнюю мембрану и при стыковке с коннексоном другой клетки формируется межклеточный канал (Goodenough, 1996, 2009). Согласно кристаллографическим исследованиям, диаметр открытой поры коннексона составляет $\sim 14 \text{ \AA}$ (Maeda et al., 2009; Zonta et al., 2013). В местах соединения

двух клеток кластеры коннексонов образуют щелевые контакты (gap junction), которые, в отличие от плотных контактов, имеют просвет в 2-3 нм между мембранами клеток (Goodenough et al., 1996, 2009). Щелевые контакты являются одной из ключевых структур, участвующих в межклеточных коммуникациях, и во многих тканях и типов клеток экспрессируются два или более членов семейства коннексинов (Nielsen et al., 2012). В кортиевом органе Cx26 синтезируется всеми поддерживающими типами клеток и играет решающую роль в ионном и метаболическом гомеостазе во внутреннем ухе, необходимом для нормального процесса звуковосприятия (Nickel, Forge, 2008, Jagger, Forge, 2015). При этом, отдельный коннексон также может служить обычной мембранной порой (Li et al., 1996).

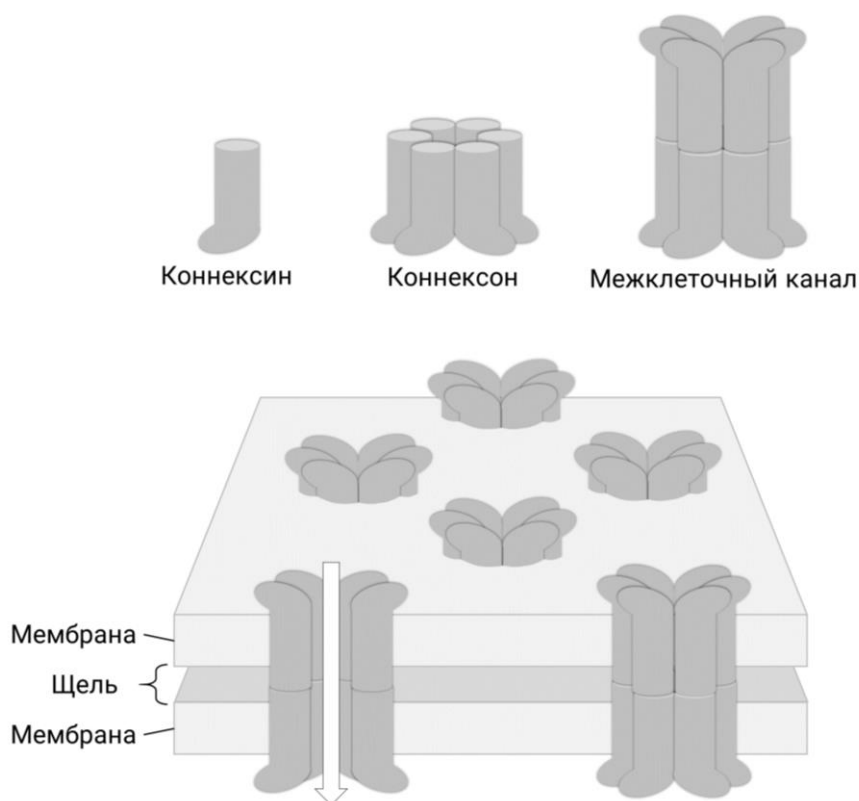


Рисунок 1. Схема образования межклеточного коннексинового щелевого контакта (рисунок адаптирован из Goodenough, Paul, 2009).

Нейросенсорная потеря слуха, связанная с мутациями гена *GJB2* (Cx26), часто вызвана повреждением или потерей волосковых клеток кортиева органа,

что не очевидно, учитывая, что волосковые клетки не связаны с соседними клетками посредством щелевых контактов и не экспрессируют коннексины (Mammano, 2019). Однако крупные щелевые контакты, содержащие Cx26 и Cx30 в большом количестве, встречаются в окружающей сети клеток эпителия улитки, что указывает на необходимость щелевых контактов и, вероятно, хемиканалов для нормального слуха (Mammano, 2019; Ceriani et al., 2016; Zhu et al., 2013). Предполагается, что потеря волосковых клеток, связанная с Cx26, является следствием дефекта или изменением функции Cx26 в несенсорных клетках на ранних этапах развития организма (Johnson et al., 2017).

Ранее предполагалось, что нарушение формирования и функции щелевых каналов при мутациях гена *GJB2* приводит к отсутствию рециркуляции ионов K^+ . Впервые механизм рециркуляции K^+ при помощи щелевых контактов был предложен с момента обнаружения щелевых контактов во внутреннем ухе (Santos-Sacchi and Dallos, 1983; Kikuchi et al., 1995). После того, как было установлено, что мутации в гене *GJB2* ассоциированы с врожденной глухотой (Kelsell et al., 1997), этот механизм связали с потерей слуха при нарушениях Cx26, поскольку Cx26 является преобладающей изоформой в улитке (Kikuchi et al., 1995; Lautermann et al., 1998; Forge et al., 2003; Zhao and Yu, 2006; Liu and Zhao, 2008). Предполагалось, что при мутациях *GJB2* происходит нарушение функции щелевых контактов внутреннего уха, что приводит к нарушению рециркуляции K^+ в улитке, тем самым вызывая токсичное накопление K^+ вокруг волосковых клеток, что в конечном итоге приводит к дегенерации волосковых клеток и потере слуха. Рециркуляция K^+ в улитке является необходимой для поддержания нормальной функции волосковых клеток и слуха. Однако, достоверные доказательства того, что это является прямым механизмом потери слуха при нарушениях Cx26, отсутствуют, хотя на это широко ссылаются в литературе (Zhao, 2017).

Недавние исследования на мышах показывают, что в отсутствие Cx26 все еще сохраняется проницаемость щелевых контактов внутреннего уха для

ионов, поскольку существует совместно экспрессируемый Cx30 (Zhu et al., 2015). У мышей с дефицитом Cx26 потеря слуха происходит до дегенерации волосковых клеток или даже без потери волосковых клеток (Liang et al., 2012). При этом было показано, что рециркуляция K^+ в улитке связана с активностью рецептора АТР-Р2Х, а не с экспрессией Cx26 (Zhu and Zhao, 2010). Эти данные свидетельствуют о том, что гипотеза нарушения рециркуляции K^+ не является прямым механизмом потери слуха при нарушениях Cx26 (Zhao, 2017).

Хотя точная функция коннексинов во внутреннем ухе остается не до конца установленной, имеются убедительные доказательства того, что сети каналов щелевых контактов, которые они формируют, снабжают практически бессосудистый сенсорный эпителий глюкозой и, возможно, другими ключевыми метаболитами. Кроме того, коннексиновые хемиканалы играют фундаментальную паракринную функцию в развивающейся улитке в сочетании с внеклеточными рецепторами Р2У и внутриклеточными рецепторами IP3, обеспечивая распространение межклеточного потока Ca^{2+} , влияя на созревание волосковых клеток и нейронной сети кортиева органа. Также рассматривалась потенциальная роль коннексин-зависимых Ca^{2+} сигнальных механизмов в формировании функционально правильной структуры сенсорного эпителия путем аутофагии и апоптоза (Mammano, Bortolozzi, 2018).

1.3 Популяционно-генетические факторы, обуславливающие распространенность мутаций гена *GJB2*

Доля аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа (АРГ 1А), обусловленной мутациями гена *GJB2* (Cx26), среди наследственных форм потери слуха составляет 17,3% во всем мире и достигает 27,1% в популяциях европейского происхождения (Chan, Chang, 2014). Всего известно около 400 мутаций в гене *GJB2*, и большинство из них наследуется рецессивно (Stenson et al., 2017). При этом была показана высокая специфичность в распространенности различных мутаций гена *GJB2* в популяциях по всему миру (Brobby, Muller-Myhsok,

Hortsman, 1998; Van Laer, 2001; Shahin et al., 2002; RamShankar, 2003; Yan et al., 2003; Tsukada et al., 2015; Shinagawa et al., 2020). Уникальный мутационный спектр *GJB2* и высокое накопление определенных мутаций в некоторых этнических группах объясняется различными популяционными эффектами.

Мутация с.35delG р.(Gly12ValfsX2), является наиболее распространенным вариантом во многих популяциях, на нее приходится до 70% всех патологических аллелей *GJB2* у глухих людей европейского происхождения из северной и южной Европы и Северной Америки, при этом частота гетерозиготного носительства колеблется от 1,3% до 2,8% (Green et al. и др., 1999; Gasparini et al., 2000). Было показано, что высокая частота с.35delG р.(Gly12ValfsX2) в гене *GJB2* в популяциях европейского происхождения является результатом эффекта основателя (Van Laer et al., 2001). Предковый гаплотип, ассоциированный с мутантными с.35delG р.(Gly12ValfsX2) хромосомами, был впервые обнаружен в выборках из Великобритании, Бельгии и США (Van Laer et al., 2001). Гаплотипы, ассоциированные с данной мутацией, достаточно сильно дивергированы во многих популяциях (начало дивергенции ~ 10 тыс. лет назад) (Van Laer et al., 2001). Возраст мутации также объясняет ее повсеместную распространенность в популяциях Европы, Средиземноморья и Америки. При этом в отдельных популяциях этих регионов встречаются свои специфичные гаплотипы, отделившиеся от единого общего «предка», единая область сохранного гаплотипа основателя может наблюдаться в очень небольшом хромосомном интервале (Van Laer et al., 2001). Было показано общее происхождение мутации с.35delG р.(Gly12ValfsX2) в Палестине и Израиле (Shahin et al., 2002). В 2003 году в популяциях США, Италии, Бразилии и евреев-ашкенази, было обнаружено, что все хромосомы, содержащие мутацию с.35delG р.(Gly12ValfsX2), несут очень редкий гаплотип нехарактерный для нормальных хромосом (без данной мутации) (Rothrock et al., 2003). Мутация с.35delG р.(Gly12ValfsX2) очень редко встречается в популяциях не европейского происхождения, в которых преобладают другие мутации гена *GJB2*.

Так, в популяциях Азии наиболее распространенной является мутация с.235delC p.(Leu79Cysfs); которая составляет до 80% патогенных аллелей гена *GJB2*, с частотой гетерозиготного носительства в 1,0 – 1,3% у японцев (Fuse et al., 1999; Abe et al., 2000; Kudo et al., 2000), корейцев (Park et al., 2000) и китайцев (Liu et al. 2002 г.). Интересно, что с.235delC p.(Leu79Cysfs) практически не встречается в южно-азиатских популяциях из Индии, Пакистана, Бангладеш и Шри-Ланки, у которых мажорными мутациями гена *GJB2* являются другие мутации гена *GJB2*: с.71G>A p.(Trp24X) и с.231G>A p.(Trp77X) (Kelsell et al., 1997; Scott et al., 1998; Richard et al., 2001). В 2003 году в Индии также был показан эффект основателя для мутации с.71G>A p.(Trp24X), а ее условный возраст датирован примерно в 8800 лет (Ramshankar et al., 2003).

Однако, наряду с эффектом основателя на распространенность определенных мутаций гена *GJB2* оказывает значительное влияние изолированность популяций, вызванная сочетаниями географических условий и социальных факторов. Так, у евреев-ашкенази высокая распространенность этноспецифичной мутации с.167delT p.(Leu56Argfs) гена *GJB2*, с частотой гетерозиготного носительства равной 3–4%, вероятно объясняется сочетанием сильного эффекта основателя и высокой степени эндогамных браков (Morell et al., 1998; Sobe et al., 2000). У бедуинов Северной Африки и Ближнего Востока также высока частота наследственной глухоты. Исторически сложилось так, что бедуины были кочевым народом, и, хотя в последние десятилетия они постепенно начали вести оседлый образ жизни, они сохранили традиционную брачную структуру, которая включает многоженство и высокий уровень кровнородственных браков в 30 – 40%, с предпочтением браков с двоюродными родственниками по отцовской линии (Jaber, Halpern, 2000; Kenan, Burck, 2002). Как и следовало ожидать, в последние годы среди бедуинов было выявлено более 35 рецессивных синдромов, в том числе, по крайней мере, четыре различных формы наследственной глухоты (Nance, Kearsey, 2004). Большой интерес

представляет субпопуляция бедуинов Аль-Саид с высокой распространенностью АРГ 1А ($P = 2,6\text{--}3,3\%$) (Sandler et al., 2005; Scott et al., 1995; Kusters, 2010). Бедуины Аль-Саид являются высоко инбредным и эндогамным сообществом из 3500 индивидов, живущих в пустыне Негев в Израиле. Сообщество было основано около 200 лет назад, и начиная с третьего поколения кровнородственные браки стали нормой (Scott et al., 1995). Высокий уровень эндогамии определялся отказами заключения браков с местными соседствующими сообществами из-за сильных культурных различий (Scott et al., 1995). Популяция Аль-Саид сейчас на 7-8 поколении и располагается в единственной деревне, отделенной от других сообществ бедуинов. Уровень воспроизводства населения среди бедуинов высокий, как и частота полигамии, равная 33% (со средним значением в 2,3 жены на одного мужчину в полигамном семействе) (Al-Krenawi, Graham, 2006). Хотя браки между глухими в целом избегаются, частота глухоты возросла в связи с псевдодоминантным типом наследования в результате предпочтения браков с двоюродными родственниками по отцовской линии. Высокая частота глухоты, вызванная сильным эффектом основателя, в сочетании с особенностями брачной структуры и большими размерами семейств, привели к тому что в каждой семье будет хотя бы один глухой. Однако, наиболее значимым отличием от многих других изолированных популяций является появление и развитие локального языка жестов, который широко используется среди всего населения, в том числе и слышащими членами сообщества (Kisch, 2007, 2010). Благодаря этому, глухие индивиды полностью интегрированы в сообщество, имеют нормальный уровень вступления в брак и сопоставимое количество детей (Gialluisi et al., 2013). Все эти факторы, в свою очередь, вероятно, приводят к еще большей распространённости АРГ 1А типа в данной популяции.

Схожая ситуация сложилась в деревне Бенкала на острове Бали в Индонезии. Аутосомно-рецессивная форма глухоты – DFNB3, вызванная мутацией гена *MYO15* (OMIM 600316), встречается здесь с частотой 2% среди

2385 жителей деревни, с частотой гетерозиготного носительства равной в 17% среди слышащего населения (Friedman et al., 1995). Встречаемость DFNB3 в Бенкала более чем в 20 раз превышает встречаемость наследственной глухоты в большинстве регионов мира в совокупности. Жители Бенкала, много поколений назад, выработали свой язык жестов, которым в настоящее время владеют все жители деревни. Благодаря их интеграции в сообщество, глухие люди, также как и слышащие, свободно создавали семьи. При этом, в отличие от бедуинов Аль-Саид, в Бенкала браки между двумя глухими не редкость. В силу того, что DFNB3 является единственной формой наследственной глухоты в этой популяции, потомство от практически всех браков между двумя глухими индивидами также будет полностью глухим и такие браки называются *некомплементарными*¹. Частые *некомплементарные* браки считаются фактором, приводящим к росту встречаемости рецессивных форм наследственной потери слуха в популяции, в силу увеличенной трансмиссии мутантных аллелей в следующее поколение. В итоге, можно сказать о полном отсутствии давления отбора по глухоте в популяции Бенкала.

¹*Некомплементарные браки* – браки между глухими брачными партнерами с одинаковой причиной аутосомно-рецессивной глухоты, в таких браках рождаются только глухие дети с той же самой причиной глухоты, что и у их родителей; *Комплементарные браки* – браки между глухими брачными партнерами с различной причиной потери слуха, в таких браках рождаются преимущественно слышащие дети.

1.4 Роль ассортативных браков по глухоте в распространенности врожденной потери слуха

1.4.1 Появление систематического обучения глухих людей на основе языка жестов

XVI век

Наиболее ранний известный случай специального обучения глухих датируется XVI веком. Лорд города Онья провинции Бургос в Испании, Хуан де Веласко, направил своих двух глухих сыновей, Франциско и Педро, в монастырь Сан Сальвадора (Ruben, 2005). Их обучением занялся монах Педро Понсе де Леон. В обучении братьев он применял более 360 жестов, необходимых в различных бытовых ситуациях, которые использовались во время обета молчания в монастыре. Также предполагается, что дополнительно применялись жесты, которые братья выработали дома во время общения со своими двумя глухими сестрами. Всего у де Веласко было 9 детей, четверо из которых были глухими. Его жена Хуана Энрике де Ривьера являлась ему кровной родственницей, что было обычной практикой для сохранения богатства внутри семьи в то время. Отец глухих мальчиков хотел дать им возможность наследования владений в случае гибели старшего слышащего сына и получил на это разрешение императора. В связи с этим, он и озаботился их образованием, в ходе которого они смогли научиться читать и писать на испанском, греческом и латыни. Де Леон применял смешанный подход, включавший письмо, жестовый (дактильный) алфавит, монашеские жесты и «домашние» жесты братьев (Ruben, 2005). Позже, у де Леона также обучались и другие глухие дети испанской знати, включая одну из сестер Франциско и Педро. Позднее он опубликовал свой опыт в виде рукописи *Doctrina para los mudos sordo*, оригинал и копии которого ныне считаются утерянными (Ruben, 2015).

XVII век

В 1615 году для обучения Луиса Фернандеза де Веласко, внучатого племянника первых учеников де Леона, в Мадрид был приглашен Мануэль

Рамирез де Каррион. Де Каррион обучал Луиса, используя дактильный алфавит. Мать Луиса прилагала усилия для его образования, чтобы он мог получить право наследования, что позволило бы ей быть его регентом до его совершеннолетия. Через четыре года де Каррион был вынужден уехать и обучением Луиса де Веласко занялся Жан Пабло Бонет, который служил у них переводчиком. Благодаря соседству с де Каррионом Бонет научился его методам. В 1620 году он опубликовал *Reduction de las letras y arte para enseñar a ablar los mudos* (пер.: «Сокращение букв и искусство, обучения немого говорить»), которая впоследствии имела большое значение, будучи первой книгой о способах обучения глухих. Сам Луис де Веласко также сыграл важную роль, показав насколько высокообразованным может быть глухой человек. В 13 лет он был представлен сэру Кенелму Дигби, тогдашнему английскому послу в Испании, который был очень впечатлен способностями Луиса и описал его в своих мемуарах, тем самым впервые широко сообщив о возможностях обучения глухих (Ruben, 2005).

XVIII век

Признание языка жестов полноценным языком, а также разработка и внедрение учебной программы по его обучению начинается с Шарля Мишеля де Л'Эпе. Л'Эпе родился в знатной семье в Версале, получил образование священника, но ему запретили проповедовать. Свое призвание он нашел случайно, когда встретил двух глухих девочек, которых обучали по картинкам. Он считал, что вера и спасение души не должны зависеть от слуха и могут быть достигнуты через жесты. Используя дом своего отца и собственные средства, Л'Эпе основал в 1760 году первую бесплатную школу для глухих. Первая его публикация появилась в 1774 г., в которой он определил и опубликовал синтаксис языка жестов (Ruben, 2005).

В то же время, в 1778 г. была открыта первая школа для глухих в Германии. Её основателем был Самуэль Гейнике, который начал заниматься обучением глухих с 1754 года. Считал звуковой метод и разговорный язык необходимым для полноценного образования. В свою очередь он основывался

на трудах голландского врача Иоганна Конрада Аммана, оставившего два сочинения «*Surdus Loquens*» (Амстердам, 1692) и «*Dissertatio de loquela*» (Амстердам, 1700). Эти два сочинения много раз переиздавались (7-е издание в 1740 г.) и были переведены на французский и немецкий языки. Они послужили основанием для последующих учителей глухонемых, особенно для Гейнике, в их дальнейших исследованиях.

1.4.2 Гипотеза Александра Белла о взаимосвязи врожденных форм глухоты с браками между глухими

XIX век

В 1883 году, Александр Грэйам Белл – знаменитый изобретатель телефона, в своем выступлении в Национальной Академии Наук США впервые высказал предположение о том, что частые браки между глухими людьми могут привести к росту встречаемости глухоты. Сам Белл был достаточно близко знаком с проблемами слабослышащих и глухих, так как его мать начала терять слух, когда ему было 12 лет (Gray, 2006). Чтобы общаться с ней и помогать ей понимать окружающих Белл выучил жестовый язык (Gray, 2006). К тому же его отец и дедушка были известными логопедами и учителями красноречия. Отец Белла, Александр Мелвилл Белл, будучи лингвистом, разработал так называемую систему «видимой речи». Видимая речь — это фонетический алфавит и система письма, главной особенностью которой является визуальная репрезентация положения органов артикуляционного аппарата при произношении фонем (Bell, 1867). Александр Белл в начале своей карьеры пошел по стопам отца в качестве учителя красноречия и существенно доработал систему видимой речи. В 1871 году Александр Белл был приглашен в школу для глухонемых в Бостоне (США) чтобы обучить их учителей данной системе. После успешной передачи методики его приглашали и в школы других штатов, после чего он задумался о ведении собственной практики. В 1872 году он открывает «Школу физиологии голоса и механики речи» в Бостоне, которая привлекает большое

количество глухих учеников. Параллельно Белл проводил множество экспериментов по передаче сигналов по телеграфу, вскоре решив посвятить этому больше времени и уйти от преподавания. Продолжая заниматься с глухими детьми в частном порядке, он познакомился со своей будущей женой Мэйбл Хаббард, в детстве потерявшей слух из-за скарлатины.

Как и многие ученые того времени, Белл был очень заинтересован в науке о наследственности, ставшей популярной с момента публикации труда Чарльза Дарвина. В своем имении он проводил длительные эксперименты в попытках вывести овец с четырьмя молочными железами, которые могли бы одновременно вскармливать ягнят близнецов (Castle, 1924). Наблюдения Белла относительно глухоты показали, что доля глухих детей, рожденных от глухих родителей, во много раз превышает долю глухих детей, рожденных в общей популяции. Свои наблюдения и размышления он опубликовал в докладе 1883 года, который вызвал бурные дискуссии (Greenwald et al., 2015). Желая разобраться в закономерностях наследования глухоты, он провел исследования на острове Мартас Виньярд (Martas Vineyard) в Массачусетсе, США. Анализ больших родословных с повторяющимися случаями глухоты в нескольких поколениях подтверждал его догадки. Белл также установил связь некоторых редких фамилий с частыми случаями глухоты, но в результате он так и не смог выработать какой-либо теории, объясняющей его предположения и наблюдения (Greenwald et al., 2015).

Начинание Белла продолжил Эдвард Аллен Фэй, вице-президент колледжа для глухих Галлоде (Gaulladet) и редактор журнала «American Annals of the Deaf» (Greenwald, 2015, 2016). Белл передал ему все собранные им родословные и также профинансировал монументальную работу Фэя. За 6 лет Фэй со своими помощниками смогли собрать информацию о более чем 8500 человек из анализа родословных 4471 браков среди выпускников колледжа Галлоде и выпускников других школ-интернатов для глухих со всей территории Соединенных Штатов, за период с 1803 по 1894 годы (Fay, 1898). Их выводы не подтверждали аргументы Белла, но и не опровергали его

критиков. Как и предполагал Белл, прослеживалась связь глухоты с наследственностью. Так среди выборки детей, у которых один или оба родителя были глухими, 9% были также глухими, по сравнению с встречаемостью потери слуха среди общего населения, составлявшей примерно 1 на 1000 новорожденных. Тем не менее, меньший процент глухих потомков рождался у пар, в которых оба родителя были глухими, чем у пар глухой-слышащий. При этом 76% проанализированных браков были между двумя глухими. Наличие глухих родственников и кровное родство родителей были факторами, наиболее сильно увеличивающими вероятность рождения глухого ребенка (Fay, 1898), однако эти исследования не получили продолжения.

1.4.3 Подтверждение гипотезы Уолтером Нэнсом

XX век

Научное сообщество обычно не принимало во внимание предположение Белла, учитывая большое количество генов, связанных с глухотой. Так, Джеймс Кроу и Джозеф Фельзенштейн, основываясь на классических работах Рональда Фишера и Сьюэлла Райта (Fisher, 1918; Wright, 1921), показали, что ассортативные браки (браки по схожести признаков) при отсутствии давления отбора влияют только на частоты генотипа, а не частоты генов (Crow, Felsenstein, 1968). Относительно глухоты они пришли к выводу, что если фенотип обусловлен генами с одинаковой частотой в 35 локусах (как тогда считалось – Chung et al., 1959), то даже интенсивные ассортативные браки, в отсутствии отбора, дадут лишь в 2-3%-ное увеличение встречаемости глухоты (Crow, Felsenstein, 1968).

В 1970-х вышел сравнительный анализ работы Эдварда Фэя (Fay, 1898) с актуальными, на тот момент, данными ежегодного исследования детей с потерей слуха в университете Галлоде, включавшим информацию о 12665 sibствах (Rose, 1975; Rose et al., 1977). В работах Сьюзан Роуз впервые применяются понятие *комплементарных* и *некомплементарных браков* при анализе ассортативных браков (АБ) глухих людей по состоянию слуха их

потомства. Под *комплементарными* браками понимаются браки между глухими брачными партнерами с различной этиологией потери слуха (приобретенная потеря слуха у одного из партнеров или мутации в различных генах, связанных с потерей слуха); в таких браках могут быть только слышащие или, в некоторых случаях, как глухие, так и слышащие дети. *Некомплементарные* браки – это браки между глухими людьми, которые имеют одну и ту же генетическую причину потери слуха – наличие биаллельных рецессивных мутаций одного и того же гена. Все дети такой супружеской пары также будут глухими и иметь ту же генетическую этиологию потери слуха, что и их родители. Результаты Сьюзан Роуз показывают, что между XIX и XX веком, доля детей, имеющих одного или двух глухих родителей, увеличилась на 38% с 0,064 до 0,089. Среди ассортативных браков (АБ) доля некомплементарных браков также выросла на 23% с 0,29 до 0,36. На этих двух масштабных выборках Сьюзан Роуз провела сегрегационный анализ и сделала вывод, что в 49% случаев глухота была спорадической. Среди наследственных форм, 12% - 14% были отнесены к аутосомно-доминантным с неполной пенетрантностью, и 86% - 88% случаев были определены как рецессивные. При этом было сделано допущение, что они обусловлены генами в 10 независимых локусах, вероятно, с одинаковой частотой (Rose, 1975; Rose et al., 1977).

В конце XX века представления о высокой гетерогенности наследственной потери слуха кардинально поменялись. Стало ясно, что наследственная глухота, связанная с локусом DFNB1 (АРГ 1А типа), в котором был картирован ген *GJB2*, является наиболее частой (Kikuchi et al., 1995; Kelsell et al., 1997). Было установлено, что мутации в этом гене являются основной причиной аутосомно-рецессивной несиндромальной врожденной потери слуха во многих популяциях (Gasparini et al. 1997, Kelsell et al., 1997, Zelante et al., 1997, Denoyelle et al., 1997, Estivill et al., 1998; Lench., et al., 1998; Kelley et al., 1998; Morell et al., 1998; Green et al., 1999). Новые молекулярно-генетические данные о том, что до половины всех случаев наследственной

потери слуха обусловлены мутациями одного гена – *GJB2* (Cx26), стали большим открытием (Gasparini et al., 1997; Kelsell et al., 1997; Zelante et al., 1997; Denoyelle et al., 1997; Estivill et al., 1998; Lench., et al., 1998; Kelley et al., 1998; Morell et al., 1998; Green et al., 1999), и в последующем, привели к переосмыслению многих ранее существовавших концепций о крайне высокой гетерогенности данной патологии.

XXI век

Сам факт идентификации одной мажорной формы потери слуха предоставил возможность переосмыслить гипотезу Александра Белла о том, что ассортативные браки между глухими могут способствовать увеличению их числа за счет роста доли некомплементарных браков, в которых потеря слуха у обоих супругов обусловлена одной и той же генетической причиной. Так, в 2000 году Уолтер Нэнс предположил, что во всех некомплементарных браках из наборов данных Эдварда Фэя (Fay, 1898) и Сьюзан Роуз (Rose, 1975; Rose et al., 1977), потеря слуха могла быть обусловлена мутациями гена *GJB2* («коннексиновая глухота»). В таком случае, возможно косвенно оценить вклад этих мутаций по доле некомплементарных браков. Доля таких браков будет пропорциональна четвертой степени частоты соответствующего мутантного аллеля в данной популяции, т.е. $q^2 \times q^2$, где q^2 является долей «коннексиновой глухоты» в популяции. Из данных Роуз следовало, что среди 1299 фертильных АБ некомплементарными были 4,2%, и тогда вклад коннексиновой формы потери слуха в XIX веке был приблизительно равен $q^2 = \sqrt{0,042} = 0,204$ (Nance et al., 2000). Нэнс с соавторами отметили значительное увеличение доли «коннексиновой глухоты» в США между XIX и XX веками при сопоставлении этого показателя – 20,4% с современными, на тот момент, данными – 35,6% (Green et al., 1995).

