

Мутационный анализ гена *SLC26A4* у пациентов в Якутии с аномалиями внутреннего уха: IP-I, IP-II (Mondini) и/или EVA

**Кларов Л.А.^{1,4}, Николаева К.Ю.², Никанорова А.А.¹, Чердонова А.М.², Попов М.М.³,
Терютин Ф.М.^{1,2}, Пшениникова В.Г.^{1,2}, Лугинов Н.В.⁴, Котляров П.М.⁵, Барашков Н.А.^{1,2}**

1 — ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»
677000, г. Якутск, Сергеяхское шоссе 4

2 — ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»
677000, г. Якутск, ул. Белинского, д. 58

3 — ГБУ РС(Я) «Республиканская больница №2 – Центр экстренной медицинской помощи»
677000, г. Якутск, ул. Петра Алексеева 83а

4 — ГАУ РС(Я) «Республиканская больница №1 – Национальный центр медицины»
677000 г. Якутск, Сергеяхское шоссе 4

5 — ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России
117997 г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86

В работе представлены результаты обследований 165 пациентов с врожденными нарушениями слуха из Якутии, проведенных с использованием аудиологических, рентгенологических и молекулярно-генетических методов с целью изученияautosомно-рецессивной формы глухоты, связанной с аномалиями внутреннего уха (IP-I, IP-II и/или EVA) и мутациями гена *SLC26A4* (DFNB4, MIM 600791).

Ключевые слова: врожденная глухота, аномалии внутреннего уха, ген *SLC26A4*, DFNB4, Якутия

Для цитирования: Кларов Л.А., Николаева К.Ю., Никанорова А.А., Чердонова А.М., Попов М.М., Терютин Ф.М., Пшениникова В.Г., Лугинов Н.В., Котляров П.М., Барашков Н.А. Мутационный анализ гена *SLC26A4* у пациентов в Якутии с аномалиями внутреннего уха: IP-I, IP-II (Mondini) и/или EVA. *Медицинская генетика* 2020; 19(7): 46-48.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.07.46-48

Автор для корреспонденции: Кларов Леонид Александрович; **e-mail:** eizonix@gmail.com

Финансирование: Работа выполнена в рамках базовой части госзаказа Министерства науки и высшего образования РФ (СВФУ им. М.К. Аммосова № FSRG-2020-0016), а также и при поддержке грантов РФФИ (№18-34-00439 мол_а, №18-05-600035_Арктика и №20-015-00326_А).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Mutation analysis of the SLC26A4 gene in patients in Yakutia with inner ear abnormalities: IP-I, IP-II (Mondini) and / or EVA

**Klarov L.A.^{1,4} *, Nikolaeve K.Yu.², Nikanorova A.A.¹, Cherdonova A.M.², Popov M.M.³, Teryutin F.M.^{1,2},
Pshennikova V.G.^{1,2}, Luginov N.V.⁴, Kotlyarov P.M.⁵, Barashkov N.A.^{1,2}**

1 — Laboratory of Molecular Genetics, Federal State Budgetary Scientific Institution «Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems»,
Yakutsk, Sergelyakhse Highway 4, 677000

2 — M.K. Ammosov North-Eastern Federal University
Belinsky str., 58, Yakutsk, 677000, Russia

3 — Republican hospital №2 – Center for emergency medical care
Peter Alekseev str., 83a, Yakutsk, 677000, Russia

4 — Republican Hospital №1 – National Center of Medicine
Sergelyakhse Highway 4, Yakutsk, 677000, Russia

5 — Russian Scientific Center of Roentgenoradiology
Profsoyuznaya str., 86, Moscow, 117997, Russia

We presents the results of audiological, radiological and molecular genetic studies of 165 patients with congenital hearing impairment in Yakutia to investigate of autosomal recessive form of deafness associated with anomalies of the inner ear (IP-I, IP-II and / or EVA) and mutations in the *SLC26A4* gene (DFNB4, MIM 600791).

Keywords: congenital deafness, inner ear abnormalities, *SLC26A4* gene, DFNB4, Yakutia

For citation: Klarov L.A., Nikolaev K.Yu., Nikanorova A.A., Cherdonova A.M., Popov M.M., Teryutin F.M., Pshennikova V.G., Luginov N.V., Kotlyarov P.M., Barashkov N.A. Mutation analysis of the *SLC26A4* gene in patients in Yakutia with inner ear abnormalities: IP-I, IP-II (Mondini) and / or EVA. *Medical genetics*. 2020; 19(7): 46-48. (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.07.46-48

Corresponding author: Leonid Klarov; **e-mail:** eizonix@gmail.com

Funding. The work was made as part of the base part of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (NEFU named after MK Ammosov), as well as with the support of grants from the RFBR (No. 18-34-00439 mol_a, No. 18-05-600035_Arktika and No. 20-015-00326_A).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020