На основе этого была выдвинута гипотеза о том, что частые ассортативные браки между глухими индивидами, в сочетании с их возросшей приспособленностью (genetic fitness), могли привести к росту встречаемости наследственной потери слуха в США (Nance et al., 2000; Nance, 2003; Nance,

Kearsey, 2004). Уолтер Нэнс и его коллеги предположили, что в предыдущем тысячелетии приспособленность лиц с врожденной глухотой была очень низкой, и что частоты генов глухоты находились в равновесии (Nance et al., 2004). Введение языка жестов в Европе ~300 лет назад (Ruben, 2005) является одним из ключевых событий, которое значительно улучшило социальные и экономические условия глухих, а также их приспособленность. Генетическая приспособленность (genetic fitness) глухих, в работах Nance и соавторов, измеряется относительной фертильностью, которая определяется как соотношение среднего числа детей в выборке глухих и слышащих индивидов. Во многих странах были созданы школы для глухих и слабослышащих, что способствовало выбору партнера на основе владения языком жестов, то есть языковой гомогамии. Возросшая приспособленность глухих индивидов, в свою очередь, может быть интерпретирована как ослабление давления отбора, направленного против глухоты. Также было предположено, что сочетание «ослабленного отбора» и ассортативных браков должно давать преимущество наиболее распространенной форме рецессивной глухоты в популяции (Nance et al., 2000), а также может иметь отношение к ускорению эволюции человека, которую сопровождало приобретение речи (Nance, Kearsey, 2004).

1.5 Компьютерное моделирование распространенности наследственных форм потери слуха при ослаблении давления отбора

Для проверки своей гипотезы, Уолтер Нэнс с соавторами провели компьютерное моделирование, направленное на оценку влияния ассортативных браков и снижения давления отбора по глухоте на распространенность аутосомно-рецессивной глухоты (Nance, Kearsey, 2004). Результаты моделирования продемонстрировали изменение частоты глухоты с момента начала ослабления отбора, как при наличии, так и при отсутствии ассортативных браков (Nance, Kearsey, 2004). Кроме того, известно, что АБ увеличивают фенотипическое проявление аллелей, то они модулируют эффект давления отбора на эти аллели, следовательно, повышенная

приспособленность будет способствовать увеличению числа глухих индивидов (Nance, Kearsey, 2004). При этом, рост встречаемости глухоты сопровождался ростом частоты рецессивного аллеля и значительно ускорился в присутствии ассортативных браков, что может объяснить удвоение встречаемости АРГ 1А типа в США в течение 200 лет (Nance et al., 2004). Также было показано, что эффект ассортативных браков ограничен той формой рецессивной глухоты, которая была наиболее частой в начале (Nance, Kearsey, 2004).

Следующей работой по данной проблеме стал анализ современных данных о 311 браках выпускников университета Галлоде (Gallaudet University) в сопоставлении с данными Фэя (Fay, 1898), который выявил более чем 5-кратное увеличение доли некомплементарных браков: с 4,2 % до 23% (Arnos et al., 2008). Из этих данных можно косвенно оценить увеличение вклада коннексиновой формы потери слуха в этиологию глухоты в США. Доли некомплементарных браков по глухоте, равные 4,2% в XIX веке (Fay, 1898) и 23% в начале XX века (Arnos et al., 2008), приблизительно соответствуют 20,5% и 47,95% вкладу *GJB2* обусловленной потери слуха, соответственно ($\sqrt{0,042} = 0,2049$, $\sqrt{0,23} = 0,4795$). В результате, рост доли «коннексиновой глухоты» за 100-200 лет в США составил 134% (Fay, 1898; Arnos et al., 2008). При этом было убедительно показано, что этот рост связан именно с языковой гомогамией (Arnos et al., 2008).

Позднее были опубликованы актуальные данные по репродукции и брачной структуре у глухих индивидов на основе выборки выпускников университета Галлоде (Blanton et al., 2010). Среднее количество детей у глухих было ниже, чем у их слышащих сибсов, и относительная фертильность составила 0,88 (Blanton et al., 2010). Но она была выше показателей переписи глухого населения США тридцатилетней давности – 0,74 (Shein, Delk, 1974), что свидетельствовало о возросшей приспособленности (fitness) глухих людей и снижении давления отбора по глухоте (Blanton et al., 2010). Доля ассортативных браков составила 0,79, и анализ показателей рождаемости

после стратификации по типам браков показал, что в ассортативных браках рождается больше детей (2,11), чем в браках между глухими и слышащими индивидами (1,85), предполагая влияние множества факторов на фертильность глухих (Blanton et al., 2010). Таким образом, в представленной серии работ (Nance et al., 2000; Nance, Kearsey, 2004; Arnos et al., 2008; Blanton et al., 2010), Nance и соавторы смогли предоставить свидетельства в пользу гипотезы о том, что частые браки между глухими людьми, в сочетании с ослаблением давления отбора, действительно могли привести к росту встречаемости коннексиновой глухоты в США с XIX века.

Другая группа исследователей из университета Галлоде также рассмотрела вопрос влияния ассортативных браков между глухими людьми на распространенность аутосомно-рецессивной глухоты и частоту соответствующих аллелей для перепроверки гипотезы Уолтера Нэнса, основанной на предположении Александра Белла (Braun et al., 2020). Используя данные из работы по моделированию Нэнса и Кирси (Nance, Kearsey, 2004), Дерек Браун с соавторами провели вычислительные эксперименты с применением агентно-ориентированной модели. Они показали, что доля рецессивных гомозигот была на 23% выше в популяции с 90% АБ по глухоте ($q^2 = 0,022\%$), чем в популяции без АБ ($q^2 = 0,017\%$) при моделировании на протяжении 20 поколений (Braun et al., 2020). Было также показано, что рост встречаемости аутосомно-рецессивной глухоты ограничен первыми тремя поколениями, что также соответствовало вычислениям, выполненным согласно теоретическим расчетам Кроу и Фельзенштейна (1968). Дополнительно было проведено моделирование с различными значениями среднего числа детей у глухих, в результате которого было показано, что частота рецессивного аллеля увеличивалась при значении относительной фертильности в 1,5 или выше, при сочетании с АБ (Braun et al., 2020). Выводы, сделанные в работе Брауна и соавторов, в целом, согласуются с выводами коллектива Нэнса (Nance, Kearsey et al., 2004), добавляя некоторые

уточнения в части влияния сниженной репродукции и доли ненаследственных форм потери слуха (Braun et al., 2020).

Однако, необходимо заметить, что модели, предложенные Nance et al., 2004 и Braun et al., 2020, основаны на ретроспективных данных XIX века, и были направлены на подтверждение роли ассортативных браков по глухоте в увеличении встречаемости коннексиновой глухоты, произошедшей с момента появления постоянных сообществ глухих людей более 200 лет назад. В настоящее время отсутствуют модели, позволяющие оценить распространённость наследственных форм потери слуха в будущем, с учетом изменившейся социальной среды и современных тенденций в обществе, направленных на повышение социального равенства по отношению к глухим. Развитие современных медицинских технологий и социальных программ реабилитации глухих приводит к их большей интеграции в общество и, как следствие, отсутствию снижения репродуктивных возможностей. В таких условиях, прогнозы распространенности наследуемых форм глухоты могут быть востребованы с практической точки зрения для планирования объема необходимой медицинской и социальной помощи. В связи с этим, актуальна разработка компьютерных моделей, прогнозирующих динамику наследственной глухоты под действием ослабления или полного отсутствия давления отбора по глухоте с использованием современных данных.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования

Для составления надежных прогнозов динамики распространения наследственных форм глухоты в зависимости от давления отбора была необходима изолированная популяция человека, с моногенной этиологией наследственной потери слуха и описанными факторами, влияющими на её распространенность. Такими факторами являются сравнительная рождаемость глухих и слышащих индивидов и встречаемость различных сочетаний фенотипов у брачных партнеров. На рисунке 2 схематично представлен дизайн исследования, на котором отображены последовательные этапы работы.

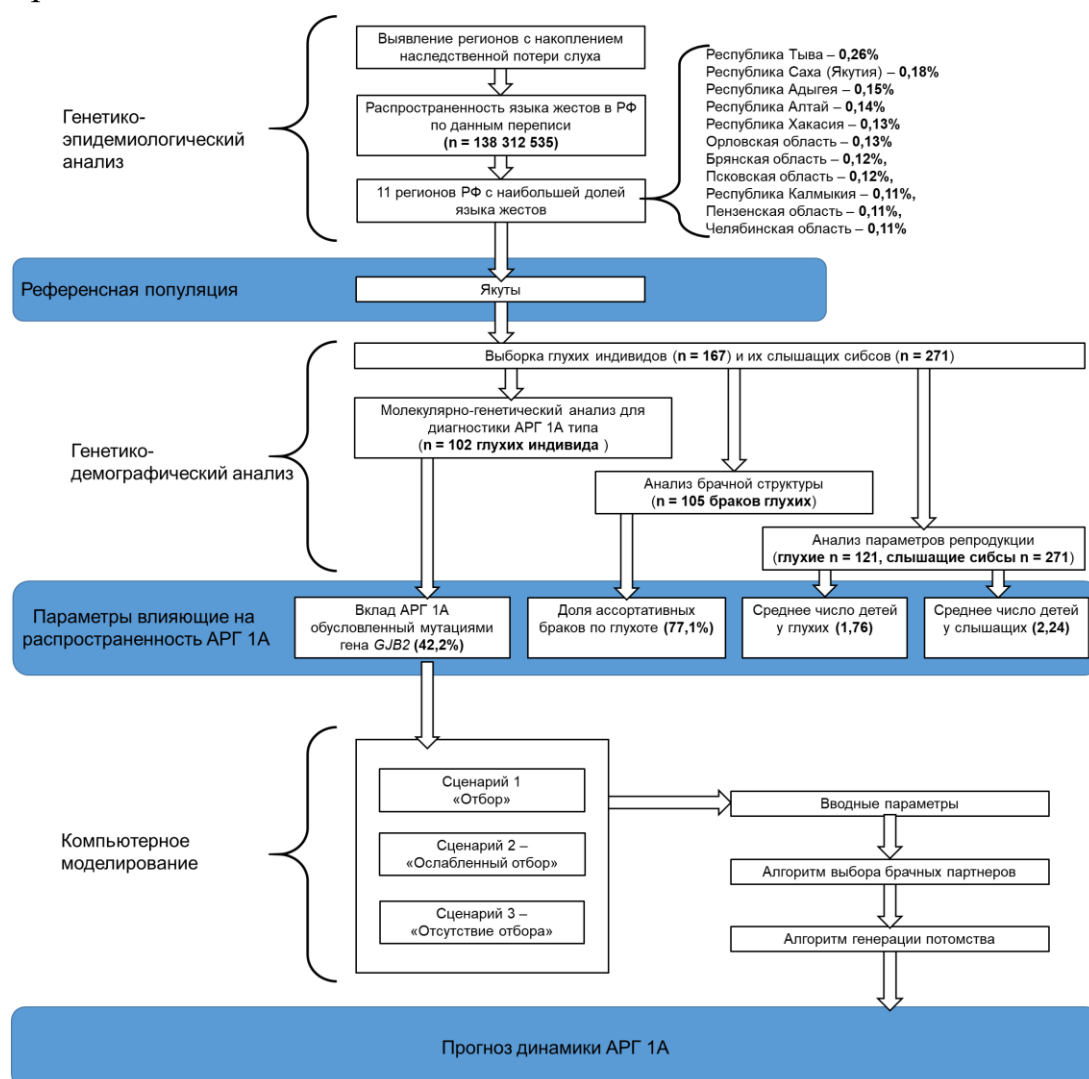


Рисунок 2. Дизайн исследования. Представлены отдельные этапы исследования и объем выборок.

2.2 Генетико-эпидемиологический анализ распространенности языка жестов

Для исследования распространенности языка жестов в России использовались материалы Всероссийской переписи населения Российской Федерации (РФ) 2010 года (Перепись, 2010). Перепись проводилась Федеральной службой государственной статистики (Росстат) во всех регионах России. Согласно административно-территориальному делению Российской Федерации, в ней насчитывается 85 субъектов. Данные о количестве людей, указавших владение жестовым языком, были извлечены из отдельных отчетов региональных отделений Росстата и общего итогового отчета (Том 4. Национальный состав и владение языками, гражданство; Публикационная Таблица 5. Владение языками населением Российской Федерации) (Перепись, 2010).

Данные в этих таблицах были сформированы на основе ответов на вопросы в переписных листах: «9.1 Владеете ли вы русским языком?», где респонденты выбирают «да» или «нет», ставя галочку в соответствующем поле, и «9.2 Какими другими языками вы владеете?», где респонденты могли указать до трех языков, а также поставить галочку в графе «язык жестов». Мы рассчитали 95% доверительный интервал (ДИ), чтобы определить, существенно ли отличаются значения, используя функцию BETAINV в таблице Microsoft Excel, составленной М. Метспалу (Эстонский Биоцентр). Кроме того, мы рассчитали медиану, верхний и нижний квартили для общего диапазона значений.

Согласно общему итоговому отчету о результатах переписи 2010 года, на вопрос о владении языками ответили 138312535 человек, из них 120528 указали владение языком жестов. Из не иностранных языков, 18591655 человек указали, что кроме русского, владеют родным языком. Всего в России люди указали владение 172 языками, часть из которых являются диалектами (Перепись, 2010). Пятьдесят два из них были определены нами как

иностранные, такие как английский, французский, немецкий, испанский, японский, китайский и другие. После их исключения, были выделены 119 языков, которые являются родными для коренных (аборигенных) жителей, включая русский язык (Приложение А). Среди них жестовый язык занимает 32-е место по числу носителей (120528 – 0,0871% от общего количества респондентов) (Рисунок 3).

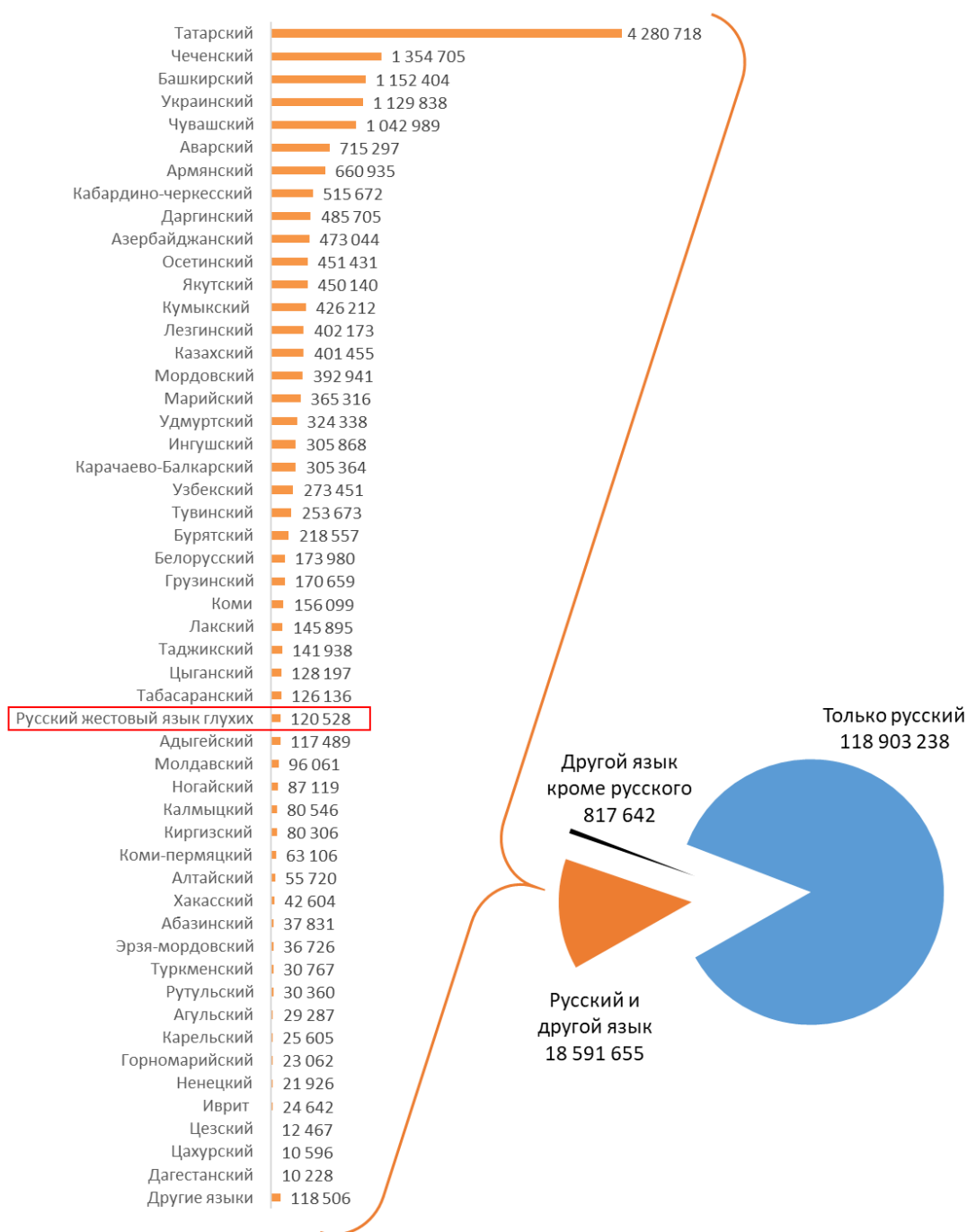


Рисунок 3. Распространенность языков в России согласно количеству респондентов (Перепись, 2010).

Сведения о численности людей, ответивших на этот вопрос в различных регионах России, были извлечены из отдельных отчетов региональных отделений Росстата. Так, данные о количестве людей, указавших владение жестовым языком, были доступны в 73 регионах из 85. Общее число респондентов в этих регионах составило 122527891 человек, из которых 107064 (0,087%) владели языком жестов, что меньше на 13464 человека, чем в общем итоговом отчете. В общем итоговом отчете указаны 120528 носителей жестового языка среди 138312535 респондентов, что составляет те же 0,087%. Таким образом, можно предположить, что 13464 человека, владеющих жестовым языком, распределены по субъектам Российской Федерации с недоступными данными. Для классификации полученных данных мы разделили диапазон значений количества людей, владеющих жестовым языком, на три группы по нижнему и верхнему квартилям. Значения достоверно ниже 25-го перцентиля (нижний квартиль) считались «низкими»; значения с доверительными интервалами между нижним и верхним квартилями считались «средними»; а значения, значительно превышающие 75-й перцентиль (верхний квартиль), считались «высокими».

2.3 Анализируемые выборки

У глухих людей, состоящих в Якутском отделении Всероссийского общества глухих (г. Якутск), с помощью сурдопереводчиков было проведено специализированное анкетирование, направленное на выяснение брачного статуса, состояния слуха брачного партнера, числа детей как у самих респондентов, так и у их родных братьев и сестёр (далее – сибсов). Потеря слуха у подавляющего большинства респондентов была врожденная или возникла в доречевом периоде, 92% (112 из 121 сообщивших) обучалось в школе для глухих или слабослышащих, все опрошенные владели жестовым языком. В результате анкетирования были сформированы выборки, состоящие из пробандов с нарушениями слуха и их сибсов с нормальным слухом (контрольная выборка). Выборка глухих индивидуумов состояла из 167 человек (83 женщины и 84 мужчины) в возрасте от 35 до 67 лет (средний возраст $46,7 \pm 7,9$ лет). Возрастная граница в 35 лет, выбранная по аналогии с работой (Blanton et al., 2010), приближена к возрасту завершения репродуктивного периода. Этнический состав выборки глухих: якуты – 76 человек (45,5%), русские – 20 человек (12%) и остальные (индивидуумы смешанной этнической принадлежности, а также единичные представители других национальностей) – 71 человек (42,5%). В контрольную выборку был включён 271 человек (122 женщины и 149 мужчин) старше 35 лет. Этнический состав контрольной группы: якуты - 177 человек (65,3%), русские - 26 человек (9,6%), остальные - 68 человек (25,1%).

2.4 Молекулярно-генетический анализ

Выделение геномной ДНК

Для выделения геномной ДНК исследуемых был осуществлен забор венозной крови из локтевой вены в одноразовые пластиковые пробирки с антикоагулянтом (0,5 М ЭДТА, в соотношении 1:10) или в вакуумные пробирки (вакутейнеры) с информированного согласия на обследование (у

детей - после информированного согласия родителей или опекунов). Геномная ДНК выделена методом фенол-хлороформной экстракции (Mathew, 1984).

Количественный и качественный анализ ДНК

Количественное и качественное определение образцов ДНК, выделенных фенол-хлороформным методом, было проведено с помощью спектрофотометра NanoDrop 1000 (Thermo Scientific, США). Оценку чистоты образцов ДНК, свободных от РНК, измеряли по оптической плотности раствора при длинах волн 260 нм и 280 нм [OD_{260}/OD_{280}]. Для чистых проб ДНК соотношение $A_{260}/280$ равнялось значению 1,8 - 2,0.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР-анализ)

Амплификацию всех исследуемых фрагментов ДНК проводили методом ПЦР на программируемом термоциклере T100 (Bio-Rad, США). Разделение продуктов ПЦР проводили в электрофорезных камерах в агарозном и полиакриламидном гелях, в различных концентрациях. Состав реакционной смеси: 0,8 мкл геномной ДНК, соответствующее количество каждого олигонуклеотида, 125 мкМ дезоксинуклеозидтрифосфатов, 12,5 мкл 1× (однократного) буфера для ПЦР следующего состава: 67 mM Tris- HCl, pH 8,8, 6,7 mM MgCl₂, 16,6 mM (NH₄)₂SO₄, 0,01% Tween-20. К полученной смеси добавляли 5 единиц термофильной ДНК-полимеразы. Условия амплификации приведены в таблице 1.

Таблица 1. Условия ПЦР

Этап	Фрагмент			
	Экзон 1	Экзон 2	del(<i>GJB6-D13S1830</i>)	del(<i>GJB6-D13S1854</i>)
Начальная денатурация	94°C – 5'	94°C – 5'	94°C – 5'	94°C – 5'
Денатурация	94°C – 45''	94°C – 45''	94°C – 45''	94°C – 45''
Отжиг праймеров	64°C – 45''	68°C – 45''	64°C – 45''	68°C – 45''
Элонгация	72°C – 45''	72°C – 45''	72°C – 45''	72°C – 45''
Количество циклов	28	29	28	29

Поиск мутаций

Амплификацию фрагментов гена *GJB2*, включающих экзон 1 и экзон 2 гена *GJB2* с фланкирующими областями, проводили с помощью ПЦР с использованием олигонуклеотидных праймеров, представленных в таблице 2. Анализ продуктов ПЦР проводили электрофорезом (использовали горизонтальные электрофорезные камеры 15 x 15 см) в 4%-ном 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 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). Секвенирование фрагментов гена *GJB2* проводили на автоматическом генном анализаторе ABI Prism 3130XL (Applied Biosystems, США). Для анализа секвенограмм использовали программы Sequence analysis v.5.4 и Chromas v.2.0. Поиск нуклеотидных изменений в последовательности гена *GJB2* проводили, сравнивая полученные секвенограммы исследуемых фрагментов ДНК с референсными последовательностями гена *GJB2* chr13(GRCh38.p13): NC_000013.11.

Скрининг делеций **del(*GJB6-D13S1830*)** и **del(*GJB6-D13S1854*)**

Скрининг протяженных делеций 309 kb и 232 kb - **del(*GJB6-D13S1830*)** и **del(*GJB6-D13S1854*)** был выполнен с использованием двух последовательных ПЦР, охватывающих район делеций, с помощью олигонуклеотидных праймеров позволяющих выявлять breakpoints-junction фрагменты длиной 460 пн и 564 пн, соответственно (Таблица 2).

Таблица 2. Последовательность олигонуклеотидных праймеров, использованных для ПЦР-амплификации фрагментов гена *GJB2* и протяженных делеций захватывающих область гена *GJB6*.

Фрагмент	Последовательность олигонуклеотидных праймеров (5' - 3')	Размер фрагмента (пн)	Ссылка
<i>GJB2</i> Экзон 1	F-CCGGGAAGCTCTGAGGAC R-GCAACCGCTCTGGGTCTC	363	Sirmaci et al., 2006
<i>GJB2</i> Экзон 2	F-TCTTTTCCAGAGCAAACCGC R-TCTAACAACCTGGGCAATGC	733	Kelsell et al., 1997; Kelley et al., 1998
del(<i>GJB6</i> - D13S1830)	GJB6 - 1R-TTTAGGGGCATGATTGGGGTGATTT BKR - 1-CACCATGCGTAGCCTTAACCATTTT	460	del Castillo et al., 2005
del(<i>GJB6</i> - D13S1854)	DelBK1-TCATAGTGAAGAACTCGATGCTGTTT DelBK2-CAGCGGCTACCCTAGTTGTGGT	564	

2.5 Расчет репродуктивных параметров и анализ брачной структуры

Информация о количестве детей была доступна для 121 глухого и для 271 индивидуума из контрольной выборки (нормально слышащие сибсы). Относительная плодовитость (relative fertility) выборки глухих индивидуумов, по аналогии с работами (Blanton et al., 2010; Tekin et al., 2010), определялась отношением среднего числа детей в группе глухих индивидуумов к этому показателю в контрольной группе (слышащие сибсы глухих индивидуумов), независимо от наличия или отсутствия у индивидуумов брачного партнера и/или детей на момент исследования в той и другой группе. Средние значения во всех группах сравнения примерно были равны моде и медиане, что свидетельствует об их нормальном распределении. Достоверность различий среднего числа детей между выборками глухих индивидуумов и их слышащих сибсов оценивалась парным t-критерием для независимых выборок с помощью «STATISTICA v. 13.3.0» (StatSoft Inc, США). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Для анализа структуры браков глухих людей информация была доступна для 105 браков (учитывались также повторные браки). Индивидуумы считались состоящими в браке при наличии зарегистрированного брака и/или при наличии общих детей. Ассортативным браком (АБ) считался брак, в котором

оба брачных партнёра были глухие. Некомплементарным считали АБ в котором все дети были глухими, а комплементарным - в котором хотя бы один ребенок был слышащим.

2.6 Разработка компьютерной модели

Для оценки распространенности врожденной аутосомно-рецессивной потери слуха в условиях ослабления или отсутствия давления отбора на глухоту мы разработали агентную модель, имитирующую динамику популяции. Нами был использован язык программирования C++ и среда разработки Microsoft Visual Studio 2019. Ключевым элементом модели является децентрализованный агент, который представляет собой индивида с заданным алгоритмом поведения, зависящим от его фенотипа и «факторов окружающей среды». Средой для отдельного агента является популяция, состоящая из других агентов. Агенты не имеют возраста и «живут» только одно поколение (1 поколение = 20 лет). Поколения в модели не пересекаются. В каждом поколении (цикле) основной алгоритм запускает процессы подбора брачных партнеров для агентов на основе фенотипа (глухой / слышащий, знание языка жестов) и рождения детей в зависимости от генотипов родителей (Рисунок 4).

Для пакетной работы программы и статистической обработки выходных данных мы разработали служебный скрипт, который управляет количеством запусков программы, задает начальные параметры модели, выполняет статистические расчеты и формирует графики согласно данным, выдаваемыми моделью. Скрипт написан на языке программирования Python с использованием библиотек pandas и matplotlib.

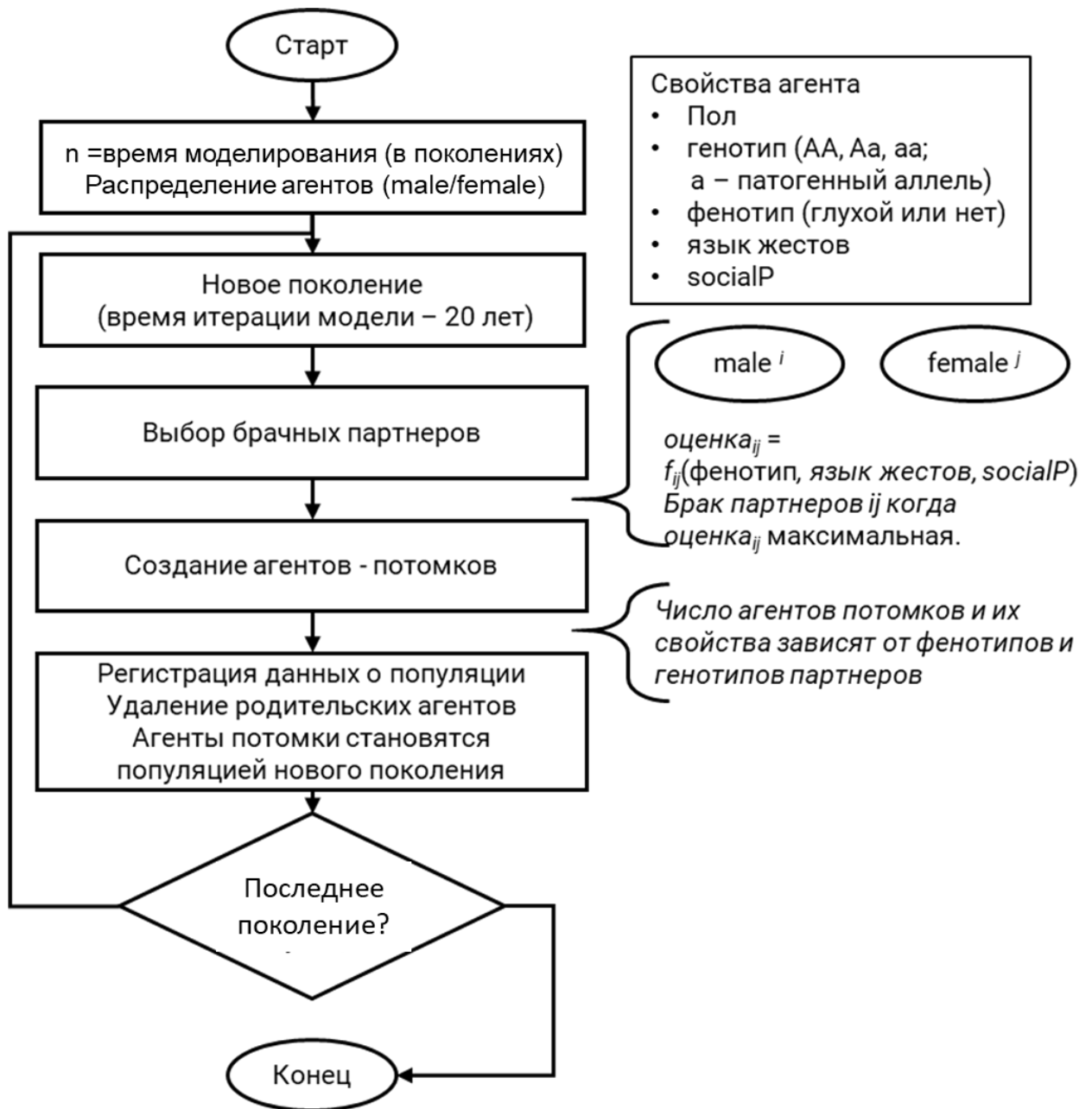


Рисунок 4. Блок-схема основного цикла программы. На начальном этапе создается популяция агентов (индивидов) в соответствии с заданными пользователем параметрами. Популяция следующего поколения состоит из потомков агентов предыдущего поколения.

2.6.1 Алгоритм программы

Инициализация

На первой же итерации происходит генерация начальной популяции. Создаются массивы “men” и “women”, которые заполняются агентами согласно заданному количеству мужчин и женщин (параметры `INIT_POP_SIZE_M` и `INIT_POP_SIZE_W`). Здесь, при генерации каждого агента, происходит определение генотипа с использованием параметров `alleleFather` и `alleleMother`, которые могут принимать значения 0 или 1, где 1 – рецессивный мутантный аллель (аллель глухоты), а 0 – доминантный нормальный аллель. Первый аллель (`alleleFather`), в свою очередь, определяется следующим образом: если случайное число из равномерного распределения от 0 до 1 меньше заданного нами значения `DEAF_ALLELE_RATIO`, то значение параметра `alleleFather` будет 1. Значение второго параметра (`alleleMother`) будет равно 1, если справедливо условие, что `alleleFather = 1` и случайно выпавшее из равномерного распределения от 0 до 1 число меньше или равно заданному нами значению `DEAF_HOMOZYGOTES`. В противном случае `alleleMother` будет 0. Перечень параметров агента и параметры модели, устанавливаемые пользователем, приведены в таблицах 3 и 4, соответственно.

Для определения фенотипа по глухоте нового агента определяется сумма значений параметров `alleleFather` и `alleleMother` и если она больше 1, то мы считаем, что агент глухой (параметру `isDeaf` присваивается значение `true`), в противном случае агент считается слышащим (параметру `isDeaf` присваивается значение `false`). Затем определяется, будет ли у агента приобретенная (ненаследственная) глухота аналогично заданию предыдущих параметров - если случайное число из равномерного распределения, меньше заданного нами значения параметра `SPONTANEOUS_DEAF`, то агент будет глухим, независимо от генотипа.

Таблица 3. Набор параметров агента в модели.

	Параметр	Диапазон значений	Описание
1	mGenome	{0, 1} (1 – рецессивный аллель, 0 -доминантный)	Аллель, унаследованный от матери
2	fGenome	{0, 1} (1 – рецессивный аллель, 0 -доминантный)	Аллель, унаследованный от отца
3	isDeaf	true/false	Наличие глухоты у агента (true=глухой)
4	knowsSignLanguage	true/false	Владение жестовым языком
5	socialPosition	$0 \leq x \leq 1, x \in \mathbb{R}$	Нижний порог суммы значений параметров при выборе партнера
6	fatherID		Идентификатор отца агента
7	motherID		Идентификатор матери агента

Таблица 4. Параметры модели, устанавливаемые пользователем.

	Параметр	Диапазон значений	Описание
1	MAX_GENERATIONS	$1 \leq x \leq \infty, x \in \mathbb{N}$	Количество итераций
2	INIT_POP_SIZE_M	$1 \leq x \leq \infty, x \in \mathbb{N}$	Начальный размер популяции мужчин
3	INIT_POP_SIZE_W	$1 \leq x \leq \infty, x \in \mathbb{N}$	Начальный размер популяции женщин
4	SPONTANEOUS_DEAF	$0 \leq x \leq 1, x \in \mathbb{R}$	Доля агентов со спонтанной глухотой по негенетическим причинам.
5	DEAF_ALLELE_RATIO	$0 \leq x \leq 1, x \in \mathbb{R}$	Доля мутантного аллеля в начальной популяции
6	DEAF_HOMOZYGOTES	$0 \leq x \leq 1, x \in \mathbb{R}$	Доля глухих в начальной популяции
7	BIRTH_RATE_H	$0 \leq x \leq \infty, x \in \mathbb{N}_0$	Среднее число детей у слышащего агента
8	BIRTH_RATE_D	$0 \leq x \leq \infty, x \in \mathbb{N}_0$	Среднее число детей у глухого агента
9	BETA_A, BETA_B	$x > 0$	Границы интервала бета-распределения
10	SOCIAL_MEAN_H	$0 \leq x \leq 1, x \in \mathbb{R}$	Нижний порог суммы значений параметров при выборе партнера для <i>слышащего</i> агента
11	SOCIAL_VAR_H	$0 \leq x \leq 1, x \in \mathbb{R}$	Среднеквадратичное отклонение нормального распределения для расчета SOCIAL_MEAN_H конкретного <i>слышащего</i> агента
12	SOCIAL_MEAN_D	$0 \leq x \leq 1, x \in \mathbb{R}$	Нижний порог суммы значений параметров при выборе партнера для <i>глухого</i> агента
13	SOCIAL_VAR_D	$0 \leq x \leq 1, x \in \mathbb{R}$	Среднеквадратичное отклонение нормального распределения для расчета SOCIAL_MEAN_D конкретного <i>глухого</i> агента
14	WEIGHT_PHENO_H	$0 \leq x \leq 1, x \in \mathbb{R}$	Значимость для <i>слышащего</i> агента совпадения по фенотипу с потенциальным партнером
15	WEIGHT_SIGN_H	$0 \leq x \leq 1, x \in \mathbb{R}$	Значимость для <i>слышащего</i> агента наличия жестового языка у потенциального партнера
16	WEIGHT_PHENO_D	$0 \leq x \leq 1, x \in \mathbb{R}$	Значимость для <i>глухого</i> агента совпадения по фенотипу с потенциальным партнером
17	WEIGHT_SIGN_D	$0 \leq x \leq 1, x \in \mathbb{R}$	Значимость для <i>глухого</i> агента наличия жестового языка у потенциального партнера

Далее определяем значение параметра `socialPosition` агента, которое является минимально необходимой суммой значений оцениваемых параметров партнера для возможности вступления в брак. Значение параметра `socialPosition` задается как случайное значение из нормального распределения со средним значением равному параметру `SOCIAL_MEAN_D` и стандартным отклонением равному `SOCIAL_VAR_D` в случае, если агент глухой. Если агент слышащий, то среднее и стандартное отклонение равны `SOCIAL_MEAN_H` и `SOCIAL_VAR_H`, соответственно. Будет ли агент владеть жестовым языком – определяется случайным значением из равномерного распределения, если оно будет меньше 0,5.

После создания популяции запускается основной процесс – формирование пар и рождение детей. Для моделирования процесса вступления агентов в брак формируется матрица, первая строка которой соответствуют агентам мужского пола, а первый столбец агентам женского пола (Рисунок 5).

										
	1,4	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	0
	1,2	1,4	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,4
	1,2	1,2	1,4	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	0
	1,2	1,2	1,2	1,4	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	0
	1,2	1,2	1,2	1,2	1,4	1,2	1,2	1,2	1,2	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,2
	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,4	1,2	1,2	1,2	0

Рисунок 5. Схема взаимного оценивания агентов в модели при наличии сообщества глухих. Выделение зеленым шрифтом – брак, зеленые клетки – потенциальный брак, белые клетки – брак не возможен.

В каждой ячейке этой матрицы записана так называемая «оценка» S , которая выставляется каждой потенциальной паре согласно алгоритму взаимного оценивания партнеров. Далее построчно для каждого агента мужского пола выбирается агент женского пола с наивысшей «оценкой», создается пара, генерируется потомство, после чего выбранный агент женского пола становится недоступным для других кандидатов.

Алгоритм взаимного оценивания партнеров для вступления в брак

На первом шаге происходит проверка, не являются ли кандидаты братом и сестрой. Для этого сравниваются значения параметров `fatherID` и `motherID` каждого кандидата соответственно и в случае совпадения хотя бы по одному из них, расчет взаимной оценки не производится и создание такой пары становится невозможным. Если кандидаты не являются братом и сестрой, то далее начинается расчет оценки S согласно следующим правилам (Уравнение 1):

1. Если кандидаты совпадают по фенотипу (оба слышащие или оба глухие), то:
 - 1.1. В случае, если оба кандидата слышащие, к оценке S добавляются значения параметров `WEIGHT_PHENO_H` обоих кандидатов (т.е. $2 * \text{WEIGHT_PHENO_H}$).
 - 1.2. В случае, если оба кандидата глухие, к оценке S добавляется значение $2 * \text{WEIGHT_PHENO_D}$. Также в сумму S добавляется значение `WEIGHT_SIGN_D`, если один из кандидатов знает жестовый язык, и $2 * \text{WEIGHT_SIGN_D}$, если оба кандидата знают жестовый язык.
2. Если кандидаты различаются по фенотипу (один глухой, другой слышащий), то к оценке S добавится только сумма (`WEIGHT_SIGN_H + WEIGHT_SIGN_D`) в случае, если оба кандидата знают жестовый язык.

$$S_{ij}(\text{мужчина}_i, \text{женщина}_j) = \begin{cases} 2 \times \text{weight_Pheno_H}, & \text{если } \text{мужчина}_i.\text{фенотип} = \text{женщина}_j.\text{фенотип} = \text{ложь} \\ 2 \times \text{weight_Pheno_D}, & \text{если } \text{мужчина}_i.\text{фенотип} = \text{женщина}_j.\text{фенотип} = \text{истина} \\ 2 \times (\text{weight_Pheno_D} + \text{weight_Sign_D}), & \text{если } \text{мужчина}_i.\text{фенотип} = \text{женщина}_j.\text{фенотип} = \text{истина} \text{ и язык жестов} = \text{истина} \\ \text{weight}_{\text{phenoD}} + \text{weight}_{\text{signD}}, & \text{if (если } \text{мужчина}_i.\text{фенотип} \neq \text{женщина}_j.\text{фенотип) и у обоих язык жестов} = \text{истина} \\ 0, & \text{в других случаях} \end{cases}$$

(1)

После того, как оценка S рассчитана, мы сравниваем ее с суммой значений socialPosition , полученной от каждого кандидата (Уравнение 2). И если оценка S превышает сумму порогов socialPosition , то данной паре кандидатов в соответствующую ячейку матрицы записывается значение S .

$$M_{ij} = \begin{cases} S(\text{мужчина}_i, \text{женщина}_j), & \text{если } S(\text{мужчина}_i, \text{женщина}_j) > \max(\min(\text{мужчина}_i.\text{socialP}, \text{женщина}_j.\text{socialP})) \\ 0, & \text{в других случаях} \end{cases}$$

(2)

Начиная со 2-ой итерации, новая популяция состоит исключительно из потомков от предыдущей итерации. Все параметры агента, описанные выше, определяются иным способом, описанным в разделе – «алгоритм генерации потомства».

Алгоритм генерации потомства

Если брак между кандидатами состоялся, то начинается процесс генерации потомства. Сначала определяется тип пары на основании фенотипов партнеров (DD, DH или HH, где D - глухой, H - слышащий). Для пар типа HH в дальнейших расчетах используется значение параметра BIRTH_RATE_H , для пар типа DD и DH используется значение параметра BIRTH_RATE_D . Далее определяется число детей в текущей паре с помощью бета-распределения с параметрами BETA_A , BETA_B , значение которого корректируется согласно параметрам BIRTH_RATE_D или BIRTH_RATE_H в зависимости от типа брака. На основании сгенерированного числа потомков

создается соответствующее число новых агентов, которые равновероятно могут быть представителями мужского или женского пола.

Генотип нового агента формируется на основании генотипов отца и матери и хранится в параметрах `mGenome` (аллель, унаследованный от матери) и `fGenome` (аллель, унаследованный от отца). Агент будет глухим по генетическим причинам только в случае, если оба аллеля в генотипе являются рецессивными, в это случае параметр `isDeaf` будет иметь значение `true`. Будет ли глухота агента приобретенной определяется аналогичным образом, как описывалось выше в случае формирования начальной популяции. Параметр `knowsSignLanguage` (знание жестового языка) определяется на основании семейной ситуации - если в семье хоть один глухой родитель владеет жестовым языком, то все дети автоматически будут им владеть. Параметр `socialPosition` определяется как среднее арифметическое параметров `socialPosition` родителей с поправкой на некоторую нормально распределенную величину. В результате работы программа формирует таблицу со значениями интересующих параметров по поколениям.

Моделирование

Мы провели численные эксперименты с тремя различными наборами комбинаций начальных параметров популяции модели (Таблица 5). В первом сценарии агенты (индивиды) не знали языка жестов и не существовало сообщества глухих (параметры `sign_lang_d = 0`; `deaf_community_model = 0`). Во втором сценарии глухие люди использовали язык жестов и образовали сообщество (`sign_lang_d = 1`; `deaf_community_model = 1`). В третьем сценарии все агенты были фенотипически слышащими независимо от их генотипа (`sign_lang_d = 1`; `sign_lang_h = 1`; `deaf_community_model = 0`), представляя популяцию с полностью случайным выбором партнера. Параметры для каждого сценария представлены в таблице 5. Для получения достоверных статистических данных моделирование каждого сценария проводилось 1000 раз. Статистическая обработка проводилась путем вычисления 99%

доверительных интервалов для каждого набора значений ($n = 1000$) переменных, полученных программой.

Таблица 5. Значения переменных для различных сценариев моделирования.

№	Параметр	Значения по сценариям				
		Сценарий 1 «Отбор»	Сценарий 2 «Ослабленный отбор»	Сценарий 3 «Отсутствии отбора»	Верификация по данным США	Верификация по данным Якутии
1	generations	21	21	21	20;	7
2	init_pop men	100000	100000	100000	100000;	115000
3	init_pop women	100000	100000	100000	100000;	115000
4	candidate_pairs_mean	150	150	150	50;	50
5	candidate_pairs_var	0	0	0	15;	15
6	beta ad	300.0f	300.0f	300.0f	100.0f;	100.0f
7	beta bd	700.0f	700.0f	700.0f	100.0f;	100.0f
8	spontaneous deaf	0.0025f	0.0025f	0.0025f	0.00f;	0.00f
9	deaf_homozygotes	0.0025f	0.0025f	0.0025f	0.0002f;	0.00f
10	hear_homozygotes	0.8975f	0.8975f	0.8975f	0.9715f;	1.0f
11	birth_rate hearing	2.24f	2.24f	2.24f	2.24f;	2.24
12	birth_rate deaf	1.76f	1.76f	2.24f	2.016f;	2.1
13	birth_rate mixed	1.7f	1.7f	2.24f	2.128f;	2.1
14	beta a	2.0f	2.0f	2.0f	2.0f;	2.0f
15	beta b	5.0f	5.0f	5.0f	5.0f;	5.0f
16	social_mean h	0.3f	0.3f	0.3f	0.55f;	0.55f
17	social_mean d	0.3f	0.3f	0.3f	0.55f;	0.55f
18	social_var h	0.0f	0.0f	0.0f	0.0f;	0.0f
19	social_var d	0.0f	0.0f	0.0f	0.0f;	0.0f
20	weight_phenotype_hearing	0.4f	0.4f	0.4f	0.6f;	0.6f
21	weight_phenotype_deaf	0.0f	0.6f	0.0f	0.3f;	0.3f
22	weight_sign h	0.0f	0.4f	0.4f	0.6f;	0.6f
23	weight_sign d	0.0f	0.4f	0.4f	0.3f;	0.3f
24	sign_lang d	0.0f	1.0f	1.0f	1.0f;	0.0f
25	sign_lang h	0.0f	0.0f	1.0f	0.0f;	0.0f
26	deaf_community_model	0	1	0	1;	0

2.6.2. Валидация и верификация модели

Для валидации разработанной модели мы провели численные эксперименты по воспроизведению динамики численности популяции якутов по архивным данным и данным современной переписи без учета частоты патогенных аллелей и характеристик брачных союзов. По данным переписи населения в 1897 году число якутов составляло 227384 человека, а в 2010 году

- 466492 человек. Среднее число детей у пары агентов в модели было 2,24, что соответствовало среднему от значений числа детей, доживших до репродуктивного возраста в 1897 году (2,18 на женщину) и в 2010 году (2,31 на женщину), согласно архивным данным переписей населения. После присвоения этих значений (Таблица 5) через 100 лет (пять поколений) прирост населения в модели был сопоставим с данными переписи за тот же период (Рисунок 6). Тенденция увеличения численности населения в результате моделирования (черная пунктирная линия) сопоставима с фактическим ростом численности населения Якутии по данным переписей (серая сплошная линия) (Рисунок 6.A).

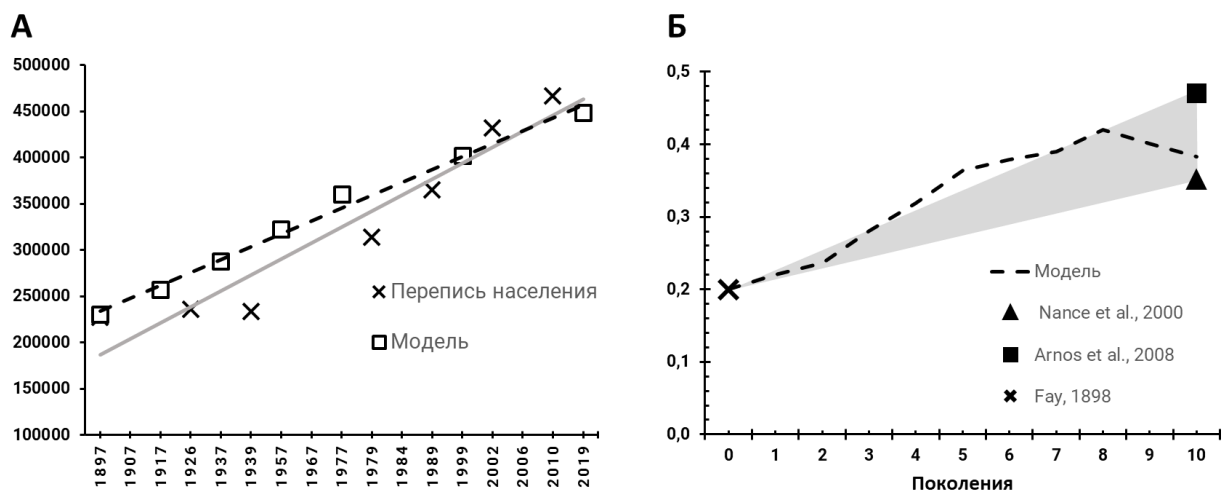


Рисунок 6. Валидация и верификация модели **А**. Сравнение результатов моделирования с архивными данными в Якутии. Показано соответствие трендов изменения численности популяции в модели и в переписях населения Якутии с конца XIX века. **Б**. Сопоставление результатов моделирования с историческими данными в США. Увеличение доли рецессивных мутантных гомозигот в модели (пунктирная линия) было сопоставимо с опубликованными данными по изменению распространенности АРГ 1А в США с XIX по XX вв.

Мы провели дополнительные вычислительные эксперименты для верификации данных, полученных при моделировании. Правильная реализация механизма ассортативных браков на основе языковой гомогамии (язык жестов) в нашей модели была подтверждена воспроизведением результатов предыдущего исследования по анализу влияния языковой

гомогамии на распространённость аутосомно-рецессивной наследственной глухоты (DFNB1) в США (Nance, Kearsey, 2004; Arnos et al., 2008) (Рисунок 6.Б).

Для того чтобы учесть современное состояние глухого населения США, моделирование было проведено с учетом данных общенациональной выборки родословных глухих браков, заключенных за период между 1803 и 1894 годами (Nance, Kearsey, 2004; Arnos et al., 2008; Fay, 1898). Расчетная доля людей с аутосомно-рецессивной потерей слуха среди глухих в США составила 0,35 (Nance, Kearsey, 2004) и 0,47 (Arnos et al., 2008), что в 1,5–2,4 раза выше, чем в XIX веке (0,2) (Fay, 1898). Параметры модели были установлены в соответствии с заявленными характеристиками (Nance, Kearsey, 2004; Arnos et al., 2008; Fay, 1898), а исходная встречаемость гомозигот по мутациям гена *GJB2* была установлена на уровне 0,2% (Таблица 5).

Таблица 6. Результаты моделирования сценария для верификации по данным США.

Годы	Размер популяции (0,99 ДИ)	Глухие индивиды (0,99 ДИ)	Доля рецессивного мутантного аллеля (0,99 ДИ)	Доля гомозигот по рецессивному мутантному аллелю (0,99 ДИ)
0	200000,0 (±0,00)	40 (±0,00)	0,0144 (±0,00)	0,000200 (±0,00)
20	209643,4 (±0,37)	82,207 (±0,00)	0,0143 (±0,00)	0,000221 (±0,00)
40	219954,7 (±37,22)	52,134 (±0,62)	0,014 (±0,00)	0,000236 (±0,00)
60	230566,2 (±30,93)	65,677 (±1,08)	0,0138 (±0,00)	0,000281 (±0,00)
80	241112,9 (±44,78)	76,19 (±0,37)	0,0137 (±0,00)	0,000319 (±0,00)
100	252775,2 (±32,35)	88,931 (±0,22)	0,0136 (±0,00)	0,000364 (±0,00)
120	264626,0 (±62,97)	98,005 (±1,21)	0,0134 (±0,00)	0,000379 (±0,00)
140	276145,8 (±43,97)	112,332 (±1,18)	0,0133 (±0,00)	0,000390 (±0,00)
160	289561,1 (±10,13)	121,13 (±2,08)	0,0131 (±0,00)	0,000420 (±0,00)
180	303148,4 (±21,35)	117,908 (±0,25)	0,0129 (±0,00)	0,000401 (±0,00)
200	316880,6 (±58,76)	120,677 (±2,98)	0,0128 (±0,00)	0,000383 (±0,00)

Исходя из полученных нами данных, доля ассортативных браков среди глухих составляет 76%; уровень брачности и репродуктивных возможностей слышащих и глухих людей в модели были равны: в среднем на брак приходилось 2,1 ребенка; предполагалось, что глухие люди знают язык

жестов; время моделирования было установлено на 10 поколений (200 лет) и выполнялось 1000 раз; и были рассчитаны 95% доверительные интервалы. Моделирование с использованием этих параметров показало, что доля глухих гомозигот по мутациям гена *GJB2* увеличилась в 1,9 раза (с 0,2% до 0,38%) за 200 лет, что соответствует увеличению в 1,5–2,4 раза, зарегистрированному в США (Таблица 6, Рисунок 6.Б). Смоделированная таким образом динамика встречаемости индивидов, гомозиготных по мутантному аллелю, соответствовала опубликованным данным (Nance, Kearsney, 2004; Arnos et al., 2008).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Генетико-эпидемиологический анализ распространенности языка жестов в качестве косвенного показателя встречаемости врожденной потери слуха для определения референсной популяции

На первом этапе работы была выявлена доля и распределение языка жестов в России на основе анализа данных Всероссийской переписи населения (Перепись, 2010). Язык жестов – практически единственный способ коммуникации и общения глухих, особенно обучавшихся в специальных школах-интернатах (Пенин, Красильникова, 2018). У людей с поздней потерей слуха, как правило, есть сформированная “слышащая” социальная среда и поэтому жестовый язык ими изучается и используется значительно реже. Мы полагаем, что жестовым языком пользуются преимущественно люди с врожденной или ранней инвалидизирующей потерей слуха, а также некоторое количество их родственников и людей, которые используют жестовый язык в профессиональной деятельности, таких как сурдопереводчики, социальные и медицинские работники. В то же время известно, что генетическими причинами обусловлены почти половина случаев потери слуха (Morton, Nance, 2006). Таким образом, относительно высокая встречаемость жестового языка в отдельных регионах может являться индикатором вероятного накопления генетического груза, связанного с наследственными формами потери слуха.

Количество людей, владеющих жестовым языком, в России составило 120528 (0,087%) из 138312535 респондентов (приложение А). Количество людей, владеющих жестовым языком, варьировало от 29 на Чукотке до 9342 в Москве, со средним числом 1466,63 на регион. Абсолютное число владеющих жестовым языком, в целом, согласуется с численностью населения в соответствующих регионах (Рисунок 7). Количество знающих жестовый язык в регионах с наиболее многочисленным населением было ожидаемо высоким. Например, в Москве из 11133239 респондентов 9342 знали жестовый язык, что составляет 0,084%, что близко к общей доле таковых по всей России – 0,087%. Аналогичным образом, в других регионах с населением более чем 3000000

респондентов доля людей, знающих жестовый язык, варьировала от 0,062% до 0,102%. Эти данные могут быть применены для планирования работы органов здравоохранения и социального обеспечения.

Регионами с наибольшим числом людей, владеющих жестовым языком, стали: город Москва – 9342 человека (что в два раза больше следующего по величине значения); Московская область – 4162; Республика Башкортостан – 4059; Свердловская область – 3887; Челябинская область – 3732; Ростовская область – 3557, Санкт-Петербург – 3553. Регионами с наименьшим числом людей, владеющих жестовым языком, были Чукотский автономный округ – 29; Еврейская автономная область – 111; Магаданская область – 161; Камчатский край – 215; Севастополь – 243; Ямало-Ненецкий автономный округ – 255; Республика Алтай – 284.

Мы полагаем, что данные об абсолютных значениях носителей жестового языка, возможно, будут востребованы организаторами здравоохранения, планирующим работу органов социального обеспечения и государственных учреждений здравоохранения. Общее количество людей, владеющих жестовым языком, сопоставимо с размерами этнических групп в России, что позволяет выделить их как отдельную социокультурную общность людей.