Аутосомно-рецессивная глухота 4 типа (DFNB4, MIM 600791) является наследственным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования, для которого характерны нейросенсорная потеря слуха и аномалии развития внутреннего уха, ранее упоминавшиеся в литературе как аномалии «Mondini» и «EVA» (Enlargement of Vestibular Aqueduct) [1]. В настоящее время подобные аномалии принято дифференцировать на основе результатов рентгенологических исследований на неполное разделение 1 и 2 типов: IP-I (Incomplete Partition type I), IP-II (Incomplete Partition type II, классическая аномалия «Mondini») и EVA (Enlargement of Vestibular Aqueduct-расширение водопровода преддверья) [2, 3]. В половине всех случаев у пациентов с данными типами аномалий выявляются мутации в гене *SLC26A4* [4]. Ген локализован на 7-й хромосоме (7q22-q31), состоит из 21 экзона и кодирует трансмембранный транспортный белок пендрин (PDS) [1]. PDS является многофункциональным анионным обменником, который активно экспрессируется в тканях щитовидной железы, внутреннего уха и почек [5]. Показано, что мутации в гене *SLC26A4* могут приводить как к формированию DFNB4 (MIM 600791), так и к синдрому Пендреда (MIM 274600), при котором нейросенсорная потеря слуха сочетается с дисфункцией щитовидной железы (преимущественно гипотиреоз).

Целью настоящей работы явилось изучение вклада мутаций гена *SLC26A4* в этиологию нарушений слуха у пациентов с аномалиями внутреннего уха IP-I, IP-II (Mondini) и/или EVA в Якутии.

Материалы и методы

В период с 2010-2017 гг. на базе республиканских больниц: РБ№1-Национальный центр медицины (г. Якутск) и РБ№2-Республиканский центр экстренной медицинской помощи (г. Якутск) обследовано 165 пациентов с врожденным нарушением слуха. Психофизиологическое исследование слуха проведено путем пороговой тональной аудиометрии на

аппарате «Clinical Tonal Audiometer – GSI®60» (Grason Stadler, USA) в калиброванной звукоизолированной камере Сурдологического центра. Анализ пирамид височных костей проведен на компьютерных томографах: Somatom Sensation 4 (Siemens, Germany) и Somatom Definition AS (Siemens, Germany) в аксиальной проекции с толщиной томографического слоя 1 мм, шаг продвижения стола 1мм. Для дифференциации аномалий использовали классификации предложенные ранее [2, 3].

У 165 пациентов методом фенольно-хлороформной экстракции выделена геномная ДНК. Мутационный анализ проведен с методом прямого секвенирования по Сэнгеру кодирующих районов гена *SLC26A4* (21 экзон) с захватом инtron-экзонных областей с помощью олигонуклеотидных праймеров, описанных ранее [1]. Работа одобрена локальным этическим комитетом при ГБУ РБ№2 – ЦЭМП (протокол №2 от 24 декабря 2015 года, решение №2).

Результаты

С помощью компьютерной томографии пирамиды височных костей у 9 из 165 обследованных пациентов с врожденными нарушениями слуха (степень потери слуха от III степени тугоухости до глухоты) были обнаружены аномалии внутреннего уха: IP-I, IP-II (Mondini) и/или EVA. Частота данных аномалий составила 6% (9/165).

Методом прямого секвенирования по Сэнгеру у этих 9 пациентов было проведено определение нуклеотидной последовательности кодирующих районов гена *SLC26A4*. Всего в гене *SLC26A4* обнаружено 5 различных вариантов, из них 4 варианта относились к миссенс-мутациям: c.85G>C (p.Glu29Gln), c.441G>A (p.Met147Ile), c.757G>A (p.Ile253Val), c.2027T>A (p.Leu676Gln), а один вариант располагался в районе донорного сайта сплайсинга – c.2089+1G>A (IVS18+1G>A). Все обнаруженные варианты ранее были известны как патогенные (4 варианта) или полиморфные (одна замена – c.757G>A, p.Ile253Val). У 4-х из 9 человек пато-

генные варианты гена *SLC26A4* обнаружены в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии. Общий вклад биалльельных мутаций гена *SLC26A4* составил 45% (у 4 из 9 пациентов был подтвержден диагноз DFNB4). У пациентов с DFNB4, обусловленных мутациями гена *SLC26A4* (4 пациента – 8 височных костей) обнаружены аномалии внутреннего уха: IP-II (Mondini)+EVA – 62,5% (5 из 8 височных костей), EVA – 25% (2/8) и IP-II (Mondini) – 12,5% (1/8). Аномалии типа IP-I не были выявлены ни у одного пациента с мутациями гена *SLC26A4* (0/8).

Таким образом, частота аномалий внутреннего уха по типу IP-I, IP-II и/или EVA в Якутии составила 6% (9 из 165 обследованных пациентов). Общий вклад биалльельных мутаций гена

Литература/References

1. Everett L.A., Glaser B., Beck J.C. et al. Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS). *Nature Genet.* 1997; (17): 411–422.
2. Jackler R.K., Luxford W.M., House W.F. Congenital malformations of the inner ear: a classification based on embryogenesis. *Laryngoscope.* 1987; 2–14.
3. Sennaroglu L., Saatci I. A new classification for cochleovestibular malformations. *Laryngoscope.* 2002; (112): 2230–2241.
4. Mey K., Muhamad A.A., Tranebaerg L. et al. Association of SL-C26A4 mutations, morphology, and hearing in pendred syndrome and NSEVA. *Laryngoscope.* 2019 Nov; 129(11): 2574–2579. doi: 10.1002/lary.27319.
5. Royaux I. E., Wall S.M., Karniski L.P. et al. Pendrin, encoded by the Pendred syndrome gene, resides in the apical region of renal intercalated cells and mediates bicarbonate secretion. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2001; (98): 4221–4226.