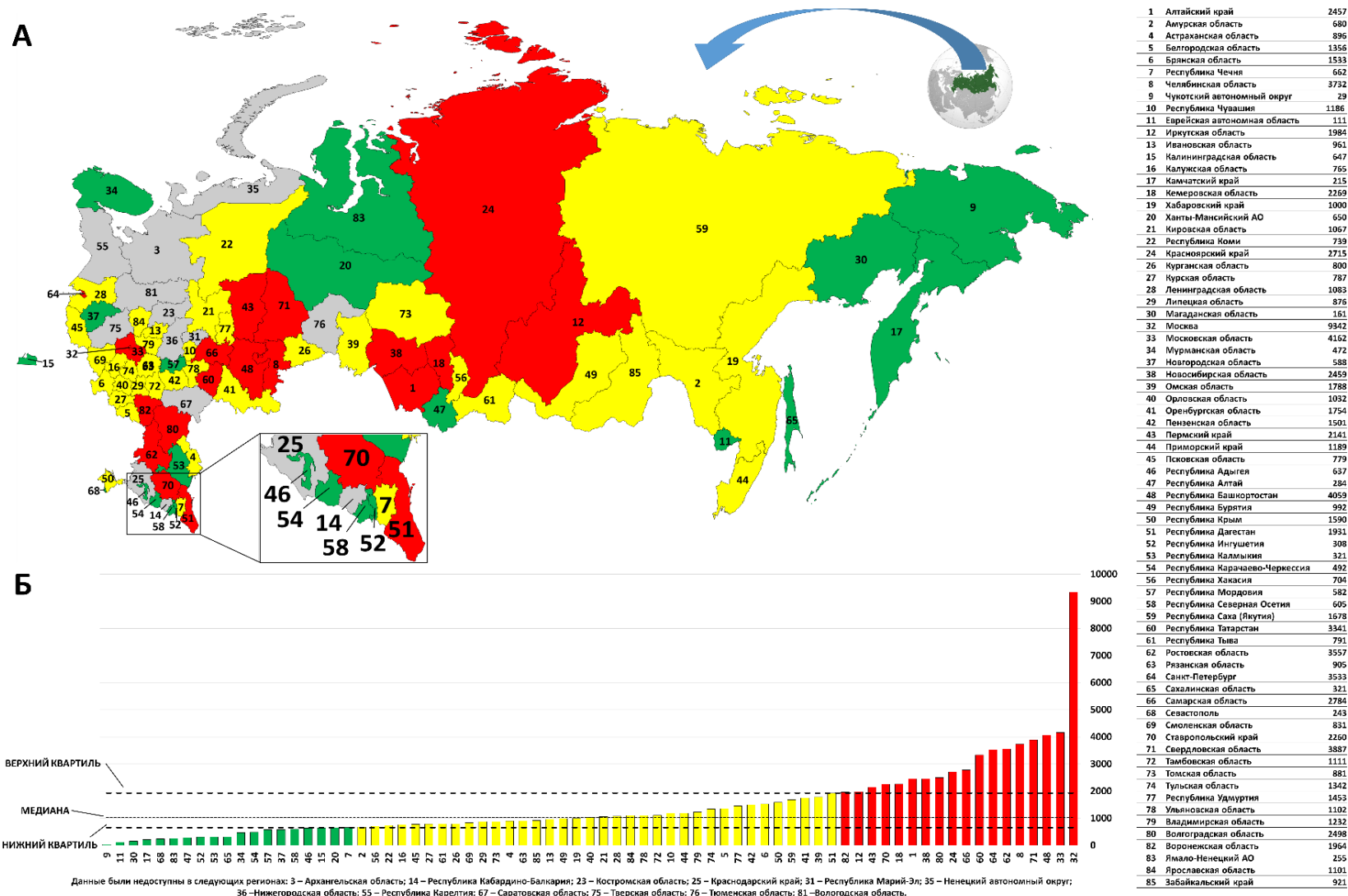


Рисунок 7. Число людей, владеющих языком жестов, в регионах России. **А.** Число людей, владеющих языком жестов, в субъектах Российской Федерации. Регионы без доступной информации показаны серым цветом. **Б.** Сравнение числа людей, владеющих языком жестов, в различных регионах России. Регионы показаны тремя разными цветами в соответствии со значениями доли пользователей языка жестов: высокие значения (выше 75-го перцентиля) - красным, средние значения (между 25-м и 75-м перцентилями) - желтым, низкие значения (ниже 25-го перцентиля) - зеленым.

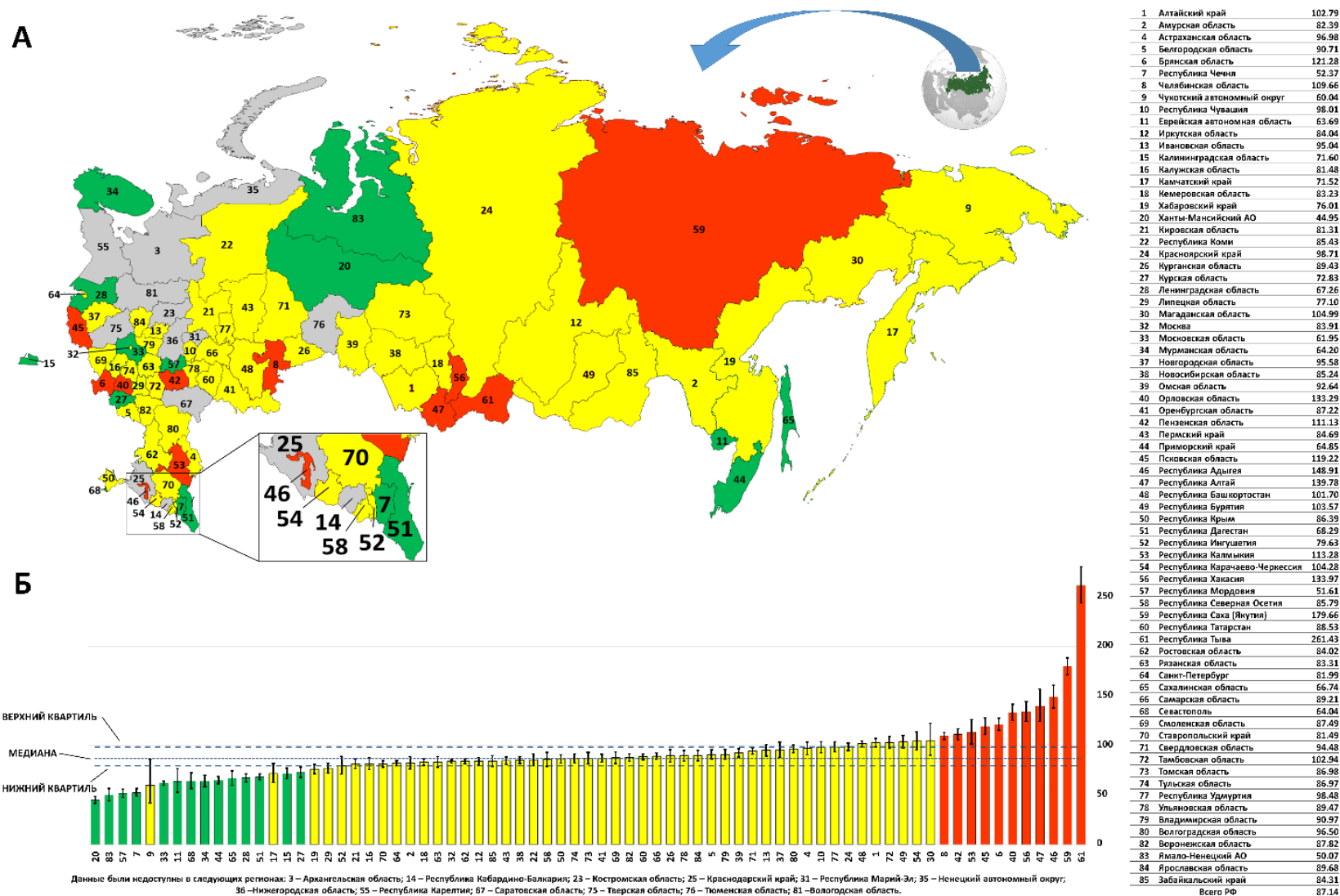


Рисунок 8. Доля людей, владеющих языком жестов, в регионах России. **А** - доля людей, владеющих языком жестов, в субъектах Российской Федерации. Регионы без доступной информации показаны серым цветом. **Б** - сравнение доли людей, владеющих языком жестов, в различных регионах России. Регионы показаны тремя разными цветами в соответствии со значениями доли пользователей языка жестов: высокие значения (выше 75-го перцентиля) - красным, средние значения (между 25-м и 75-м перцентилями) - желтым, низкие значения (ниже 25-го перцентиля) - зеленым.

Доля владеющих жестовым языком варьировала от 0,045% до 0,261%. Так, значения в 14 регионах были «низкими», 48 – «средними» и 11 – «высокими» (Рисунок 8). Наибольшая доля была зарегистрирована в Республике Тыва (Рисунок 8) – 0,261% (0,244 – 0,028%). Высокой доля жестового языка также была в следующих регионах: Республика Саха – 0,180% (0,171 – 0,188%); Республика Адыгея – 0,149% (0,138 – 0,161%); Республика Алтай – 0,140% (0,124 – 0,157%); Республика Хакасия – 0,134% (0,124 – 0,144%); и Орловская область – 0,133% (0,125 – 0,142%). Самая низкая доля – 0,045% (0,042 – 0,049%) зарегистрирована в Ханты-Мансийском автономном округе, хотя достоверных отличий по сравнению с некоторыми другими регионами (Ямало-Ненецкий – 0,050% (0,044 – 0,057%), Мордовия – 0,052% (0,048 – 0,056%), Чеченская Республика – 0,052% (0,049 – 0,057%) и Чукотский автономный округ – 0,060% (0,041 – 0,086)) не было выявлено (Рисунок 8).

Наблюдаемая неравномерная встречаемость жестового языка в отдельных регионах согласуется с ранее опубликованными данными о распространенности потери слуха. Данные о детях с зарегистрированной инвалидностью вследствие заболеваний уха свидетельствуют о том, что в 2003, 2004 и 2005 годах регионами с наиболее высокими показателями были: Чеченская Республика (10,5, 11,7 и 10,0, соответственно, на 10000 детского населения); Республика Тыва (5,2, 4,6 и 4,9); Республика Ингушетия (1,9, 1,9 и 2,0); Костромская область (1,9, 0,6 и 1,5); Тамбовская область (1,5, 1,4 и 1,0); Республика Дагестан (1,5, 1,2 и 1,5); Орловская область (1,7, 1,3 и 1,2); Курганская область (1,5, 1,4 и 0,8) (Байраков, 2007). Хотя данные охватывают только данные об инвалидности вследствие болезней уха у детей за три года, очевидно, что Республика Тыва и Орловская область имеют наибольшие показатели по доле владеющих жестовым языком (Romanov et al., 2020) и инвалидности вследствие болезней уха (Байраков, 2007).

Четыре региона с высокой частотой жестового языка (Республика Тыва, Республика Саха (Якутия), Республика Алтай и Республика Хакасия)

расположены в Сибири. Сибирь - обширный географический регион, охватывающий большую часть Евразии. Исторически Сибирь является частью современной России с XVII века. При площади 13,1 миллиона квадратных километров на Сибирь приходится 77% территории России, на которой проживает около 36 миллионов человек – 27% населения страны. Полученные данные о высокой частоте жестового языка в Сибири частично согласуются с данными о высокой частоте наследственной глухоты в этих регионах (Barashkov et al., 2011; 2016; Posukh et al., 2005; 2019). В предыдущих исследованиях уникальные мутации ряда генов, ассоциированных с потерей слуха, были обнаружены с высокой частотой среди глухих людей различного этнического происхождения, в том числе среди тюркоязычных коренных народов Сибири (алтайцев, якутов и тувинцев) (Barashkov et al., 2011; 2016; Posukh et al., 2005; 2019).

В Республике Алтай, Республике Саха (Якутия), Республике Адыгея и Республике Тыва наблюдаемая высокая доля владеющих жестовым языком может быть напрямую связана с высокой частотой мутаций, приводящих к потере слуха, в этих популяциях. Таким образом, существует также высокая вероятность выявления пока неизвестных генетических причин врожденной потери слуха в других регионах с высокой долей жестового языка (Адыгея, Хакасия, Орловская и Брянская области). В результате можно заключить, что данные о высокой доле жестового языка могут быть применены в качестве косвенных показателей о встречаемости врожденной инвалидизирующей потери слуха и связанной с ней наследственной патологией в регионах России.

В связи с этим, из всех четырех регионов с повышенной долей носителей жестового языка в качестве референсной популяции нами была выбрана наиболее изолированная популяция – якуты, в которой распространена одна из форм врожденной глухоты – АРГ1 А типа, обусловленная высоким вкладом мутации с.-23+1G>A гена *GJB2* (Barashkov et al., 2011, 2016).

3.2 Референсная популяция: анализ исходных данных для моделирования распространения АРГ 1А типа

Якуты являются одним из самых многочисленных коренных этносов Восточной Сибири, численностью более 466 тысяч человек, которые составляют большинство (49%) коренного населения Республики Саха (Якутия) (<http://sakha.gks.ru>). По генетико-популяционным характеристикам популяцию якутов можно отнести к популяциям с «эффектом основателя». Для якутской популяции характерными являются относительно низкие показатели генетического разнообразия, обусловленные особенностями генетической истории (малочисленность предковой популяции с последующей значительной экспансией, длительное развитие в условиях относительной изоляции, выраженный эффект основателя по мужской линии). Так, исследования полиморфизма Y-хромосомы показали высокую частоту только одной гаплогруппы N3 (более 80%) из 12 обнаруженных (N2, N*, C3*, C3c, C3d, Q, R1a1*, R1a1a7, R1b1b2, J и I1), (Karafet et al., 2002; Пузырев и др., 2003; Pakendorf et al., 2006; Федорова, 2008, Fedorova et al., 2013). Более того, эффект основателя в популяции якутов также прослеживается и по линиям мтДНК (Федорова 2003, 2008; Fedorova et al., 2013). Так, ~18% якутов из центральной и вилюйской группы улусов являются потомками женщины с линией D5a2a2 (Федорова и др., 2003; Пузырев и др., 2003; Pakendorf et al., 2006; Федорова, 2008; Fedorova et al., 2013). Также, анализ частоты аутомомных Alu-повторов показал, что значительного потока генов в популяцию якутов извне не было зафиксировано (Хитринская и др., 2003).

Ранее, в Республике Саха (Якутия) молекулярно-генетические исследования причин врожденных нарушений слуха, были начаты с поисков мутаций только в белок-кодирующей области гена *GJB2* (экзон 2) у 79 пациентов из 65 неродственных семей с сенсоневральной тугоухостью III-IV степени (этнический состав: якуты - 74,7%, русские - 14%, пациенты других национальностей и метисы - 11,3%) (Барашков и др., 2008). В результате поисков мутаций в экзоне 2 гена *GJB2* были идентифицированы пять

патогенных вариантов: с.35delG p.(Gly12ValfsX2) (11,5%, 15/130), с.109G>A (1,5%, 2/130), с.101T>C p.(Met34Thr) (1,5%, 2/130), с.313_326del14 p.(Lys105GlyfsX5) (0,8%, 1/130) и с.333_334delAA p.(Lys112GlufsX2) (0,8%, 1/130). При распределении пациентов по этнической принадлежности вклад мутаций гена *GJB2* в потерю слуха преобладал у пациентов европеоидного происхождения (русские, украинцы, ингуши), который составил 53,3% (8 из 15 пациентов с биаллельными *GJB2*-вариантами), а у пациентов якутов - 6,7% (один пациент) (Барашков и др., 2008).

Низкий вклад биаллельных *GJB2*-мутаций в потерю слуха у пациентов якутов и наличие у глухих потомков от межэтнических браков якутов и русских моноаллельных *GJB2*-мутаций: с.35delC p.(Gly12ValfsX2), с.313_326del14 p.(Lys105GlyfsX5), с.333_334delAA p.(Lys112GlufsX2), распространенных в европейских популяциях, определил дальнейший поиск патогенных вариантов в других областях гена *GJB2*. Так, для продолжения поисков мутаций гена *GJB2*, была сформирована выборка из 80 пациентов с врожденной потерей слуха из числа неродственных якутских семей. В результате, в интронной области, прилежащей к некодирующему экзону 1 гена *GJB2*, был идентифицирован патогенный вариант сайта сплайсинга с.-23+1G>A (IVS1+1G>A) в гомозиготном состоянии у 70 пациентов, накопление которого обусловлено эффектом основателя (Barashkov et al., 2011). Распространенность аутосомно-рецессивной глухоты, обусловленной гомозиготностью по мутации с.-23+1G>A в Якутии, составила 16,2 человек на 100000 коренного населения, а частота гетерозиготного носительства с.-23+1G>A составила 3% - 11% (якуты, русские, эвенки, эвены, долганы и юкагиры) (Barashkov et al., 2011). Таким образом, в Республике Саха (Якутия) был зафиксирован наиболее крупный очаг мирового накопления АРГ 1А типа, обусловленный патогенными вариантами гена *GJB2* (20:100000) (Barashkov et al., 2016).

3.2.1 Генетико-демографический анализ брачной структуры и репродуктивных параметров у глухих людей

Анализ брачной структуры глухих людей показал, что доля ассортативных браков (АБ) составляет 77,1% (81 из 105 проанализированных браков), а в 22,9% случаев (24 брака) браки были заключены между глухими и слышащими людьми (Таблица 7). Среди всех АБ доля комплементарных и некомплементарных браков составила 76,5% (62 из 81) и 23,5% (19 из 81), соответственно.

Таблица 7. Типы браков глухих индивидуумов в Республике Саха (Якутия).

Всего браков	105 (29*)
Ассортативные браки: глухой × глухая (%)	81 (77,1%)
Браки между глухим и нормально слышащим индивидуумами (%), из них:	24 (22,9%)
глухой ♂ × слышащая ♀	7 (6,6%)
глухая ♀ × слышащий ♂	17 (16,3%)

* – число повторных браков; ♂ – мужчины, ♀ – женщины.

Высокая доля АБ между глухими брачными партнерами, наряду с широким использованием жестового языка, является одной из основных характеристик консолидированных сообществ глухих людей. Доля АБ в Якутии составила 77,1%, что сопоставимо с аналогичными данными, полученными для стран с длительной традицией заключения АБ и активного использования глухими людьми жестового языка: США - 79% (Blanton et al., 2010), Великобритания – 89% (Stevenson, Cheeseman, 1956), Швеция - 99% (Carlsson et al., 2004). Напротив, в странах, где внедрение жестового языка произошло сравнительно недавно, доля АБ относительно невысокая: Тунис - 10%, Монголия – 46,8% (Chaabani et al., 1995; Tekin et al., 2010).

Анализ параметров репродукции глухих людей выявил меньшее, статистически значимое по сравнению с контрольной выборкой (их слышащие сибсы) среднее число детей, как у глухих индивидуумов в целом ($1,76 \pm 0,10$ и $2,24 \pm 0,09$, соответственно, $p=0,0018$), так и при сопоставлении групп женщин

($1,82 \pm 0,12$ и $2,34 \pm 0,11$ соответственно, $p=0,0046$) и мужчин ($1,69 \pm 0,16$ и $2,16 \pm 0,14$ соответственно, $p=0,0497$) (Таблица 8). Между выборками глухих и контрольной выборкой не было обнаружено различий в числе бездетных индивидуумов. Относительная фертильность глухих в сравнении с их слышащими сибсами составила 0,78 (Таблица 8).

Таблица 8. Сравнительная характеристика репродуктивных параметров людей с потерей слуха и их слышащих сибсов

Группа	Мужчины		Женщины		Всего	
	Глухие (n=53)	Слышащие сибсы (n=149)	Глухие (n=68)	Слышащие сибсы (n=122)	Глухие (n=121)	Слышащие сибсы (n=271)
Число детей	90	323	124	286	214	609
Среднее число детей (минимальное и максимальное число детей)	$1,69 \pm 0,16$ (0-5)	$2,16 \pm 0,14$ (0-13)	$1,82 \pm 0,12$ (0-4)	$2,34 \pm 0,11$ (0-7)	$1,76 \pm 0,10$ (0-5)	$2,24 \pm 0,09$ (0-13)
p	0,0497		0,0046		0,0018	
Относительная плодовитость*	0,78		0,77		0,78	

* - Относительная плодовитость глухих людей рассчитана как отношение среднего числа их детей к среднему числу детей в выборке слышащих сибсов, n – число индивидуумов.

Мы показали, что среднее число детей в группе глухих индивидуумов в Якутии снижено по сравнению с их слышащими сибсами ($1,76 \pm 0,10$ и $2,24 \pm 0,09$, соответственно, $p=0,0018$), и относительная плодовитость (relative fertility) в этой группе составляет 0,78. Относительная плодовитость глухих людей, оцениваемая по соотношению среднего числа детей при сопоставлении с их слышащими сибсами, является показателем общей генетической приспособленности (genetic fitness) глухих индивидуумов (Blanton et al., 2010). Можно предположить, что в прошлом этот показатель был очень низок. Современные данные о незначительно сниженной плодовитости глухих индивидуумов относительно их нормально слышащих сибсов (0,88), полученные в США, интерпретируется как следствие существенного роста их социальной адаптации в результате сравнительно раннего (около 200 лет

назад) начала специализированного обучения глухих людей жестовому языку как основному средству коммуникации (Blanton et al., 2010). Напротив, в Монголии, где обучение жестовому языку было начато сравнительно недавно (первая специализированная школа для глухих открылась в Улан-Баторе в 1995 г.), относительная плодовитость глухих индивидуумов составила только 0,62 (Tekin et al., 2010). В этом контексте, показатель, характеризующий относительную плодовитость глухих людей в Якутии, где первая школа для глухих была открыта в 1951 г. (<http://rskoshi-1.ru/история-школы-2/>), занимает «промежуточное» положение (0,78).

Однако на различия показателей репродукции могут оказывать влияние и другие факторы. В сформированную нами выборку глухих индивидуумов вошли только городские жители (г. Якутск), а место проживания (город, сельская местность) их сибсов при анкетировании не выяснялось. В связи с этим, мы дополнительно провели сравнение параметров репродукции глухих людей с общепопуляционными данными (соответствующие данные доступны только для женщин), полученными при переписи населения Якутии (2010 гг.) (http://sakha.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/sakha/ru/census_and_researching/census/). Проведенный нами сравнительный анализ данных о репродукции глухих и слышащих женщин в Якутии не выявил существенных различий в среднем числе детей у глухих и слышащих женщин, проживающих в сходных условиях городской среды (Рисунок 9). В среднем, для сельского населения Якутии характерно большее число детей (2,74 на женщину), чем у городского населения (1,92 на женщину) (Рисунок 9). Таким образом, можно заключить, что показатели плодовитости глухих индивидуумов в Якутии отражают, скорее, общую демографическую тенденцию снижения среднего числа детей у городского населения Якутии по сравнению с сельским.

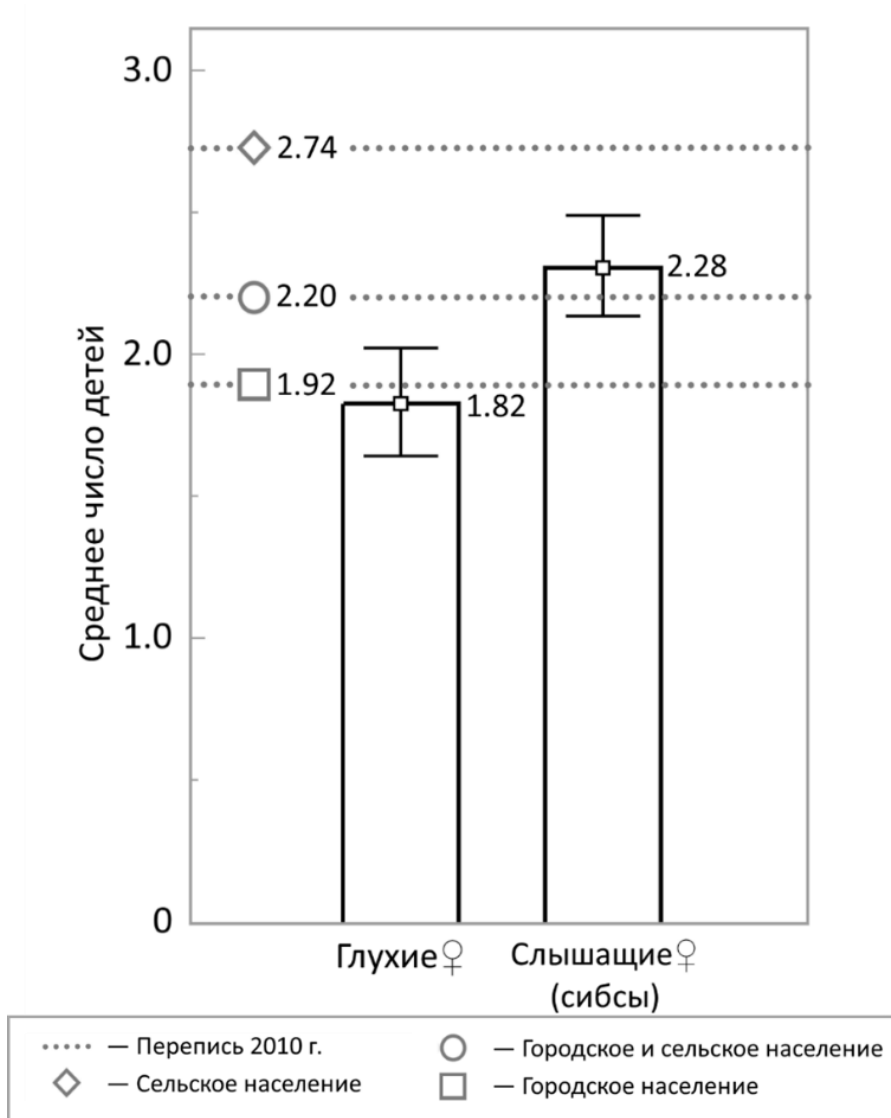


Рисунок 9. Сопоставление среднего числа детей у глухих женщин и женщин из контрольной выборки (слышащие сисбы) с соответствующим показателем по данным переписи населения Республики Саха (Якутия) 2010 г. В анализ включены данные о среднем числе детей у женщин в возрасте 35–69 лет. «♀» – женщины. Доверительные интервалы на 95%-ном уровне значимости.

3.2.2 Молекулярно-генетический анализ гена *GJB2* и двух протяженных делеций для идентификации аутосомно-рецессивной формы глухоты 1А типа

В результате молекулярно-генетического анализа в выборке глухих индивидуумов было идентифицировано 15 различных *GJB2*-генотипов. Протяженные делеции *del(GJB6-D13S1830)* и *del(GJB6-D13S1854)* не были обнаружены. Выявленные генотипы по гену *GJB2* в исследуемой выборке

глухих представлены в таблице 9. Секвенограммы идентифицированных *GJB2* вариантов представлены на рисунке 10. Схематическое изображение структуры гена *GJB2* и расположение идентифицированных вариантов последовательности *GJB2* представлены на рисунке 11. Биаллельные рецессивные мутации гена *GJB2* (8 различных *GJB2*-генотипов) были обнаружены у 43 из 102 обследованных глухих (42,2%), что подтвердило у них диагноз АРГ 1А типа. Этот показатель сопоставим с ранее полученными для Якутии данными (на другой выборке глухих индивидуумов) – 48,8% (Barashkov et al., 2016).

Таблица 9. Выявленные варианты в исследуемой выборке глухих по гену *GJB2*.

№	Генотипы	Всего		Якуты		Русские		Остальные	
		n=102	%	n=55	%	n=19	%	n=28	%
GJB2-варианты с биаллельными рецессивными мутациями [mut];[mut]									
1	c.[-23+1G>A];[-23+1G>A]	32	31,4	29	52,7	-	0,0	3	10,7
2	c.[-23+1G>A];[35delG]	3	2,9	-	0,0	1	5,3	2	7,1
3	c.[-23+1G>A];[167delT]	1	1,0	-	0,0	1	5,3	-	0,0
4	c.[-23+1G>A];[313_326del14]	1	1,0	-	0,0	-	0,0	1	3,6
5	c.[-23+1G>A];[334_335delAA]	1	1,0	-	0,0	1	5,3	-	0,0
6	c.[35delG];[35delG]	3	2,9	-	0,0	-	0,0	3	10,7
7	c.[35delG];[334_335delAA]	1	1,0	-	0,0	1	5,3	-	0,0
8	c.[35delG];[358_360delGAG]	1	1,0	-	0,0	-	0,0	1	3,6
Всего		43	42,2	29	52,7	4	21,1	10	35,7
GJB2-варианты с моноаллельными рецессивными мутациями [mut];[wt]									
9	c.[-23+1G>A];[wt]	6	5,9	4	7,3	-	0,0	2	7,1
10	c.[35delG];[79G>A]	1	1,0	-	0,0	1	5,3	-	0,0
11	c.[101T>C];[wt]	1	1,0	1	1,8	-	0,0	-	0,0
12	c.[109G>A];[wt]	1	1,0	1	1,8	-	0,0	-	0,0
Всего		9	8,8	6	10,9	1	5,3	2	7,1
GJB2-варианты без мутаций [wt];[wt]									
13	[wt];[wt]	48	47,1	19	34,5	14	73,7	15	53,6
14	c.[79G>A];[wt]	1	1,0	1	1,8	-	0,0	-	0,0
15	c.[79G>A(;341A>G)];[wt]	1	1,0	-	0,0	-	0,0	1	3,6
Всего		50	49,0	20	36,4	14	73,7	16	57,1

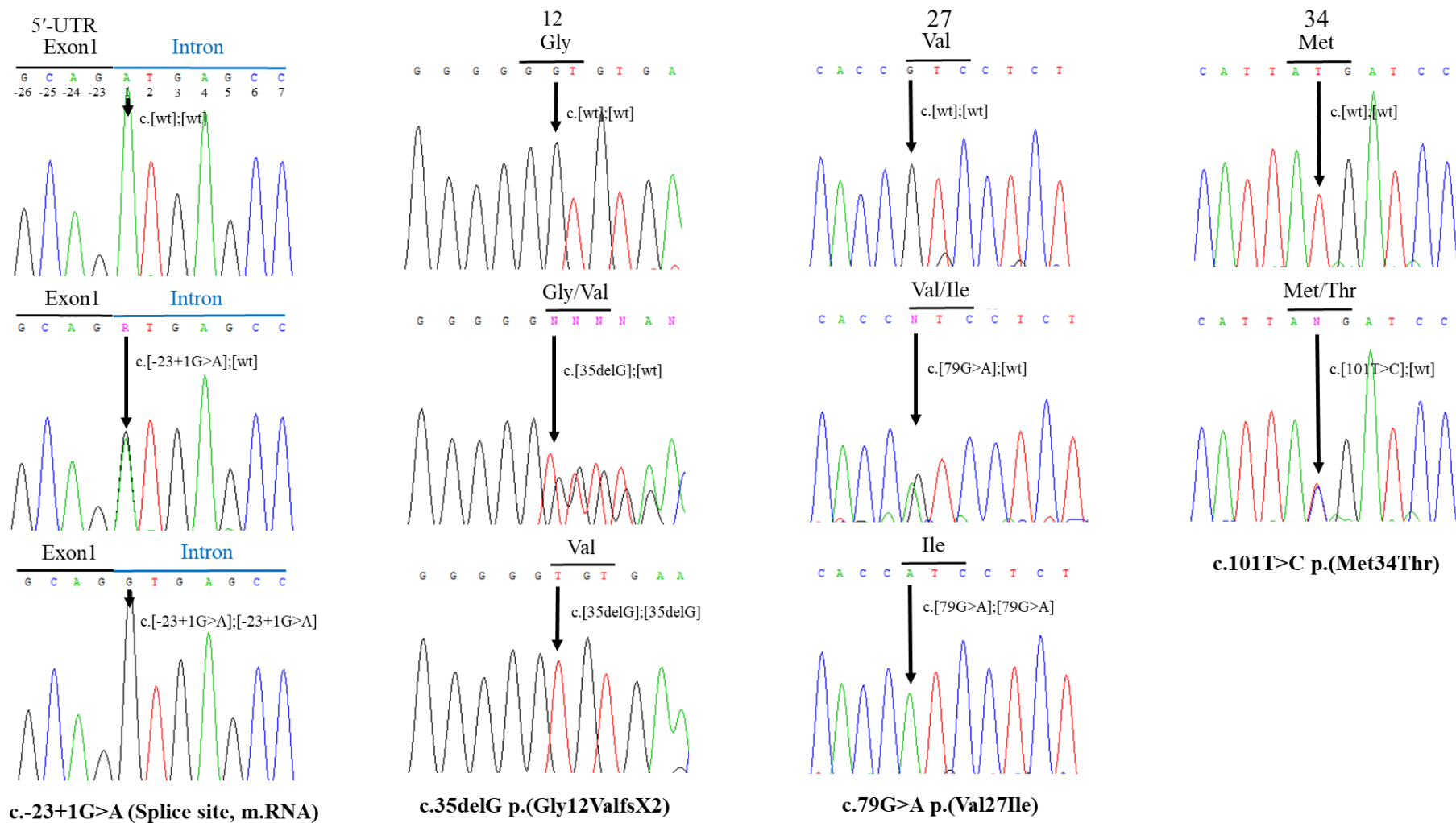
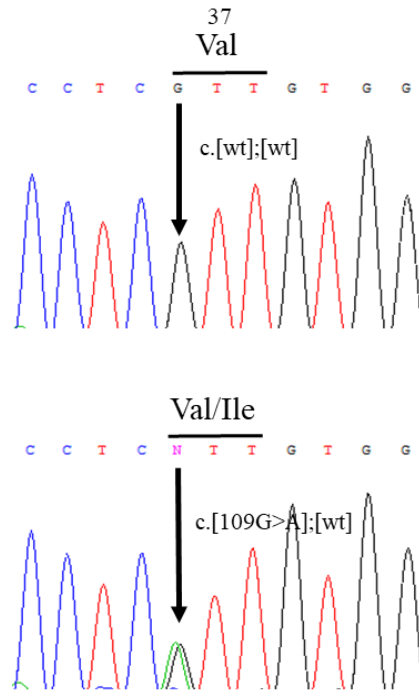
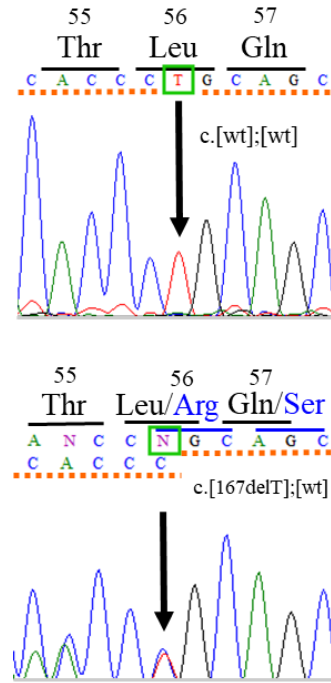


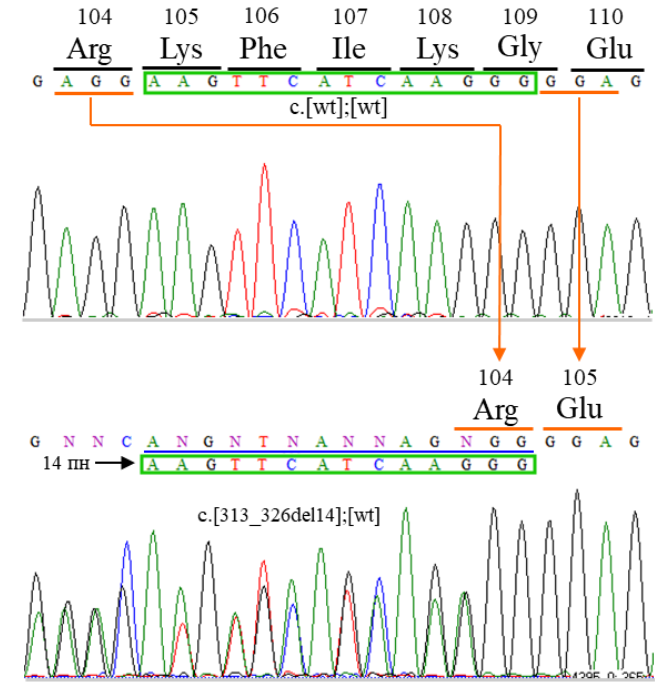
Рисунок 10. Секвенограммы идентифицированных *GJB2* вариантов.



c.109G>A p.(Val37Ile)



c. 167delT (p. Leu56ArgfsX26)



c.313_326del14 (p.Lys105GlyfsX5)

Рисунок 10. (продолжение).

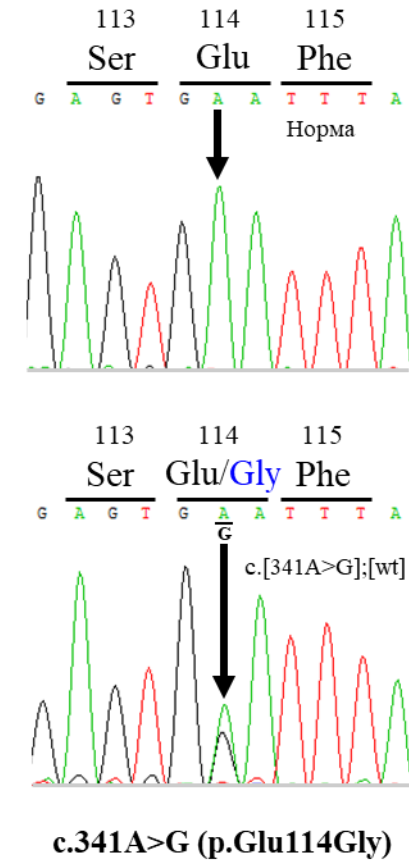
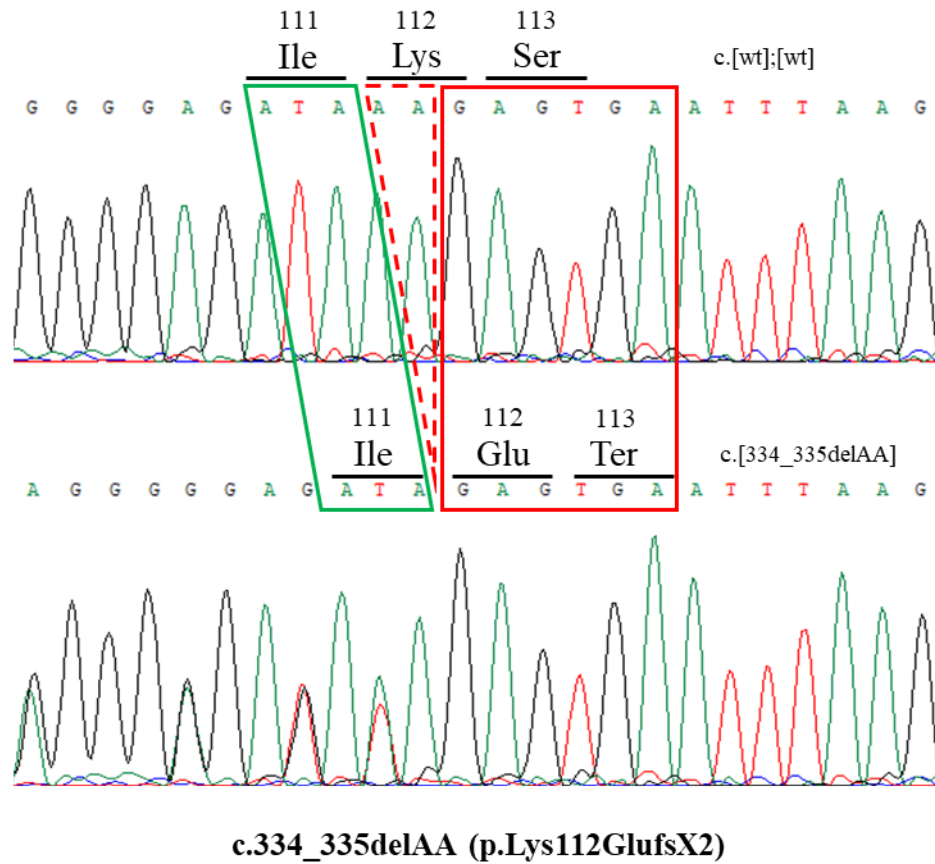


Рисунок 10. (продолжение)

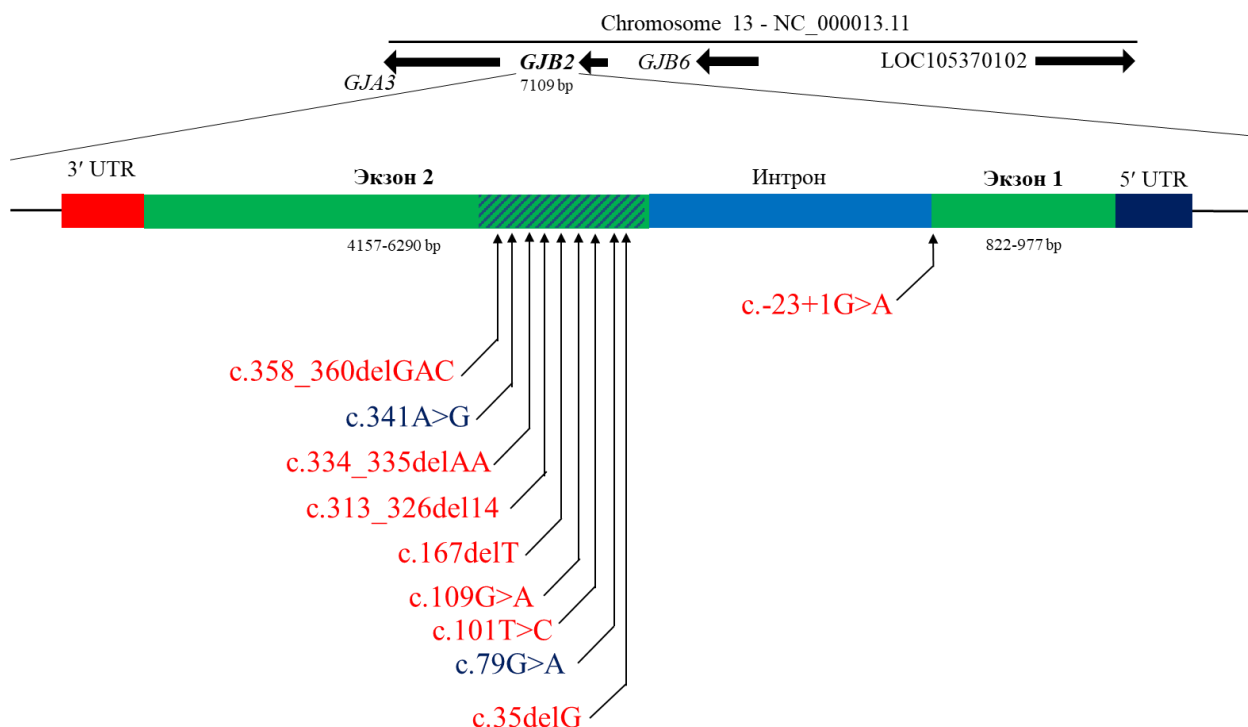


Рисунок 11. Схематическое изображение структуры гена *GJB2* (13q11 - q12) и варианты последовательности *GJB2*, идентифицированные в данной работе в результате молекулярно-генетического анализа. Красным цветом показаны патогенетические варианты гена *GJB2*.

3.2.3 Генотип-фенотипический анализ комбинаций фенотипов и *GJB2*-генотипов у брачных партнеров

Проведенный молекулярно-генетический анализ позволил сопоставить *GJB2*-генотипы брачных партнеров в 37 АБ, включающих (по данным о состоянии слуха их детей) 25 комплементарных и 12 некомплементарных браков (Таблица 10, выделено серым цветом). Сочетание *GJB2*-генотипов [mut];[mut] × [mut];[mut] у брачных партнеров было обнаружено у 9 из 12 доступных для анализа некомплементарных браков. Сочетание *GJB2*-генотипов [mut];[mut] × [mut];[wt] наблюдалось в 4 браках (2 комплементарных и 2 некомплементарных), а сочетание генотипов [mut];[mut] × [wt];[wt] - в 11 из 25 проанализированных комплементарных браков и отсутствовало в некомплементарных браках (Таблица 10).

Таблица 10. Сочетание генотипов по гену *GJB2* у глухих брачных партнеров в различных типах браков.

Сочетание <i>GJB2</i> -генотипов	Тип брака		
	Ассортативные браки (глухой × глухая) (n=81)		Браки «глухой(ая) × слышащая(ий)»
	Комплементарные браки*	Некомплементарные браки**	
[mut];[mut] × [mut];[mut]	0	9	0
[mut];[mut] × [mut];[wt]	2	2	0
[mut];[mut] × [wt];[wt]	11	0	0
[mut];[wt] × [wt];[wt]	7	1	0
[wt];[wt] × [wt];[wt]	5	0	0
[mut];[mut] × ?	8	4	7
[mut];[wt] × ?	1	1	1
[wt];[wt] × ?	19	0	6
? × ?	9	2	10
Всего	62	19	24

* - комплементарные браки – браки между глухими брачными партнерами, у которых есть только слышащие дети, либо как слышащие, так и глухие дети; ** - некомплементарные браки - браки между глухими брачными партнерами, у которых есть только глухие дети; [mut] - мутантный *GJB2*-аллель; [wt] – *GJB2*-аллель, не имеющий клинического значения («дикий тип» или полиморфный вариант); [mut];[mut] - *GJB2*-генотип с мутациями в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии; [mut];[wt] - *GJB2*-генотип с мутациями в гетерозиготном состоянии; [wt];[wt] - *GJB2*-генотип без мутаций; ? - молекулярно-генетический анализ гена *GJB2* не проводился.

Особый интерес представляет анализ некомплементарных браков с точки зрения их потенциально повышенного вклада мутантных *GJB2*-аллелей в следующее поколение (Nance et al., 2000; Nance, Kearsey, 2004; Arnos et al., 2008). При рассмотрении 37 ассортативных пар с полной информацией о *GJB2*-генотипах партнеров можно заключить, что существенную долю АБ глухих людей в Якутии (около 24%, 9 из 37 браков) составляют некомплементарные браки, в которых у обоих супругов причиной глухоты являются мутации гена *GJB2*. Этот показатель, вероятно, может быть уточнен при получении более полной информации о *GJB2*-статусе глухих брачных партнеров. Теоретически, взаимосвязь частоты рецессивного мутантного аллеля (*p*) одного какого-либо локуса, ассоциированного с потерей слуха, и

доли некомплементарных браков (p^4) между двумя условными гомозиготами по этому мутантному аллелю ($p^2 \times p^2$) может определяться выражением: $p^2 \times p^2 = p^4$ (Nance et al., 2000). Исходя из доли некомплементарных браков, в которых потеря слуха у брачных партнеров была обусловлена биаллельными мутациями гена *GJB2*, теоретическая оценка частоты «*GJB2*-глухоты» в Якутии составляет 0,48 ($p^2 = \sqrt{0,24}$). Эти данные сопоставимы с данными, полученными в результате молекулярно-генетического тестирования по гену *GJB2* в Якутии: 42,2% в настоящем исследовании и 48,8% в более раннем исследовании (Barashkov et al., 2016).

Как было показано ранее, в браках двух глухих индивидов один из партнеров может быть глухим в силу биаллельных рецессивных мутаций, а второй может иметь как нормальный генотип, так и быть гетерозиготным носителем рецессивного аллеля. При этом потомство от таких браков может быть, как глухим, так и слышащим, и такие АБ называются сегрегирующими. На рисунке 12 представлена родословная семьи, сочетающая в себе разные типы АБ. По состоянию слуха родителей и потомков брак между индивидами II:1 и II:2 был определен как некомплементарный, так как оба их ребенка были глухими; повторный брак II:2 с II:3 – как комплементарный, также, как и брак между II:3 и II:4. Однако *GJB2*-тестирование показало, что брак между II:1 и II:2, не является некомплементарным, а сегрегирующим поскольку индивид II:1 имеет генотип с.[-23+1G>A];[-23+1G>A], тогда как пробанд II:2 с генотипом с.[-23+1G>A];[wt], скорее всего, является только случайным гетерозиготным носителем мутантного аллеля и причина потери слуха у нее не связана с геном *GJB2*. Отсутствие каких-либо неустоновленных генетических факторов, влияющих на нормальный синтез и функцию белка Sx26, у пробанда II:2–косвенно подтверждается анализом родословной: ее слышащая дочь III:3 унаследовала от неё «нормальный» *GJB2*-аллель, а от

отца II:3 - аллель с мутацией c.-23+1G>A и, таким образом, также является гетерозиготной носительницей этой мутации.

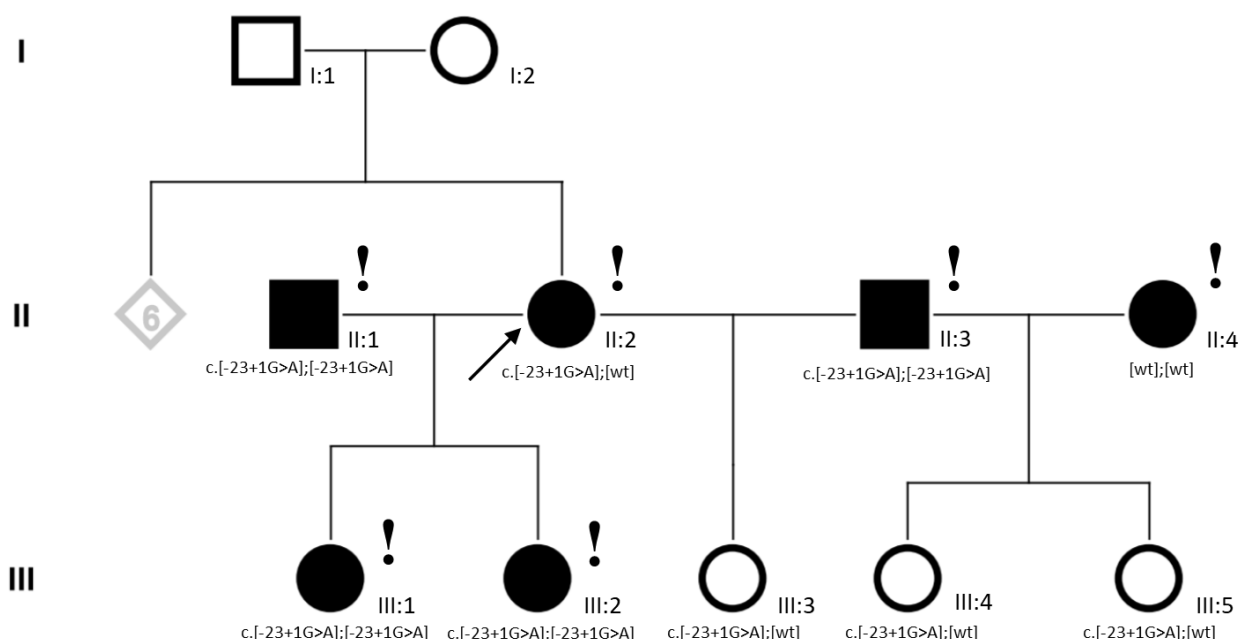


Рисунок 12. *GJB2*-генотипы, выявленные в семьях глухих индивидуумов. Черным цветом выделены глухие индивидуумы. Стрелкой показан пробанд, знаком «!» – обследованные индивидуумы. *GJB2*-генотипы необследованных индивидуумов (III:3, III:4, III:5) определены по генеалогическому анализу.

Совокупность полученных данных: относительно высокая генетическая приспособленность (выраженная в плодовитости) глухих людей в Якутии в сочетании с высокой распространенностью их ассортативных браков и значительной частотой АРГ 1А типа свидетельствует о вероятном ослаблении давления отбора против такого признака как «глухота» и возможном росте частоты *GJB2*-мутантных аллелей в последующих поколениях.

3.3 Агентное моделирование давления отбора на динамику распространения аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа

Для разработки компьютерной модели, которая могла бы производить более надежные прогнозы динамики распространения наследственных форм глухоты в зависимости от давления отбора, мы применили полученные нами данные по изолированной популяции якутов, с моногенной структурой наследственной потери слуха и описанными факторами, влияющими на её распространенность. Такими факторами являются сравнительная рождаемость глухих и слышащих индивидов и встречаемость различных сочетаний фенотипов у брачных партнеров.

Для анализа распространения наследственной врожденной рецессивной потери слуха в изолированной популяции человека в зависимости от давления отбора нами была разработана компьютерная модель. При разработке программы модели был применен агентно-ориентированный подход, при котором каждый агент представляет собой отдельного индивидуума. Агент в модели охарактеризован фенотипом и генотипом. Основные фенотипические параметры: пол (мужчина/женщина), состояние слуха (глухой/слышащий) и язык жестов (знание/незнание). Генотип представлен одним локусом / геном, в котором рецессивный аллель является патогенным. Основным алгоритм программы представляет собой жизненный цикл одного поколения (который считается равным 20 годам) моделируемой популяции. Один цикл программы включает: выбор брачных партнеров на основе фенотипа; создание новой популяции, состоящей из потомства агентов текущего поколения; моделирование консолидированных сообществ глухих людей.

Мы запустили программу в трех различных сценариях (комбинациях начальных параметров) (Таблица 5), чтобы смоделировать распространенность АРГ 1А типа при различной интенсивности давления отбора. Для каждого поколения программа регистрирует данные об общей численности популяции, количестве глухих индивидов, рассчитывает долю

рецессивных мутантных гомозигот и частоту рецессивного мутантного аллеля и сводит эти параметры в таблицы.

3.3.1 Сценарий 1 – «Отбор»

Первый сценарий представляет собой модель популяции, в которой глухие индивиды не вступают в брак и не имеют потомства, таким образом, моделируя полное давление отбора, направленного против признака глухоты.

Таблица 11. Результаты моделирования сценария 1 – «Отбор».

Годы	Размер популяции (0,99 ДИ)	Глухие индивиды (0,99 ДИ)	Доля рецессивного мутантного аллеля (0,99 ДИ)	Доля гомозигот по рецессивному мутантному аллелю (0,99 ДИ)
0	200000,00 (±0,00)	999,31 (±0,37)	0,0525 (±0,00)	0,0025 (±0,00)
20	222509,12 (±1,21)	1115,39 (±1,70)	0,0502 (±0,00)	0,0025 (±0,00)
40	247652,42 (±12,30)	1184,19 (±2,51)	0,0478 (±0,00)	0,0023 (±0,00)
60	275794,02 (±10,20)	1260,20 (±1,12)	0,0456 (±0,00)	0,0021 (±0,00)
80	306397,56 (±29,84)	1347,15 (±0,71)	0,0436 (±0,00)	0,0019 (±0,00)
100	340791,57 (±2,01)	1447,22 (±0,56)	0,0418 (±0,00)	0,0017 (±0,00)
120	378288,16 (±12,24)	1550,50 (±0,46)	0,0401 (±0,00)	0,0016 (±0,00)
140	421135,72 (±64,27)	1677,15 (±0,74)	0,0386 (±0,00)	0,0015 (±0,00)
160	468272,88 (±66,19)	1816,89 (±0,40)	0,0371 (±0,00)	0,0014 (±0,00)
180	522268,86 (±0,90)	1971,05 (±2,20)	0,0358 (±0,00)	0,0013 (±0,00)
200	581591,03 (±52,74)	2149,63 (±1,18)	0,0346 (±0,00)	0,0012 (±0,00)
220	648095,30 (±181,10)	2344,91 (±2,26)	0,0334 (±0,00)	0,0011 (±0,00)
240	721688,52 (±69,48)	2557,64 (±3,53)	0,0323 (±0,00)	0,0010 (±0,00)
260	804864,41 (±200,44)	2801,33 (±1,02)	0,0313 (±0,00)	0,0010 (±0,00)
280	895747,78 (±94,95)	3065,79 (±3,04)	0,0304 (±0,00)	0,0009 (±0,00)
300	998584,22 (±80,36)	3357,94 (±1,27)	0,0295 (±0,00)	0,0009 (±0,00)
320	1111832,63 (±83,61)	3688,86 (±3,19)	0,0286 (±0,00)	0,0008 (±0,00)
340	1239994,31 (±277,73)	4060,85 (±3,50)	0,0279 (±0,00)	0,0008 (±0,00)
360	1382016,25 (±56,62)	4467,03 (±0,09)	0,0271 (±0,00)	0,0007 (±0,00)
380	1541851,04 (±89,28)	4928,72 (±0,00)	0,0264 (±0,00)	0,0007 (±0,00)
400	1721203,74 (±29,72)	5440,07 (±2,57)	0,0257 (±0,00)	0,0007 (±0,00)

Результаты моделирования показали увеличение размера популяции с начальных 200000 до 1721203,74 индивидов в 20-м поколении, а количество глухих индивидов увеличилось с 991,31 до 5540,07 (Таблица 11, Рисунок 13). Соответственно, доля рецессивного аллеля в общей популяции снизилась с

5,25% до 2,57% (Таблица 11, Рисунок 13) после 20 поколений. Общая доля глухих в популяции уменьшилась с 0,49% до 0,31%. Доля рецессивных гомозигот в общей популяции снизилась с 0,25% до 0,07% к 20-му поколению (Таблица 11, Рисунок 13), а среди глухих индивидов с 50% до 22%.

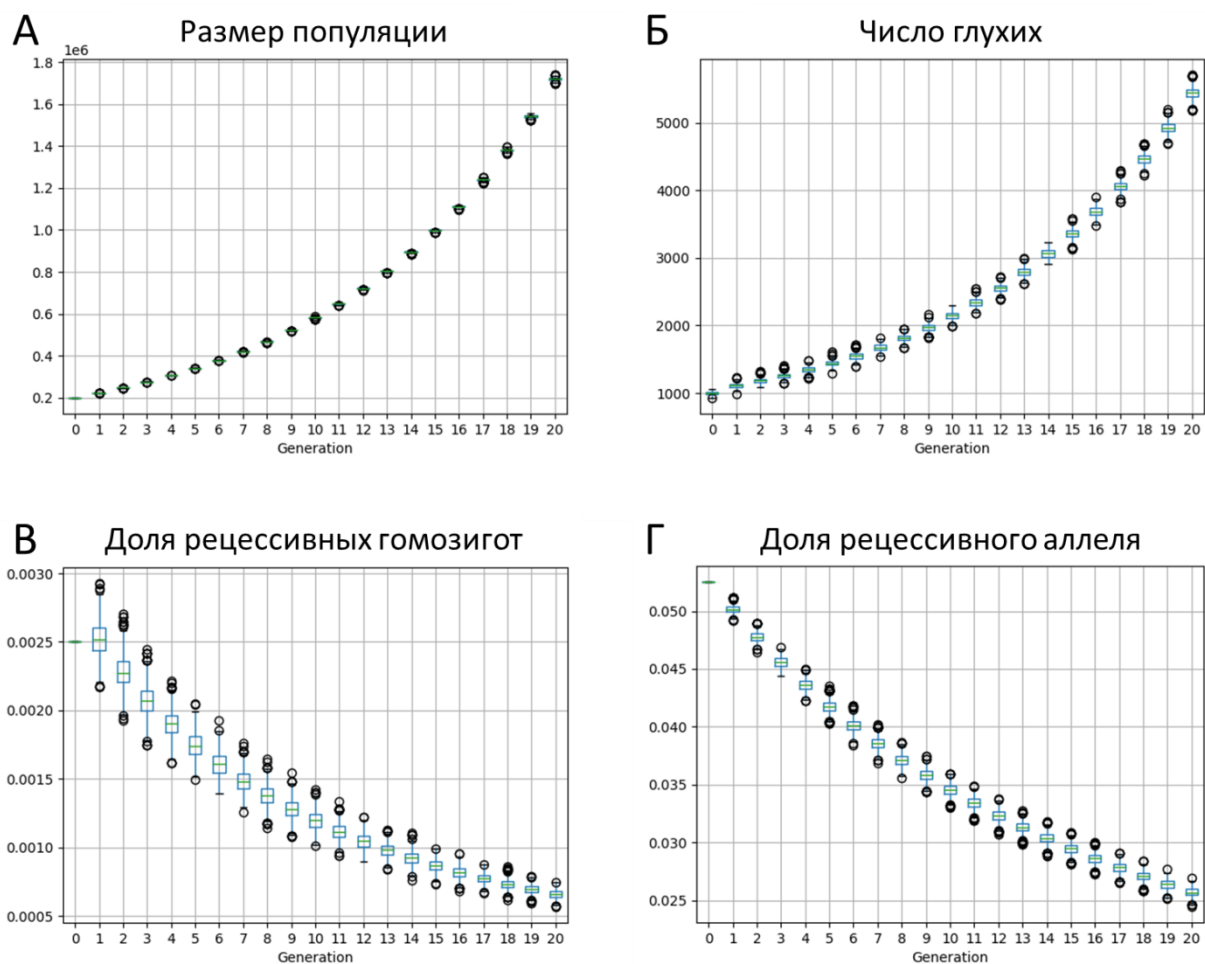


Рисунок 13. Результаты моделирования сценария 1 «Отбор». **А** – Общий размер популяции. **Б** – число глухих индивидов. **В** – Доля индивидов гомозиготных по рецессивному мутантному аллелю. **Г** – Частота рецессивного мутантного аллеля в популяции.

3.3.2 Сценарий 2 - «Ослабленный отбор»

Второй сценарий, «Ослабленный отбор», представляет собой модель популяции, в которой все глухие индивиды использовали язык жестов и на основе этого могли вступать в брак. Для данного сценария были применены данные о брачной структуре и репродукции глухого населения и их слышащих сибсов в Якутии, полученные нами ранее. Таким образом в модели глухие индивиды выбирали глухого партнера в 77,1% случаев (ассортативные браки), а среднее число детей у пары глухих индивидов было ниже чем у пары слышащих на 22%.

Таблица 12. Результаты моделирования сценария 2 – «Ослабленный отбор».

Годы	Размер популяции (0,99 ДИ)	Глухие индивиды (0,99 ДИ)	Доля рецессивного мутантного аллеля (0,99 ДИ)	Доля гомозигот по рецессивному мутантному аллелю (0,99 ДИ)
0	200000,00 (±0,00)	997,60 (±1,55)	0,0525 (±0,00)	0,0025 (±0,00)
20	223317,53 (±2,65)	1333,18 (±0,86)	0,0518 (±0,00)	0,0035 (±0,00)
40	249219,39 (±12,91)	1480,78 (±3,95)	0,0511 (±0,00)	0,0035 (±0,00)
60	278625,21 (±36,37)	1742,06 (±6,92)	0,0504 (±0,00)	0,0038 (±0,00)
80	310574,08 (±44,92)	1968,69 (±1,43)	0,0497 (±0,00)	0,0039 (±0,00)
100	346489,86 (±22,28)	2187,96 (±7,09)	0,0489 (±0,00)	0,0038 (±0,00)
120	385614,24 (±49,36)	2425,23 (±6,52)	0,0481 (±0,00)	0,0038 (±0,00)
140	430365,08 (±111,96)	2641,69 (±3,01)	0,0474 (±0,00)	0,0036 (±0,00)
160	479762,15 (±135,99)	2873,08 (±0,33)	0,0466 (±0,00)	0,0035 (±0,00)
180	536425,92 (±34,70)	3128,89 (±0,94)	0,0459 (±0,00)	0,0033 (±0,00)
200	599440,47 (±272,34)	3411,63 (±3,10)	0,0453 (±0,00)	0,0032 (±0,00)
220	668929,41 (±128,45)	3712,52 (±0,53)	0,0446 (±0,00)	0,0031 (±0,00)
240	746558,94 (±127,92)	4083,75 (±3,58)	0,0440 (±0,00)	0,0030 (±0,00)
260	835138,41 (±50,54)	4492,56 (±0,29)	0,0434 (±0,00)	0,0029 (±0,00)
280	931372,24 (±5,21)	4931,38 (±0,73)	0,0428 (±0,00)	0,0028 (±0,00)
300	1040361,09 (±59,91)	5422,27 (±0,12)	0,0422 (±0,00)	0,0027 (±0,00)
320	1161796,74 (±269,17)	5955,77 (±5,29)	0,0417 (±0,00)	0,0026 (±0,00)
340	1297649,37 (±210,85)	6544,33 (±18,61)	0,0412 (±0,00)	0,0025 (±0,00)
360	1451073,88 (±672,37)	7196,66 (±10,39)	0,0406 (±0,00)	0,0025 (±0,00)
380	1621945,90 (±219,28)	7911,25 (±13,97)	0,0401 (±0,00)	0,0024 (±0,00)
400	1814625,89 (±142,06)	8719,41 (±15,80)	0,0396 (±0,00)	0,0023 (±0,00)

Результаты моделирования показали, что общая численность популяции увеличилась с 200000 до 1814625,89 индивидов в 20-м поколении, а число глухих индивидов увеличилось с 997,60 до 8719,41 (Таблица 12, Рисунок 14). При этом доля глухих индивидов в общей популяции снизилась с 0,49% до 0,48%. Доля индивидов, гомозиготных по рецессивному аллелю, в общей популяции увеличилась с 0,25% до 0,39% на 4-м поколении, а затем снизилась до 0,23% на 20-м поколении (Таблица 12, Рисунок 14). Соответственно, частота рецессивного мутантного аллеля в общей популяции снизилась с 5,25% до 3,96% после 20 поколений. Доля рецессивных гомозигот среди глухих менялась соответственно: 50% в стартовой популяции с ростом до 62% на 4-м поколении, с последующим постоянным снижением до 48% в конце моделирования (20 поколений).

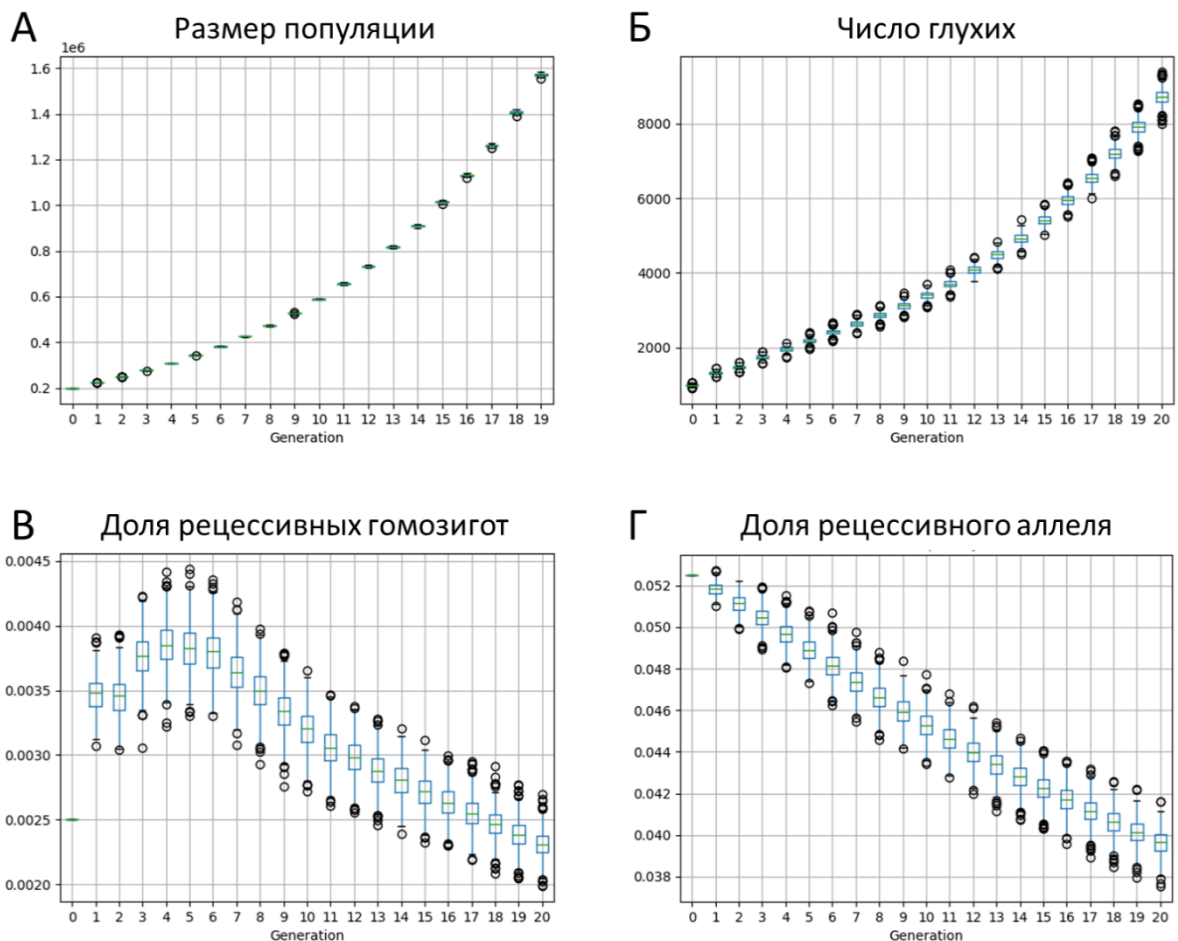


Рисунок 14. Результаты моделирования сценария 2 «Ослабленный отбор».

А – Общий размер популяции. **Б** – число глухих индивидов. **В** – Доля индивидов гомозиготных по рецессивному мутантному аллелю. **Г** – Частота рецессивного мутантного аллеля в популяции.

3.3.3 Сценарий 3 – «Отсутствие отбора»

Третий сценарий представляет собой модель популяции, в которой все индивиды могли свободно вступать в брак независимо от фенотипа и у всех типов брачных пар были одинаковые репродуктивные возможности. Этот сценарий представлял собой отсутствие давления отбора из-за отсутствия ограничений фенотипа глухоты.

Таблица 13. Результаты моделирования сценария 3 – «Отсутствие отбора».

Год ы	Размер популяции (0,99 ДИ)	Глухие индивиды (0,99 ДИ)	Частота рецессивного мутантного аллеля (0,99 ДИ)	Доля гомозигот по рецессивному мутантному аллелю (0,99 ДИ)
0	200000,00 (±0,00)	999,07 (±0,81)	0,0525 (±0,00)	0,0025 (±0,00)
20	223666,00 (±0,00)	1164,12 (±1,10)	0,0524 (±0,00)	0,0027 (±0,00)
40	250071,12 (±24,93)	1310,86 (±2,57)	0,0523 (±0,00)	0,0027 (±0,00)
60	280034,20 (±15,11)	1464,80 (±1,55)	0,0523 (±0,00)	0,0027 (±0,00)
80	312666,16 (±8,31)	1637,01 (±0,04)	0,0523 (±0,00)	0,0027 (±0,00)
100	349382,29 (±31,36)	1826,57 (±2,89)	0,0523 (±0,00)	0,0027 (±0,00)
120	389421,05 (±39,87)	2036,77 (±3,87)	0,0523 (±0,00)	0,0027 (±0,00)
140	435374,32 (±80,93)	2280,41 (±0,90)	0,0523 (±0,00)	0,0027 (±0,00)
160	486080,33 (±22,52)	2541,44 (±3,01)	0,0523 (±0,00)	0,0027 (±0,00)
180	544266,32 (±82,43)	2848,20 (±5,29)	0,0523 (±0,00)	0,0027 (±0,00)
200	609276,45 (±105,20)	3188,42 (±6,88)	0,0523 (±0,00)	0,0027 (±0,00)
220	680797,93 (±61,70)	3556,74 (±0,00)	0,0523 (±0,00)	0,0027 (±0,00)
240	761091,75 (±63,01)	3978,40 (±1,95)	0,0523 (±0,00)	0,0027 (±0,00)
260	852284,26 (±128,70)	4455,51 (±2,36)	0,0523 (±0,00)	0,0027 (±0,00)
280	951729,71 (±208,89)	4979,58 (±16,49)	0,0523 (±0,00)	0,0027 (±0,00)
300	1064259,76 (±250,88)	5560,88 (±1,02)	0,0523 (±0,00)	0,0027 (±0,00)
320	1190192,44 (±432,20)	6226,55 (±2,61)	0,0523 (±0,00)	0,0027 (±0,00)
340	1331127,28 (±370,70)	6968,70 (±14,91)	0,0523 (±0,00)	0,0027 (±0,00)
360	1490730,70 (±92,00)	7805,32 (±22,52)	0,0523 (±0,00)	0,0027 (±0,00)
380	1668175,88 (±204,94)	8726,21 (±17,51)	0,0523 (±0,00)	0,0027 (±0,00)
400	1868655,58 (±345,94)	9776,90 (±0,16)	0,0523 (±0,00)	0,0027 (±0,00)

По этому сценарию численность популяции увеличилась с начальных 200000 до 1868655,58 индивидов в 20-м поколении, а число глухих индивидов увеличилось с 999,07 до 9776,90 (Таблица 13, Рисунок 15). Доля глухих индивидов составила 0,52% на первом поколении и не менялась на всем протяжении моделирования. Частота рецессивного мутантного аллеля (5,25%) практически не изменилась на протяжении 20 поколений (Таблица 13, Рисунок

15). Доля рецессивных гомозигот также изменилась незначительно. В общей популяции она выросла с 0,25% до 0,27% в 1-м поколении, а затем оставалась постоянной до 20-го поколения (Таблица 13, Рисунок 15). Среди глухих она колебалась около значения 51,5%.

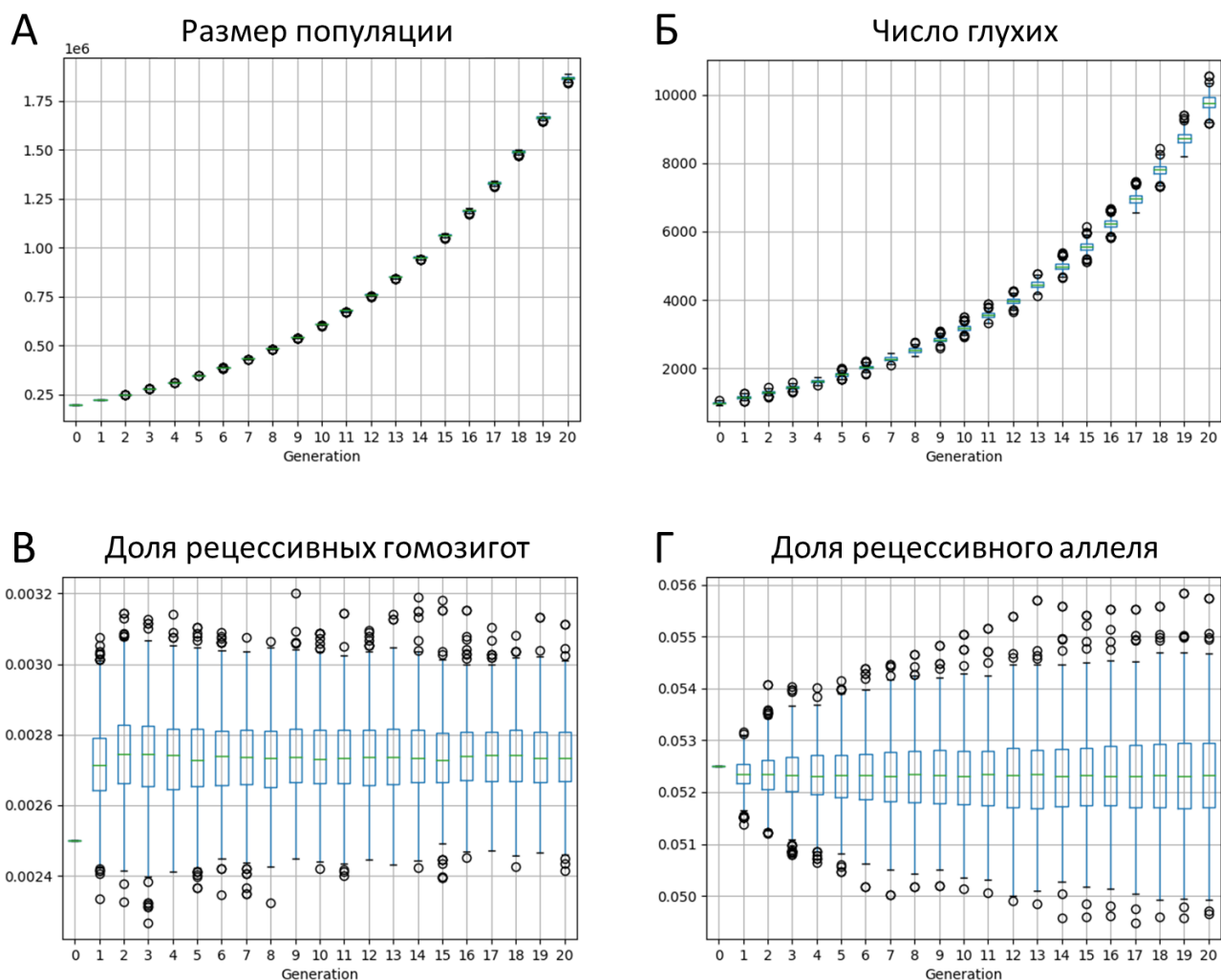


Рисунок 15. Результаты моделирования сценария 3 «Отсутствие отбора».

А – Общий размер популяции. **Б** – число глухих индивидов. **В** – Доля индивидов гомозиготных по рецессивному мутантному аллелю. **Г** – Частота рецессивного мутантного аллеля в популяции.

3.4 Прогноз распространенности аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа в зависимости от давления отбора

В данном разделе нами было проведено моделирование распространения наследственной потери слуха при трех различных условиях давления отбора на фенотип глухоты. Интенсивность давления отбора регулировалась путем изменения условий вступления в брак агентов и средним числом детей у пары индивидов в зависимости от типа брака (слышащий – слышащий, глухой – слышащий, глухой – глухой).

В моделируемой популяции сценария 1 – «Отбор» наблюдалось значительное снижение встречаемости наследственной потери слуха (с 0,25% до 0,07%) и частоты патогенного аллеля (с 5,25% до 2,57%) (Рисунок 16). При этом общая доля глухих индивидов также снижалась (с 0,49% до 0,31%) в силу уменьшения вклада наследственной глухоты (с 50% до 22%). При этом в данном сценарии доля ненаследственной потери слуха была постоянной. Этот сценарий предполагал, что глухие люди не могут вступать в брак, если они не используют язык жестов для общения (отсутствие лингвистической гомогамии), и соответственно не могут иметь потомство. Таким образом, генетическая приспособленность глухих близка к нулю, что указывает на высокое давление отбора против глухоты. В такой популяции потомство с наследственной глухотой может появиться (с вероятностью 25%) только от слышащих родителей, которые оба являются гетерозиготными носителями рецессивного патогенного аллеля. Следовательно, наблюдаемое непрерывное снижение частоты мутантного аллеля является результатом уменьшения доли рецессивных мутантных гомозигот в популяции.

В сценарии 2 – «Ослабленный отбор», при наличии ассортативных браков доля рецессивных мутантных гомозигот значительно увеличилась (с 0,25% до 0,39%) в течение первых 4 поколений (80 лет), а затем снизилась до 0,23% на 20-м поколении (400 лет), что в 3,2 раза выше по сравнению с популяцией без сообщества глухих (0,07%). Частота рецессивного мутантного аллеля снизилась с 5,25% до 3,96%. Этот сценарий представлял собой

ослабленный отбор из-за наличия лингвистической гомогамии среди глухих людей. Эти данные позволяют предположить, что ассортативные браки между глухими людьми, основанные на лингвистической гомогамии (язык жестов), приводят к увеличению частоты наследственной потери слуха, как это было показано ранее в других исследованиях влияния социальных факторов на наследственную потерю слуха (Nance, Kearsey, 2004; Arnos et al., 2008; Blanton et al., 2010). Снижение доли рецессивных мутантных гомозигот после 6-го поколения, показанное в популяции с ассортативными браками среди глухих, связано со снижением рождаемости глухих относительно слышащих на 22%. Такая разница в рождаемости была задана в исходных параметрах сценариев для представления фактических данных о воспроизводстве глухих в Якутии (Romanov et al., 2018). Тем не менее, даже при сниженных репродуктивных возможностях доля глухих индивидов в 20-м поколении (через 400 лет) выше, чем при отсутствии ассортативных браков.

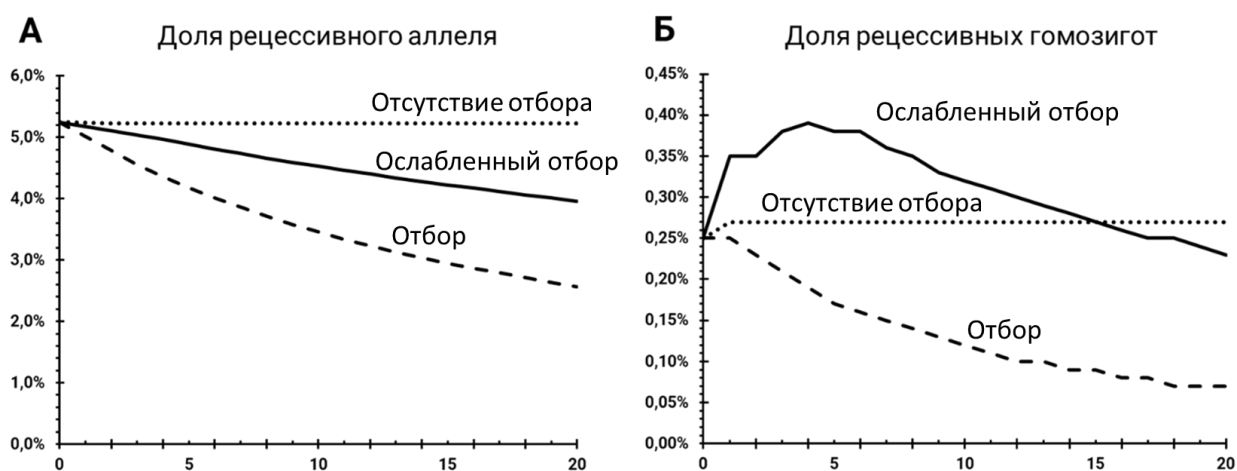


Рисунок 16. Сопоставление результатов моделирования. **А** – Изменение доли рецессивного аллеля; **Б** – Изменение доли гомозигот по рецессивному аллелю. По оси абсцисс указаны поколения (1 поколение = 20 лет).

Интересно отметить наблюдаемое длительное снижение частоты мутантных аллелей в общей популяции в сценариях 1 – «Отбор» и 2 – «Ослабленный отбор» с исходных 5,25% до 3,96% и 2,57%, соответственно. Что касается сценария 1 – «Отбор», частота мутантного аллеля снизилась из-за

отсутствия браков между глухими людьми. В популяции, в которой потеря слуха обусловлена только рецессивной однолокусной глухотой (других причин нет), пара глухих людей, состоящих в браке, сможет иметь только глухих детей, тем самым увеличивая вклад рецессивных мутантных гомозигот в следующее поколение. Подобный эффект наблюдался в исследовании Дерека Брауна и его коллег, где доля гомозигот увеличилась на 23% (с 0,017% до 0,022%), в то время как частота рецессивного патогенного аллеля не изменилась (увеличение всего на 0,002%) (Braun et al., 2020).

Моделирование по сценарию 3 – «Отсутствие отбора» показало, что распространенность наследственной потери слуха не изменилась. Этот сценарий предполагает, что все индивиды могли свободно вступать в брак независимо от фенотипа и у всех типов брачных пар были одинаковые репродуктивные возможности. В этом случае не существует ассортативных браков по глухоте, и генетическая приспособленность всех индивидов становится одинаковой независимо от их генотипа. Поэтому долю рецессивных гомозигот (q^2) в популяции будет определять вероятность браков между двумя глухими индивидами ($q^2 \times q^2$). И доля таких браков будет гораздо ниже, чем в популяции с ассортативными браками по глухоте. Данный сценарий представляет собой панмиктическую популяцию, в которой все индивиды обладают равной генетической приспособленностью (genetic fitness), а соотношение генотипов и частоты аллелей будут постоянными из поколения в поколение в соответствии с законом Харди-Вайнберга. Случайный выбор брачных партнеров, не зависящий от фенотипа, не может привести к увеличению распространенности наследственной потери слуха (Рисунок 16). Подобный «панмиктический» сценарий в сравнении со сценарием с ассортативными браками по глухоте был проверен в двух предыдущих исследованиях (Nance, Kearsey, 2004; Braun et al., 2020). В 2004 году Уолтэр Нэнс и Майкл Кирси смоделировали сценарий с абсолютно случайным выбором партнера и равными репродуктивными возможностями глухих и слышащих людей, что привело к минимальному увеличению доли

мутантных гомозигот (на ~1,5%) за 400 лет (Nance, Kearsey, 2004). Однако Дерек Браун и его коллеги показали, что в модели популяции со случайными браками частота патогенного аллеля и доля мутантных гомозигот не изменились за 200 лет (10 поколений) (Braun et al., 2020).

В целом, результаты моделирования показали, что распространенность АРГ 1А типа в эндогамных популяциях с высокой частотой гетерозиготного носительства патогенного аллеля может резко возрасть при частых ассортативных браках за относительно короткий период времени (в 1,56 раза за 80 лет). Однако, при неизменных условиях, доля рецессивных гомозигот быстро выходит на короткое плато, а затем непрерывно снижается (до 0,23%). Более того, в долгосрочной перспективе изучаемый эффект может быть нивелирован ростом «социального равенства» глухих, о чем свидетельствуют результаты моделирования отсутствия отбора, при котором частоты генотипов и аллелей остаются неизменными.

Однако, необходимо отметить, что на полученные результаты могли повлиять некоторые ограничения и допущения при моделировании. Несмотря на то что при моделировании были использованы достоверные параметры относительной фертильности, структуры браков и распространенности патогенных вариантов гена *GJB2* у глухих в референсной популяции, неизвестно, как эти параметры могут измениться в ближайшем будущем. Также в модели не учитывались другие формы наследственной врожденной глухоты, и их вклад в этиологию наследственной потери слуха в референсной популяции достоверно не установлен. Более сложные модели, включающие эти факторы, смогут обеспечить лучшее понимание их взаимодействия и позволят составлять более точные прогнозы. Несмотря на эти ограничения, результаты данного исследования демонстрируют, что агентно-ориентированное компьютерное моделирование является мощным инструментом при анализе динамики наследственных признаков в популяциях с неслучайной брачной структурой.

Моделирование и прогнозирование динамики наследственной потери слуха затруднено её гетерогенностью во многих популяциях. Необходимо учитывать большее количество встречающихся генетических локусов (два или даже три). Более того, увеличение масштаба модели может вызвать появление ранее не рассмотренных проблем. Моделирование популяций с большей численностью, например, мегаполисов, не может быть реализовано просто за счет увеличения числа агентов в модели. Для этого необходимы данные о характере взаимодействий больших групп людей. Мы предполагаем, что взаимодействия в очень больших популяциях (десятки или сотни миллионов человек) на самом деле являются взаимодействиями отдельных сообществ меньшего масштаба (от десятков тысяч до миллиона). В связи с этим данное исследование было посвящено таким относительно небольшим сообществам. После того, как мы получим более четкое представление о характере взаимодействий внутри них, станет возможным изучение более крупных сообществ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе, посвященной моделированию динамики распространения аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа в изолированной популяции человека в зависимости от давления отбора, мы определили встречаемость и долю людей, владеющих языком жестов, в России, проанализировав имеющиеся данные Всероссийской переписи 2010 г. Генетико-эпидемиологические данные о распространенности языка жестов могут быть применены в качестве косвенного показателя относительного накопления наследственных форм потери слуха в отдельных регионах. При этом, выявление таких регионов может указать на соответствующие популяции, которые могут рассматриваться в качестве референсных для разрабатываемой компьютерной модели. Анализ данных переписи населения показал, что количество людей, указавших владение жестовым языком в России составляет 120528 (0,087%) из 138312535 респондентов, при этом информация была доступна для 73 регионов РФ из 85. Абсолютное число владеющих жестовым языком, в целом, было согласовано с численностью населения в соответствующих регионах. Количество людей, владеющих жестовым языком, варьировало от 29 на Чукотке до 9342 в Москве, со средним числом 1466,63 на регион. Доля владеющих жестовым языком варьировала от 0,045% до 0,261%. Так, классификация по 25 и 75 перцентилям определило значения доли в 14 регионах как «низкие», в 48 – «средние» и в 11 – «высокие». Наибольшая доля была зарегистрирована в Республике Тыва – 0,261% (ДИ 0,244 – 0,028%). Высокой доля жестового языка также была в следующих регионах: Республика Саха – 0,180% (0,171 – 0,188%); Республика Адыгея – 0,149% (0,138 – 0,161%); Республика Алтай – 0,140% (0,124 – 0,157%); Республика Хакасия – 0,134% (0,124 – 0,144%); и Орловская область – 0,133% (0,125 – 0,142%). Самая низкая доля – 0,045% (0,042 – 0,049%) зарегистрирована в Ханты-Мансийском автономном округе, хотя по сравнению с некоторыми другими регионами не было выявлено достоверных отличий: Ямало-Ненецкий – 0,050% (0,044 – 0,057%), Мордовия – 0,052%

(0,048 – 0,056%), Чеченская Республика – 0,052% (0,049 – 0,057%) и Чукотский автономный округ – 0,060% (0,041 – 0,086).

Полученные данные о высокой доле людей, владеющих жестовым языком, в некоторых регионах Сибири (Республика Тыва, Республика Саха (Якутия) и Республика Алтай) согласуются с имеющимися данными о высокой распространенности уникальных патогенных вариантов в генах, ассоциированных с нарушением слуха, среди коренного населения этих регионов (тувинцев, якутов и алтайцев). Мы предполагаем, что определенное накопление наследственных форм тугоухости может быть также выявлено и в других регионах России с высокой долей людей, владеющих жестовым языком. На основе полученных данных, в качестве референсной популяции для компьютерного моделирования динамики распространения АРГ 1А, нами была выбрана изолированная популяция якутов.

В работе был проведен генетико-демографический анализ, который включал сбор и анализ параметров репродукции и брачной структуры глухих индивидов в сопоставлении с данными о вкладе мутаций гена *GJB2* в этиологию наследственной потери слуха в популяции якутов. Эти данные были необходимы для достоверного компьютерного моделирования распространения АРГ 1А типа на примере референсной изолированной популяции. Анализ параметров репродукции глухих людей выявил более низкое, статистически значимое по сравнению с контрольной выборкой (их слышащие сибсы), среднее число детей, как у глухих индивидуумов в целом ($1,76 \pm 0,10$ и $2,24 \pm 0,09$, соответственно, $p=0,0018$), так и при сопоставлении групп женщин ($1,82 \pm 0,12$ и $2,34 \pm 0,11$, соответственно, $p=0,0046$) и мужчин ($1,69 \pm 0,16$ и $2,16 \pm 0,14$, соответственно, $p=0,0497$). Между выборками глухих и контрольной выборкой не было обнаружено различий в числе бездетных индивидуумов. Относительная фертильность глухих в сравнении с их слышащими сибсами составила 0,78. Анализ брачной структуры глухих людей показал, что доля ассортативных браков составляет 77,1% (81 из 105 проанализированных браков), а в 22,9% случаев (24 брака) браки были

заключены между глухими и слышащими людьми. Среди всех ассортативных браков доля комплементарных и некомплементарных браков составила 76,5% (62 из 81) и 23,5% (19 из 81), соответственно.

В результате молекулярно-генетического исследования в выборке глухих индивидуумов было идентифицировано 15 различных *GJB2*-генотипов. Биаллельные рецессивные мутации гена *GJB2* (8 различных *GJB2*-генотипов) были обнаружены у 43 из 102 обследованных глухих (42,2%), что подтвердило у них диагноз АРГ 1А типа. Этот показатель сопоставим с ранее полученными для Якутии данными (на другой выборке глухих индивидуумов) – 48,8%. Мы также проанализировали 37 ассортативных брачных пар с известными у обоих брачных партнеров *GJB2*-генотипами, включающих (по данным о состоянии слуха у их детей) 25 комплементарных и 12 – некомплементарных браков. Особый интерес представляет анализ некомплементарных браков с точки зрения их потенциально повышенного вклада мутантных *GJB2*-аллелей в следующее поколение. Оказалось, что существенную долю среди ассортативных браков глухих людей в Якутии (около 24%, 9 из 37 браков) составляют некомплементарные браки, в которых у обоих супругов причиной глухоты являются мутации гена *GJB2*.

Для анализа распространения наследственной врожденной глухоты в изолированной популяции человека была разработана компьютерная модель. Для того чтобы определить влияние различной степени давления отбора на глухоту мы запустили программу при трех различных сценариях (наборах комбинаций начальных параметров модельной популяции) на протяжении 400 лет (20 поколений). Основным алгоритмом разработанных моделей является механизм выбора брачного партнера, основанный на взаимной оценке агентов в зависимости от их фенотипических параметров - слышащий или глухой, знание или незнание языка жестов. В референсной популяции при сценарии 1 – «Отбор» наблюдалось снижение доли глухих (с 0,25% до 0,07%) и частоты патогенного аллеля (с 5,25% до 2,57%). Этот сценарий предполагал, что глухие люди не могут вступать в брак, если они не используют язык жестов для

общения, и поэтому не имеют потомства. Таким образом, генетическая приспособленность глухих близка к нулю, что указывает на высокое давление отбора против глухоты. Следовательно, наблюдаемое непрерывное снижение частоты мутантных аллелей может быть результатом уменьшения доли рецессивных мутантных гомозигот в популяции. Моделирование по сценарию 2 – «Ослабленный отбор» показало, что доля глухих (рецессивных мутантных гомозигот) значительно увеличилась (с 0,25% до 0,39%) в течение первых 4 поколений (80 лет), а затем снизилась до 0,23% в 20-м поколении (400 лет), что в 3,2 раза выше по сравнению с популяцией без сообщества глухих (0,07%). Частота рецессивного мутантного аллеля снизилась с 5,25% до 3,96%. Эти данные позволяют предположить, что ассортативные браки между глухими людьми, основанные на лингвистической гомогамии (язык жестов), приводят к увеличению частоты наследственной потери слуха. Моделирование по сценарию 3 – «Отсутствие отбора» показало, что распространенность наследственной потери слуха не изменилась и осталась на начальном уровне. Этот сценарий предполагал, что развитие современных медицинских технологий и социальных программ реабилитации глухих приводит к их большей интеграции в общество и, как следствие, отсутствию снижения репродуктивных возможностей, несмотря на их патогенные генотипы. В этом случае не существует ассортативных браков по глухоте, поскольку все индивиды становятся «слышащими» и генетическая приспособленность всех индивидов становится одинаковой независимо от их генотипа. Поэтому доля рецессивных гомозигот (q^2) в популяции будет определять вероятность брака двух глухих индивидов ($q^2 \times q^2$). И доля таких браков будет гораздо ниже, чем в популяции с ассортативными браками по глухоте. Таким образом, данный сценарий представляет собой панмиктическую популяцию, в которой все индивиды обладают равной генетической приспособленностью, а частоты генотипов и аллелей будут постоянными в соответствии с законом Харди-Вайнберга.

ВЫВОДЫ

1. Анализ генетико-эпидемиологических, генетико-демографических и молекулярно-генетических данных о состоянии глухого населения в Якутии, примененной в качестве референсной изолированной популяции человека, показал:

- Высокая доля людей, владеющих жестовым языком (0,180%, второе место по Российской Федерации) согласуется с распространенностью аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа (20:100000), обусловленной мутациями гена *GJB2*, встречающихся с высокой частотой в этом регионе Сибири.
- Доля ассортативных браков между глухими индивидуумами составляет 77,1%, среди которых 24% являются некомплементарными (потеря слуха у обоих супругов обусловлена рецессивными мутациями гена *GJB2*).
- Вклад биаллельных мутаций гена *GJB2* в этиологию потери слуха в обследованной выборке составляет 42,2%.
- Среднее число детей у глухих индивидуумов снижено по сравнению с их слышащими сибсами ($1,76 \pm 0,10$ и $2,24 \pm 0,09$, соответственно, $p=0,0018$).

2. Разработана компьютерная агентно-ориентированная модель динамики распространения АРГ 1А типа в изолированной популяции человека в зависимости от интенсивности давления отбора по глухоте, ключевым алгоритмом которой является выбор брачных партнеров и создание нового поколения агентов на основании генотипов родительских агентов из текущего поколения.

- В рамках алгоритма программы решена задача по имитации давления отбора, путем изменения вероятности формирования брачной пары агентами в зависимости от сочетаний их фенотипов (глухой/слышащий), знания языка жестов и рождаемостью (среднее число детей), зависящей от типа брака агентов (ассортативный /не ассортативный).

3. Моделирование динамики распространения аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа в изолированной популяции человека по трем основным сценариям (отбор, ослабленный отбор, отсутствие отбора), в течение 20 поколений (400 лет) показало:

- При давлении отбора против признака «глухота» (отсутствие браков у глухих людей) распространенность снижается (с 0,25% до 0,07%),
- При ослаблении отбора (наличие языковой гомогамии у глухих) происходит значительный рост распространенности в течение первых 4 поколений (с 0,25% до 0,39%), а затем происходит постепенное снижение (до 0,23%) до 20-го поколения.
- При отсутствии отбора (случайный выбор брачного партнера независимо от фенотипа) распространенность не меняется.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Байраков В. И. Инвалидность вследствие болезней уха у взрослого населения и пути развития социальной реабилитации и интеграции инвалидов: Дис. ... д. мед. наук. Москва. 2007. – 374 с.

Барашков Н. А., Джемилева Л. У., Федорова С. А., Максимова Н. Р., Хуснутдинова Э. К. Мутации гена коннексина 26 (GJB2) у больных наследственной несиндромальной сенсоневральной тугоухостью в Республике Саха (Якутия) // Вестник оториноларингологии. 2008. № 5. С. 23–29.

Пенин Г. Н., Красильникова О. А. Особенности коммуникации детей со сложными сенсорными нарушениями // Известия РГПУ им. А.И. Герцена. 2018. (190). С. 55–63.

Пузырёв В. П., Степанов В. А., Голбуенко М. В., Пузырёв К. В., Максимова Н. Р., Харьков В. Н., Спиридонова М. Г., Ноговицына А. Н. Линии мтДНК и Y-хромосомы в популяции якутов // Генетика. 2003. № 7 (39). С. 975–981.

Федорова С. А., Бермишева М. А., Виллемс Р., Максимова Н. Р., Хуснутдинова Э. К. Анализ линий митохондриальной ДНК в популяции якутов // Молекулярная биология. 2003. № 4 (37). С. 643–653.

Хитринская И. Ю., Степанов В. А., Пузырёв В. П., Спиридонова М. Г., Пузырёв К. В., Максимова Н. Р., Ноговицына А. Н. Генетическое своеобразие населения Якутии по данным аутосомных локусов // Молекулярная биология. 2003. № 2 (37). С. 234–239.

Aasen T., Johnstone S., Vidal-Brime L., Lynn K., Koval M. Connexins: Synthesis, Post-Translational Modifications, and Trafficking in Health and Disease // International Journal of Molecular Sciences. 2018. № 5 (19). P. 1296.

Abe S., Usami S., Shinkawa H., Kelley P. M., Kimberling W. J. Prevalent connexin 26 gene (GJB2) mutations in Japanese. // Journal of Medical Genetics. 2000. № 1 (37). P. 41–3.

Abidi O., Boulouiz R., Nahili H., Ridal M., Alami M. N., Tlili A., Rouba H., Masmoudi S., Chafik A., Hassar M., Barakat A. GJB2 (connexin 26) gene mutations in Moroccan patients with autosomal recessive non-syndromic hearing loss and carrier frequency of the common GJB2-35delG mutation // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2007. № 8 (71). P. 1239–45.

Al-Krenawi A., Graham J. R. A comparison of family functioning, life and marital satisfaction, and mental health of women in polygamous and monogamous marriages // *International Journal of Social Psychiatry*. 2006. № 1 (52). P. 5–17.

Arnos K. S., Welch K. O., Tekin M., Norris V. W., Blanton S. H., Pandya A., Nance W. E. A Comparative Analysis of the Genetic Epidemiology of Deafness in the United States in Two Sets of Pedigrees Collected More than a Century Apart // *American Journal of Human Genetics*. 2008. № 2 (83). P. 200–207.

Balci B., Gerçeker F. O., Aksoy S., Sennaroğlu G., Kalay E., Sennaroğlu L., Dinçer P. Identification of an ancestral haplotype of the 35delG mutation in the GJB2 (connexin 26) gene responsible for autosomal recessive non-syndromic hearing loss in families from the Eastern Black Sea Region in Turkey // *Turkish Journal of Pediatrics*. № 3 (47). P. 213–21.

Barashkov N. A., Dzhemileva L. U., Fedorova S. A., Teryutin F. M., Posukh O. L., Fedotova E. E., Lobov S. L., Khusnutdinova E. K. Autosomal recessive deafness 1A (DFNB1A) in Yakut population isolate in Eastern Siberia: extensive accumulation of the splice site mutation IVS1+1G>A in GJB2 gene as a result of founder effect // *Journal of Human Genetics*. 2011. № 9 (56). P. 631–639.

Barashkov N. A., Pshennikova V. G., Posukh O. L., Teryutin F. M., Solovyev A. V., Klarov L. A., Romanov G. P., Gotovtsev N. N., Kozhevnikov A. A., Kirillina E. V., Sidorova O. G., Vasilyeva L. M., Fedotova E. E., Morozov I. V., Bondar A. A., Solovyeva N. A., Kononova S. K., Rafailov A. M., Sazonov N. N., Alekseev A. N., Tomsy M. I., Dzhemileva L. U., Khusnutdinova E. K., Fedorova S. A. Spectrum and Frequency of the GJB2 Gene Pathogenic Variants in a Large Cohort of Patients with Hearing Impairment Living in a Subarctic Region of Russia (the Sakha Republic) // *PLOS ONE*. 2016. № 5 (11). P. e0156300.

Bell A. G. Memoir Upon the Formation of a Deaf Variety of the Human Race / A. G. Bell, National Academy of Sciences, 1884.

Bell A. M. Visible speech: the science of universal alphabetics; or Self-interpreting physiological letters, for the writing of all languages in one alphabet / A. M. Bell, London: Simpkin, Marshall & Co., 1867. 126 c.

Blanton S. H., Nance W. E., Norris V. W., Welch K. O., Burt A., Pandya A., Arnos K. S. Fitness Among Individuals with Early Childhood Deafness: Studies in Alumni Families from Gallaudet University // *Annals of Human Genetics*. 2010. № 1 (74). P. 27–33.

Bliznetz E. A., Lalayants M. R., Markova T. G., Balanovsky O. P., Balanovska E. V, Skhalyakho R. A., Pocheshkhova E. A., Nikitina N. V, Voronin S. V, Kudryashova E. K., Glotov O. S., Polyakov A. V Update of the GJB2/DFNB1 mutation spectrum in Russia: a founder Ingush mutation del(GJB2-D13S175) is the most frequent among other large deletions // *Journal of Human Genetics*. 2017. № 8 (62).

Brobby G. W., Müller-Myhsok B., Horstmann R. D. Connexin 26 R143W Mutation Associated with Recessive Nonsyndromic Sensorineural Deafness in Africa // *New England Journal of Medicine*. 1998. № 8 (338). P. 548–550.

Carlsson P.-I. I., Danermark B., Borg E. Marital status and birthrate of deaf people in two Swedish counties: The impact of social environment in terms of deaf community // *American Annals of the Deaf*. 2004. № 5 (149). P. 415–420.

Castle W. E. The genetics of multi-nippled sheep // *Journal of Heredity*. 1924. № 2 (15). P. 75–85.

Ceriani F., Pozzan T., Mammano F. Critical role of ATP-induced ATP release for Ca²⁺ signaling in nonsensory cell networks of the developing cochlea // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016. № 46 (113).

Chaabani H., Arab S. Ben, Chebbi K. Genetic heterogeneity study of non-syndromic autosomal recessive sensorineural deafness within the Tunisian population // *Annales de Genetique*. 1995. № 3 (38). P. 158–61.

Chaib H., Lina-Granade G., Guilford P., Plauchu H., Levilliers J., Morgon A., Petit P. A gene responsible for a dominant form of neurosensory non-syndromic deafness maps to the NSRD1 recessive deafness gene interval // *Human Molecular Genetics*. 1994. № 12 (3). P. 2219–2222.

Chan D. K., Chang K. W. GJB2-associated hearing loss: Systematic review of worldwide prevalence, genotype, and auditory phenotype // *Laryngoscope*. 2014. № 2 (124). P. 34–53.

Chung P. S., Robinson O. W., Morton N. E. A note on deaf mutism // *Annals of Human Genetics*. 1959. (23). P. 357–66.

Crow J. F., Felsenstein J. The effect of assortative mating on the genetic composition of a population // *Eugenics Quarterly*. 1968. № 2 (15). P. 85–97.

Castillo I. del, Moreno-Pelayo M. A., Castillo F. J. del, Brownstein Z., Marlin S., Adina Q., Cockburn D. J., Pandya A., Siemering K. R., Chamberlin G. P., Ballana E., Wuyts W., Maciel-Guerra A. T., Álvarez A., Villamar M., Shohat M., Abeliovich D., Dahl H.-H. M., Estivill X., Gasparini P., Hutchin T., Nance W. E., Sartorato E. L., Smith R. J. H., Camp G. Van, Avraham K. B., Petit C., Moreno F. Prevalence and Evolutionary Origins of the del(GJB6-D13S1830) Mutation in the DFNB1 Locus in Hearing-Impaired Subjects: a Multicenter Study // *American Journal of Human Genetics*. 2003. № 6 (73). P. 1452–1458.

Castillo I. del, Villamar M., Moreno-Pelayo M. A., Castillo F. J. del, Álvarez A., Tellería D., Menéndez I., Moreno F. A Deletion Involving the Connexin 30 Gene in Nonsyndromic Hearing Impairment // *New England Journal of Medicine*. 2002. № 4 (346). P. 243–249.

Castillo I. del, Villamar M., Moreno-Pelayo M. A., Castillo F. J. del, Álvarez A., Tellería D., Menéndez I., Moreno F. A Deletion Involving the Connexin 30 Gene in Nonsyndromic Hearing Impairment // *New England Journal of Medicine*. 2002. № 4 (346). P. 243–249.

Denoyelle F., Weil D., Maw M. A., Wilcox S. A., Lench N. J., Allen-Powell D. R., Osborn A. H., Dahl H. H., Middleton A., Houseman M. J., Dodé C., Marlin S., Boulila-ElGaïed A., Grati M., Ayadi H., BenArab S., Bitoun P., Lina-Granade

G., Godet J., Mustapha M., Loiselet J., El-Zir E., Auboiss A., Joannard A., Levilliers J., Garabédian E. N., Mueller R. F., Gardner R. J., Petit P. Prelingual deafness: high prevalence of a 30delG mutation in the connexin 26 gene // *Human Molecular Genetics*. 1997. № 12 (6). P. 2173–7.

Dzhemileva L. U., Barashkov N. A., Posukh O. L., Khusainova R. I., Akhmetova V. L., Kutuev I. A., Gilyazova I. R., Tadinova V. N., Fedorova S. A., Khidiyatova I. M., Lobov S. L., Khusnutdinova E. K. Carrier frequency of GJB2 gene mutations c.35delG, c.235delC and c.167delT among the populations of Eurasia // *Journal of Human Genetics*. 2010. № 11 (55). P. 749–754.

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.-P. Unique spectra of deafness-associated mutations in Mongolians provide insights into the genetic relationships among Eurasian populations // *PLOS ONE*. 2018. № 12 (13).

Estivill X., Fortina P., Surrey S., Rabionet R., Melchionda S., D'Agruma L., Mansfield E., Rappaport E., Govea N., Milà M., Zelante L., Gasparini P. Connexin-26 mutations in sporadic and inherited sensorineural deafness // *Lancet* (London, England). 1998. № 9100 (351). P. 394–8.

Fay E. A. *Marriages of the deaf in America: An inquiry concerning the results of marriages of the deaf in America* / E. A. Fay, Gibson Bros., printers and bookbinders, 1898.

Fedorova S. A., Reidla M., Metspalu E., Metspalu M., Rootsi S., Tambets K., Trofimova N., Zhadanov S. I., Hooshier Kashani B., Olivieri A., Voevoda M. I., Osipova L. P., Platonov F. A., Tomskey M. I., Khusnutdinova E. K., Torroni A., Vilems R. Autosomal and uniparental portraits of the native populations of Sakha (Yakutia): implications for the peopling of Northeast Eurasia // *BMC Evolutionary Biology*. 2013. (13). P. 127.

Feldmann D., Denoyelle F., Chauvin P., Garabédian E.-N., Couderc R., Odent S., Joannard A., Schmerber S., Delobel B., Leman J., Journel H., Catros H., Maréchal P. Le, Dollfus H., Eliot M.-M., Delaunoy J.-P., David A., Calais C., Drouin-Garraud V., Obstoy M.-F., Bouccara D., Sterkers O., Huy P. T. B., Goizet

C., Duriez F., Fellmann F., Hélias J., Vigneron J., Montaut B., Lewin P., Petit C., Marlin S. Large deletion of the GJB6 gene in deaf patients heterozygous for the GJB2 gene mutation: Genotypic and phenotypic analysis // *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2004. № 3 (127A). P. 263–267.

Fisher R. A. XV.—The Correlation between Relatives on the Supposition of Mendelian Inheritance // *Transactions of the Royal Society of Edinburgh*. 1919. № 52(2). P. 399–433.

Forge A., Becker D., Casalotti S., Edwards J., Marziano N., Nevill G. Gap junctions in the inner ear: Comparison of distribution patterns in different vertebrates and assesment of connexin composition in mammals // *The Journal of Comparative Neurology*. 2003. № 2 (467). P. 207–231.

Friedman T. B., Liang Y., Weber J. L., Hinnant J. T., Barber T. D., Winata S., Arhya I. N., Asher J. H. A gene for congenital, recessive deafness DFNB3 maps to the pericentromeric region of chromosome 17 // *Nature Genetics*. 1995. № 1 (9). P. 86–91.

Fuse Y., Doi K., Hasegawa T., Sugii A., Hibino H., Kubo T. Three novel connexin26 gene mutations in autosomal recessive nonsyndromic deafness // *NeuroReport*. 1999. № 9 (10). P. 1853–1857.

Gallant E., Francey L., Tsai E. A., Berman M., Zhao Y., Fetting H., Kaur M., Deardorff M. A., Wilkens A., Clark D., Hakonarson H., Rehm H. L., Krantz I. D. Homozygosity for the V37I GJB 2 mutation in fifteen probands with mild to moderate sensorineural hearing impairment: Further confirmation of pathogenicity and haplotype analysis in Asian populations // *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2013. № 9 (161).

Gasparini P., Estivill X., Volpini V., Totaro A., Castellvi-Bel S., Govea N., Mila M., Monica M. Della, Ventruto V., Benedetto M. De, Stanziale P., Zelante L., Mansfield E. S., Sandkuijl L., Surrey S., Fortina P. Linkage of DFNB1 to non-syndromic neurosensory autosomal-recessive deafness in Mediterranean families // *European Journal of Human Genetics*. 1997. № 2 (5). P. 83–8.

Gasparini P., Rabionet R., Barbujani G., Melchionda S., Petersen M., Brøndum-Nielsen K., Metspalu A., Oitmaa E., Pisano M., Fortina P., Zelante L., Estivill X. High carrier frequency of the 35delG deafness mutation in European populations // *European Journal of Human Genetics*. 2000. № 1 (8). P. 19–23.

Gialluisi A., Dediu D., Francks C., Fisher S. E. Persistence and transmission of recessive deafness and sign language: New insights from village sign languages // *European Journal of Human Genetics*. 2013. № 9 (21). P. 894–896.

Goodenough D. A., Paul D. L. Gap Junctions // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2009. № 1 (1). P. a002576–a002576.

Goodenough D. A., Goliger J. A., Paul D. L. Connexins, connexons, and intercellular communication // *Annual Review of Biochemistry*. 1996. № 1 (65). P. 475–502.

Gray P. *Reluctant Genius: Alexander Graham Bell and the Passion for Invention* / P. Gray, New York: Arcade Pub, 2006. 466 c.

Green G. E., Scott D. A., McDonald J. M., Woodworth G. G., Sheffield V. C., Smith R. J. Carrier rates in the midwestern United States for GJB2 mutations causing inherited deafness // *JAMA*. 1999. № 23 (281). P. 2211–6.

Greenwald B. *Revisiting Memoir Upon the Formation of a Deaf Variety of the Human Race: Alexander Graham Bell and Deaf Autonomy* под ред. B. Greenwald, J. Murray, Washington DC: Gallaudet University Press, 2016. P. 149–170.

Greenwald B. H., Cleve J. V. Van “A DEAF VARIETY OF THE HUMAN RACE”: HISTORICAL MEMORY, ALEXANDER GRAHAM BELL, AND EUGENICS // *Journal of the Gilded Age and Progressive Era*. 2015. № 1 (14). P. 28–48.

Guilford P., Arab S. Ben, Blanchard S., Levilliers J., Weissenbach J., Belkahia A., Petit P. A non-syndromic form of neurosensory, recessive deafness maps to the pericentromeric region of chromosome 13q // *Nature Genetics*. 1994. № 1 (6). P. 24–28.

Hamelmann C., Amedofu G. K., Albrecht K., Muntau B., Gelhaus A., Brobby G. W., Horstmann R. D. Pattern of connexin 26 (GJB2) mutations causing sensorineural hearing impairment in Ghana // *Human Mutation*. 2001. № 1 (18). P. 84–85.

Jaber L., Halpern G. J., Shohat T. Trends in the frequencies of consanguineous marriages in the Israeli Arab community // *Clinical Genetics*. 2000. № 2 (58). P. 106–10.

Jagger D. J., Forge A. Connexins and gap junctions in the inner ear – it's not just about K⁺ recycling // *Cell and Tissue Research*. 2015. № 3 (360). P. 633–644.

Johnson S. L., Ceriani F., Houston O., Polishchuk R., Polishchuk E., Crispino G., Zorzi V., Mammano F., Marcotti W. Connexin-Mediated Signaling in Nonsensory Cells Is Crucial for the Development of Sensory Inner Hair Cells in the Mouse Cochlea // *Journal of Neuroscience*. 2017. № 2 (37). P. 258–268.

Karafet T. M., Osipova L. P., Gubina M. A., Posukh O. L., Zegura S. L., Hammer M. F. High Levels of Y-Chromosome Differentiation among Native Siberian Populations and the Genetic Signature of a Boreal Hunter-Gatherer Way of Life // *Human Biology*. 2002. № 6 (74). P. 761–789.

Kelley P. M., Harris D. J., Comer B. C., Askew J. W., Fowler T., Smith S. D., Kimberling W. J. Novel mutations in the connexin 26 gene (GJB2) that cause autosomal recessive (DFNB1) hearing loss // *American Journal of Human Genetics*. 1998. № 4 (62). P. 792–9.

Kelsell D. P., Dunlop J., Stevens H. P., Lench N. J., Liang J. N., Parry G., Mueller R. F., Leigh I. M. Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness // *Nature*. 1997. № 6628 (387). P. 80–83.

Kenan G., Burck L. Trends in patrilineal parallel first cousin marriages among Israeli Arabs: 1949-1995 // *Annals of Human Biology*. № 4 (29). P. 398–413.

Kikuchi T., Kimura R., Paul D., Adams J. Gap junctions in the rat cochlea: immunohistochemical and ultrastructural analysis // *Anatomy and Embryology*. 1995. № 2 (191).

Kisch S. Disablement, Gender, and Deafhood among the Negev Arab-Bedouin // *Disability Studies Quarterly*. 2007. № 4 (27).

Kisch S. «Deaf discourse»: the social construction of deafness in a Bedouin community // *Medical Anthropology*. № 3 (27). P. 283–313.

Korver A. M. H., Smith R. J. H., Camp G. Van, Schleiss M. R., Bitner-Glindzicz M. A. K., Lustig L. R., Usami S. I., Boudewyns A. N. Congenital hearing loss // *Nature Reviews Disease Primers*. 2017. (3).

Kudo T., Ikeda K., Kure S., Matsubara Y., Oshima T., Watanabe K. i, Kawase T., Narisawa K., Takasaka T. Novel mutations in the connexin 26 gene (GJB2) responsible for childhood deafness in the Japanese population // *American Journal of Medical Genetics*. 2000. № 2 (90). P. 141–5.

Kusters A. Deaf utopias? Reviewing the sociocultural literature on the world's «Martha's Vineyard Situations» // *Journal of Deaf Studies and Deaf Education*. 2010. № 1 (15). P. 3–16.

Lautermann J., Cate W.-J. F. ten, Altenhoff P., Grümmer R., Traub O., Frank H.-G., Jahnke K., Winterhager E. Expression of the gap-junction connexins 26 and 30 in the rat cochlea // *Cell and Tissue Research*. 1998. № 3 (294). P. 415–420.

Lench N., Houseman M., Newton V., Camp G. Van, Mueller R. Connexin-26 mutations in sporadic non-syndromal sensorineural deafness // *Lancet* (London, England). 1998. № 9100 (351). P. 415.

Li H., Liu T. F., Lazrak A., Peracchia C., Goldberg G. S., Lampe P. D., Johnson R. G. Properties and regulation of gap junctional hemichannels in the plasma membranes of cultured cells // *Journal of Cell Biology*. 1996. № 4 (134). P. 1019–1030.

Liang C., Zhu Y., Zong L., Lu G.-J., Zhao H.-B. Cell degeneration is not a primary causer for Connexin26 (GJB2) deficiency associated hearing loss // *Neuroscience Letters*. 2012. № 1 (528). P. 36–41.

Liu X. Z., Xia X. J., Ke X. M., Ouyang X. M., Du L. L., Liu Y. H., Angeli S., Telischi F. F., Nance W. E., Balkany T., Xu L. R. The prevalence of connexin 26 (

GJB2) mutations in the Chinese population // Human Genetics. 2002. № 4–5 (111). P. 394–7.

Liu X.-Z., Yuan Y., Yan D., Ding E. H., Ouyang X. M., Fei Y., Tang W., Yuan H., Chang Q., Du L. L., Zhang X., Wang G., Ahmad S., Kang D. Y., Lin X., Dai P. Digenic inheritance of non-syndromic deafness caused by mutations at the gap junction proteins Cx26 and Cx31 // Human Genetics. 2009. № 1 (125). P. 53–62.

Liu Y.-P., Zhao H.-B. Cellular characterization of Connexin26 and Connexin30 expression in the cochlear lateral wall // Cell and Tissue Research. 2008. № 3 (333). P. 395–403.

Maeda S., Nakagawa S., Suga M., Yamashita E., Oshima A., Fujiyoshi Y., Tsukihara T. Structure of the connexin 26 gap junction channel at 3.5 Å resolution // Nature. 2009. № 7238 (458). P. 597–602.

Mammano F. Inner Ear Connexin Channels: Roles in Development and Maintenance of Cochlear Function // Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2019. № 7 (9). P. a033233.

Mammano F., Bortolozzi M. Ca²⁺ signaling, apoptosis and autophagy in the developing cochlea: Milestones to hearing acquisition // Cell Calcium. 2018. (70). P. 117–126.

Maw M. A., Allen-Powell D. R., Goodey R. J., Stewart I. A., Nancarrow D. J., Hayward N. K., Gardner R. J. The contribution of the DFNB1 locus to neurosensory deafness in a Caucasian population // American Journal of Human Genetics. 1995. № 3 (57). P. 629–35.

Morell R. J., Kim H. J., Hood L. J., Goforth L., Friderici K., Fisher R., Camp G. Van, Berlin P. I., Oddoux C., Ostrer H., Keats B., Friedman T. B., Agustin T. S., Dumon J. Mutations in the Connexin 26 Gene (GJB2) among Ashkenazi Jews with Nonsyndromic Recessive Deafness // New England Journal of Medicine. 1998. № 21 (339). P. 1500–1505.

Morton P. C., Nance W. E. Newborn Hearing Screening — A Silent Revolution // New England Journal of Medicine. 2006. № 20 (354). P. 2151–2164.

Nance W. E. The genetics of deafness // *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*. 2003. № 2 (9). P. 109–119.

Nance W. E., Kearsey M. J. Relevance of Connexin Deafness (DFNB1) to Human Evolution **This article represents the opinions of the authors and has not been peer-reviewed // *American Journal of Human Genetics*. 2004. № 6 (74). P. 1081–1087.

Nance W. E., Liu X.-Z., Pandya A. Relation between choice of partner and high frequency of connexin-26 deafness // *Lancet*. 2000. № 9228 (356). P. 500–501.

Nickel R., Forge A. Gap junctions and connexins in the inner ear: their roles in homeostasis and deafness // *Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery*. 2008. № 5 (16). P. 452–457.

Nielsen M. S., Axelsen L. N., Sorgen P. L., Verma V., Delmar M., Holstein-Rathlou N. H. Gap junctions // *Comprehensive Physiology*. 2012. 2(3). P. 1981–2035.

Norouzi V., Azizi H., Fattahi Z., Esteghamat F., Bazazzadegan N., Nishimura C., Nikzat N., Jalalvand K., Kahrizi K., Smith R. J. H., Najmabadi H. Did the GJB2 35delG mutation originate in Iran? // *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2011. № 10 (155). P. 2453–2458.

Pakendorf B., Novgorodov I. N., Osakovskij V. L., Danilova A. P., Protod'jakonov A. P., Stoneking M. Investigating the effects of prehistoric migrations in Siberia: genetic variation and the origins of Yakuts // *Human Genetics*. 2006. № 3 (120). P. 334–353.

Pallares-Ruiz N., Blanchet P., Mondain M., Claustres M., Roux A.-F. A large deletion including most of GJB6 in recessive non syndromic deafness: a digenic effect? // *European Journal of Human Genetics*. 2002. № 1 (10). P. 72–76.

Park H. J., Hahn S. H., Chun Y. M., Park K., Kim H. N. Connexin26 mutations associated with nonsyndromic hearing loss // *Laryngoscope*. 2000. № 9 (110). P. 1535–8.

Posukh O. L., Zytsar M. V., Bady-Khoo M. S., Danilchenko V. Y., Maslova E. A., Barashkov N. A., Bondar A. A., Morozov I. V., Maximov V. N., Voevoda M.

I. Unique Mutational Spectrum of the GJB2 Gene and Its Pathogenic Contribution to Deafness in Tuvinians (Southern Siberia, Russia): A High Prevalence of Rare Variant c.516G>C (p.Trp172Cys) // *Genes*. 2019. № 6 (10).

Posukh O., Pallarez-Ruiz N., Tadinova V., Osipova L., Claustres M., Roux A. F. First molecular screening of deafness in the Altai republic population // *BMC Medical Genetics*. 2005. (6). P. 1–7.

RamShankar M., Girirajan S., Dagan O., Ravi Shankar H. M., Jalvi R., Rangasayee R., Avraham K. B., Anand A. Contribution of connexin26 (GJB2) mutations and founder effect to non-syndromic hearing loss in India // *Journal of Medical Genetics*. 2003. № 5 (40). P. e68.

Richard G., White T. W., Smith L. E., Bailey R. A., Compton J. G., Paul D. L., Bale S. J. Functional defects of Cx26 resulting from a heterozygous missense mutation in a family with dominant deaf-mutism and palmoplantar keratoderma // *Human Genetics*. 1998. № 4 (103). P. 393–399.

Rickard S., Kelsell D. P., Sirimana T., Rajput K., MacArdle B., Bitner-Glindzicz M. Recurrent mutations in the deafness gene GJB2 (connexin 26) in British Asian families // *Journal of Medical Genetics*. 2001. № 8 (38). P. 530–3.

Rose S. P. *Genetic Studies of Profound Prelingual Deafness* 1975.

Rose S. P., Conneally P. M., Nance W. E. Genetic analysis of childhood deafness под ред. F. . Bess, New York: Grune & Stratton, 1977. P. 9–35.

Rothrock P. R., Murgia A., Sartorato E. L., Leonardi E., Wei S., Lebeis S. L., Yu L. E., Elfenbein J. L., Fisher R. A., Friderici K. H. Connexin 26 35delG does not represent a mutational hotspot // *Human Genetics*. 2003. № 1 (113). P. 18–23.

Ruben R. J. Sign language: its history and contribution to the understanding of the biological nature of language // *Acta Oto-Laryngologica*. 2005. № 5 (125). P. 464–7.

Sandler W., Meir I., Padden C., Aronoff M. The emergence of grammar: systematic structure in a new language // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005. № 7 (102). P. 2661–5.

Santos-Sacchi J., Dallos P. Intercellular communication in the supporting cells of the organ of Corti // *Hearing Research*. 1983. № 3 (9). P. 317–326.

Scott D. A., Carmi R., Elbedour K., Yosefsberg S., Stone E. M., Sheffield V. P. An autosomal recessive nonsyndromic-hearing-loss locus identified by DNA pooling using two inbred Bedouin kindreds // *American Journal of Human Genetics*. 1996. № 2 (59). P. 385–91.

Scott D. A., Kraft M. L., Carmi R., Ramesh A., Elbedour K., Yairi Y., Srisailapathy P. R., Rosengren S. S., Markham A. F., Mueller R. F., Lench N. J., Camp G. Van, Smith R. J., Sheffield V. P. Identification of mutations in the connexin 26 gene that cause autosomal recessive nonsyndromic hearing loss // *Human Mutation*. 1998. № 5 (11). P. 387–94.

Shahin H., Walsh T., Sobe T., Lynch E., King M.-C., Avraham K. B., Kanaan M. Genetics of congenital deafness in the Palestinian population: multiple connexin 26 alleles with shared origins in the Middle East // *Human Genetics*. 2002. № 3 (110).

Shinagawa J., Moteki H., Nishio S., Noguchi Y., Usami S. Haplotype Analysis of GJB2 Mutations: Founder Effect or Mutational Hot Spot? // *Genes*. 2020. № 3 (11). P. 250.

Sobe T., Vreugde S., Shahin H., Berlin M., Davis N., Kanaan M., Yaron Y., Orr-Urtreger A., Frydman M., Shohat M., Avraham K. B. The prevalence and expression of inherited connexin 26 mutations associated with nonsyndromic hearing loss in the Israeli population // *Human Genetics*. 2000. № 1 (106). P. 50–7.

Stevenson B. A. C., Cheeseman E. A. Hereditary Deaf Mutism, With Particular Reference To Northern Ireland // *Annals of Human Genetics*. 1956. № 3 (20). P. 177–231.

Tarskaya L. A., Zinchenko R. A., Elchinova G. I., Egorova A. G., Korotov M. N., Basova E. V., Prokopeva A. M., Sivtseva E. N., Nikolaeva E. E., Banshchikova E. S., Samarkina M. V., Sannikova A. N., Danilova G. I., Jhelobtsova A. F., Danilova A. P., Popova G. N. The Load of Hereditary Diseases in the Population of

Republic of Sakha (Yakutia) // Russian Journal of Genetics. 2003. № 12 (39). P. 1461–1464.

Tekin M., Boğoclu G., Arican S., Orman M., Tastan H., Elsayed S., Akar N. Evidence for single origins of 35delG and delE120 mutations in the GJB2 gene in Anatolia // Clinical Genetics. 2004. № 1 (67). P. 31–37.

Tekin M., Xia X.-J. J., Erdenetungalag R., Cengiz F. B., White T. W., Radnaabazar J., Dangaasuren B., Tastan H., Nance W. E., Pandya A. GJB2 mutations in mongolia: Complex alleles, low frequency, and reduced fitness of the deaf // Annals of Human Genetics. 2010. № 2 (74). P. 155–164.

Thomas T., Jordan K., Simek J., Shao Q., Jedeszko C., Walton P., Laird D. W. Mechanisms of Cx43 and Cx26 transport to the plasma membrane and gap junction regeneration // Journal of Cell Science. 2005. № 19 (118). P. 4451–4462.

Tsukada K., Nishio S. Y., Hattori M., Usami S. I. Ethnic-Specific Spectrum of GJB2 and SLC26A4 Mutations // Annals of Otology, Rhinology and Laryngology. 2015. № 1_suppl (124). P. 61S-76S.

Laer L. Van, Coucke P., Mueller R. F., Caethoven G., Flothmann K., Prasad S. D., Chamberlin G. P., Houseman M., Taylor G. R., Heyning P. M. Van de, Fransen E., Rowland J., Cucci R. A., Smith R. J., Camp G. Van A common founder for the 35delG GJB2 gene mutation in connexin 26 hearing impairment // Journal of Medical Genetics. 2001. № 8 (38). P. 515–8.

Wenzel K., Manthey D., Willecke K., Grzeschik K.-H., Traub O. Human Gap Junction Protein Connexin31: Molecular Cloning and Expression Analysis // Biochemical and Biophysical Research Communications. 1998. № 3 (248). P. 910–915.

Wright S. Systems of mating. III. Assortative mating based on somatic resemblance // Genetics. 1921. № 2 (6). P. 144–161.

Yan D., Park H.-J., Ouyang X. M., Pandya A., Doi K., Erdenetungalag R., Du L. L., Matsushiro N., Nance W. E., Griffith A. J., Liu X. Z. Evidence of a founder effect for the 235delC mutation of GJB2 (connexin-26) in east Asians // Human Genetics. 2003. № 1 (114). P. 44–50.

Zelante L., Gasparini P., Estivill X., Melchionda S., D'Agruma L., Govea N., Milá M., Monica M. D., Lutfi J., Shohat M., Mansfield E., Delgrosso K., Rappaport E., Surrey S., Fortina P. Connexin26 mutations associated with the most common form of non-syndromic neurosensory autosomal recessive deafness (DFNB1) in Mediterraneans // *Human Molecular Genetics*. 1997. № 9 (6). P. 1605–9.

Zhao H.-B. Hypothesis of K⁺-Recycling Defect Is Not a Primary Deafness Mechanism for Cx26 (GJB2) Deficiency // *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2017. (10). P. 162–172.

Zhao H.-B., Yu N. Distinct and gradient distributions of connexin26 and connexin30 in the cochlear sensory epithelium of guinea pigs // *Journal of Comparative Neurology*. 2006. № 3 (499). P. 506–518.

Zhu Y., Liang C., Chen J., Zong L., Chen G.-D., Zhao H.-B. Active cochlear amplification is dependent on supporting cell gap junctions // *Nature Communications*. 2013. № 1 (4). P. 1786.

Zhu Y., Zhao H.-B. ATP-mediated potassium recycling in the cochlear supporting cells // *Purinergic Signalling*. 2010. № 2 (6). P. 221–229.

Zhu Y., Zong L., Mei L., Zhao H.-B. Connexin26 gap junction mediates miRNA intercellular genetic communication in the cochlea and is required for inner ear development // *Scientific Reports*. 2015. № 1 (5). P. 15647.

Zonta F., Polles G., Sanasi M. F., Bortolozzi M., Mammano F. The 3.5 ångström X-ray structure of the human connexin26 gap junction channel is unlikely that of a fully open channel // *Cell Communication and Signaling*. 2013. № 1 (11). P. 15.

Zytsar M. V., Bady-Khoo M. S., Danilchenko V. Y., Maslova E. A., Barashkov N. A., Morozov I. V., Bondar A. A., Posukh O. L. High Rates of Three Common GJB2 Mutations c.516G>C, c.-23+1G>A, c.235delC in Deaf Patients from Southern Siberia Are Due to the Founder Effect // *Genes*. 2020. № 7 (11). P. 833.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

**Данные, полученные из анализа
Всероссийской переписи населения 2010 г.,**

Таблица А1. Перечень 119 коренных языков в России согласно данным Всероссийской переписи населения 2010 г.

№	Язык, который был указан как родной	Число респондентов	%
1	Русский	137 494 893	99,41
2	Татарский	4 280 718	3,09
3	Чеченский	1 354 705	0,98
4	Башкирский	1 152 404	0,83
5	Украинский	1 129 838	0,82
6	Чувашский	1 042 989	0,75
7	Аварский	715 297	0,52
8	Армянский	660 935	0,48
9	Кабардино-черкесский	515 672	0,37
10	Даргинский	485 705	0,35
11	Азербайджанский	473 044	0,34
12	Осетинский	451 431	0,33
13	Якутский	450 140	0,33
14	Кумыкский	426 212	0,31
15	Лезгинский	402 173	0,29
16	Казахский	401 455	0,29
17	Мордовский	392 941	0,28
18	Марийский	365 316	0,26
19	Удмуртский	324 338	0,23
20	Ингушский	305 868	0,22
21	Карачаево-балкарский	305 364	0,22
22	Узбекский	273 451	0,2
23	Тувинский	253 673	0,18
24	Бурятский	218 557	0,16
25	Белорусский	173 980	0,13
26	Грузинский	170 659	0,12
27	Коми	156 099	0,11
28	Лакский	145 895	0,11
29	Таджикский	141 938	0,1
30	Цыганский	128 197	0,09
31	Табасаранский	126 136	0,09
32	Русский жестовый язык глухих	120 528	0,09
33	Адыгейский	117 489	0,08
34	Молдавский	96 061	0,07
35	Ногайский	87 119	0,06
36	Калмыцкий	80 546	0,06
37	Киргизский	80 306	0,06
38	Коми-пермяцкий	63 106	0,05
39	Алтайский	55 720	0,04
40	Хакасский	42 604	0,03
41	Абазинский	37 831	0,03
42	Эрзя-мордовский	36 726	0,03
43	Туркменский	30 767	0,02
44	Рутульский	30 360	0,02
45	Агульский	29 287	0,02
46	Карельский	25 605	0,02
47	Горномарийский	23 062	0,02
48	Ненецкий	21 926	0,02
49	Иврит	24 642	0,02
50	Цезский	12 467	0,01
51	Цахурский	10 596	0,01
52	Дагестанский	10 228	0,01
53	Хантыйский	9 584	0,01
54	Абхазский	6 786	<0,01
55	Бежтинский	6 072	<0,01
56	Гагаузский	5 917	<0,01
57	Андийский	5 800	<0,01
58	Эвенский	5 656	<0,01
59	Чукотский	5 095	<0,01
60	Эвенкийский	4 802	<0,01
61	Вепсский	3 613	<0,01
62	Талышский	3 402	<0,01
63	Шорский	2 839	<0,01
64	Удинский	2 266	<0,01
65	Тиндальский	2 152	<0,01
66	Мокша-мордовский	2 025	<0,01
67	Тюркский	2 025	<0,01
68	Татский	2 012	<0,01
69	Адыгский	1 974	<0,01
70	Хваршинский	1 737	<0,01
71	Идиш	1 683	<0,01
72	Корякский	1 665	<0,01
73	Мегрельский	1 529	<0,01
74	Багвалинский	1 447	<0,01
75	Нанайский	1 347	<0,01
76	Алабугатско-татарский	1 144	<0,01
77	Долганский	1 054	<0,01
78	Уйгурский	1 049	<0,01
79	Селькупский	1 023	<0,01
80	Гунзибский	1 012	<0,01
81	Эсперанто	992	<0,01
82	Телеутский	975	<0,01
83	Арчинский	970	<0,01
84	Мансийский	938	<0,01
85	Каракалпакский	867	<0,01

86	Кумандинский	738	<0,01
87	Эскимосский	508	<0,01
88	Дунганский	502	<0,01
89	Чамалинский	500	<0,01
90	Тамильский	388	<0,01
91	Юкагирский	370	<0,01
92	Саамский	353	<0,01
93	Челканский	310	<0,01
94	Крымскотатарский	308	<0,01
95	Каратинский	255	<0,01
96	Тубаларский	229	<0,01
97	Кетский	213	<0,01
98	Ахвахский	210	<0,01
99	Ботлихский	206	<0,01
100	Нивхский	198	<0,01
101	Ульчский	154	<0,01
102	Годоберинский	128	<0,01
103	Нганасанский	125	<0,01
104	Ижорский	123	<0,01
105	Удэгейский	103	<0,01
106	Тофаларский	93	<0,01
107	Ительменский	82	<0,01
108	Негидальский	74	<0,01
109	Водский	68	<0,01
110	Уйльта	47	<0,01
111	Алеутский	45	<0,01
112	Чулымско- тюркский	44	<0,01
113	Энецкий	43	<0,01
114	Алюторский	25	<0,01
115	Керекский	10	<0,01
116	Орочский	8	<0,01
117	Сиреникский	5	<0,01
118	Юитский	4	<0,01
119	Югский	1	<0,01

Таблица А2. Распределение людей, владеющих жестовым языком в России, согласно данным переписи населения 2010 г.

№	Субъект РФ	Общее количество респондентов	Количество владеющих языком жестов	Доля владеющих их языком жестов	0,95 доверительный интервал (%)
1	Алтайский край	2 390 238	2 457	0,103%	(98,81 - 106,94)
2	Амурская область	825 370	680	0,082%	(76,43 - 88,82)
3	Архангельская область	Нет данных			
4	Астраханская область	923 857	896	0,097%	(90,84 - 103,55)
5	Белгородская область	1 494 848	1 356	0,091%	(86,01 - 95,67)
6	Брянская область	1 264 040	1 533	0,121%	(115,36 - 127,5)
7	Республика Чечня	1 263 967	662	0,052%	(48,54 - 56,52)
8	Челябинская область	3 403 190	3 732	0,110%	(106,2 - 113,24)
9	Чукотский автономный округ	48 299	29	0,060%	(41,91 - 86,22)
10	Республика Чувашия	1 210 067	1 186	0,098%	(92,59 - 103,75)
11	Еврейская автономная область «	174 281	111	0,064%	(52,92 - 76,69)
12	Иркутская область	2 360 828	1 984	0,084%	(80,42 - 87,82)
13	Ивановская область	1 011 126	961	0,095%	(89,23 - 101,24)
14	Республика Кабардино-Балкария	Нет данных			
15	Калининградская область	903 598	647	0,072%	(66,3 - 77,34)
16	Калужская область	938 883	765	0,081%	(75,91 - 87,46)
17	Камчатский край	300 611	215	0,072%	(62,59 - 81,74)
18	Кемеровская область	2 726 229	2 269	0,083%	(79,88 - 86,72)
19	Хабаровский край	1 315 596	1 000	0,076%	(71,45 - 80,87)
20	Ханты-Мансийский автономный округ	1 446 106	650	0,045%	(41,63 - 48,54)
21	Кировская область	1 312 237	1 067	0,081%	(76,58 - 86,34)
22	Республика Коми	865 085	739	0,085%	(79,49 - 91,81)
23	Костромская область	Нет данных			
24	Красноярский край	2 750 347	2 715	0,099%	(95,07 - 102,5)
25	Краснодарский край	Нет данных			
26	Курганская область	894 533	800	0,089%	(83,45 - 95,85)
27	Курская область	1 080 604	787	0,073%	(67,92 - 78,1)
28	Ленинградская область	1 610 061	1 083	0,067%	(63,38 - 71,39)
29	Липецкая область	1 136 201	876	0,077%	(72,16 - 82,38)
30	Магаданская область	153 343	161	0,105%	(90,01 - 122,51)
31	Республика Марий Эл	Нет данных			
32	Москва	11 133 239	9 342	0,084%	(82,23 - 85,63)
33	Московская область	6 717 809	4 162	0,062%	(60,1 - 63,87)
34	Мурманская область	735 158	472	0,064%	(58,67 - 70,26)

35	Ненецкий автономный округ	Нет данных			
36	Нижегородская область	Нет данных			
37	Новгородская область	615 171	588	0,096%	(88,17 - 103,63)
38	Новосибирская область	2 884 805	2 459	0,085%	(81,94 - 88,68)
39	Омская область	1 930 086	1 788	0,093%	(88,45 - 97,03)
40	Орловская область	774 250	1 032	0,133%	(125,41 - 141,67)
41	Оренбургская область	2 010 970	1 754	0,087%	(83,24 - 91,4)
42	Пензенская область	1 350 714	1 501	0,111%	(105,65 - 116,89)
43	Пермский край	2 527 983	2 141	0,085%	(81,18 - 88,36)
44	Приморский край	1 833 419	1 189	0,065%	(61,27 - 68,64)
45	Псковская область	653 439	779	0,119%	(111,14 - 127,88)
46	Республика Адыгея	427 776	637	0,149%	(137,8 - 160,93)
47	Республика Алтай	203 180	284	0,140%	(124,46 - 157)
48	Республика Башкортостан	3 991 097	4 059	0,102%	(98,62 - 104,88)
49	Республика Бурятия	957 776	992	0,104%	(97,33 - 110,22)
50	Республика Крым	1 840 435	1 590	0,086%	(82,25 - 90,74)
51	Республика Дагестан	2 827 689	1 931	0,068%	(65,31 - 71,4)
52	Республика Ингушетия	386 767	308	0,080%	(71,24 - 89,04)
53	Республика Калмыкия	283 381	321	0,113%	(101,56 - 126,36)
54	Республика Карачаево-Черкесия	471 785	492	0,104%	(95,48 - 113,91)
55	Республика Карелия	Нет данных			
56	Республика Хакасия	525 493	704	0,134%	(124,44 - 144,23)
57	Республика Мордовия	1 127 644	582	0,052%	(47,59 - 55,98)
58	Республика Северная Осетия - Алания	705 213	605	0,086%	(79,23 - 92,9)
59	Республика Саха (Якутия)	933 985	1 678	0,180%	(171,28 - 188,46)
60	Республика Татарстан	3 774 032	3 341	0,089%	(85,58 - 91,58)
61	Республика Тыва	302 567	791	0,261%	(243,87 - 280,27)
62	Ростовская область	4 233 568	3 557	0,084%	(81,3 - 86,83)
63	Рязанская область	1 086 357	905	0,083%	(78,06 - 88,91)
64	Санкт-Петербург	4 308 803	3 533	0,082%	(79,34 - 84,74)
65	Сахалинская область	480 996	321	0,067%	(59,83 - 74,45)
66	Самарская область	3 120 626	2 784	0,089%	(85,96 - 92,59)
67	Саратовская область	Нет данных			
68	Севастополь	379 442	243	0,064%	(56,49 - 72,62)
69	Смоленская область	949 813	831	0,087%	(81,75 - 93,64)
70	Ставропольский край	2 773 452	2 260	0,081%	(78,2 - 84,92)
71	Свердловская область	4 114 267	3 887	0,094%	(91,55 - 97,49)
72	Тамбовская область	1 079 290	1 111	0,103%	(97,07 - 109,17)
73	Томская область	1 012 894	881	0,087%	(81,43 - 92,91)
74	Тульская область	1 543 017	1 342	0,087%	(82,45 - 91,75)
75	Тверская область	Нет данных			

76	Тюменская область	Нет данных			
77	Республика Удмуртия	1 475 411	1 453	0,098%	(93,55 - 103,68)
78	Ульяновская область	1 231 734	1 102	0,089%	(84,34 - 94,91)
79	Владимирская область	1 354 266	1 232	0,091%	(86,04 - 96,19)
80	Волгоградская область	2 588 723	2 498	0,096%	(92,79 - 100,35)
81	Вологодская область	Нет данных			
82	Воронежская область	2 236 446	1 964	0,088%	(84,02 - 91,79)
83	Ямало-Ненецкий автономный округ	509 279	255	0,050%	(44,3 - 56,61)
84	Ярославская область	1 227 650	1 101	0,090%	(84,54 - 95,14)
85	Забайкальский край	1 092 449	921	0,084%	(79,04 - 89,93)
Всего		138,312,535	120 528	0,087%	(86,65 - 87,63)