

# Определение частоты гетерозиготного носительства мутаций гена *GJB2* в популяционной выборке ЭССЕ-Вологда

Климушина М.В., Киселева А.В., Курилова О.В., Скирко О.П., Сотникова Е.А., Дивашук М.Г., Хлебус Э.Ю., Ефимова И.А., Покровская М.С., Сломинский П.А., Мешков А.Н., Драпкина О.М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России  
101990 г. Москва, Петроверигский пер., 10 стр.3

Нейросенсорная тугоухость является одним из наиболее распространенных наследственных сенсорных расстройств, наиболее частой причиной которой являются мутации в гене *GJB2*. Целью работы было определение частоты носительства мутаций в гене *GJB2* в популяционной выборке ЭССЕ-Вологда. Исследование включало 642 участника из популяционной выборки региона Вологды. Наличие мутаций в гене *GJB2* определяли с использованием системы QuantStudio 12K Flex Real-Time PCR. Определены генотипы 642 образцов и выявлено 39 носителей мутаций в гене *GJB2*, частота гетерозиготных мутаций в выборке составила 6,07% (ДИ 95%: 4,36–8,21%) или 1:16. Высокая частота носительства мутаций гена *GJB2*, связанных с нарушением слуха свидетельствует о перспективности профилактического скрининга у молодых семей, планирующих детей.

**Ключевые слова:** нейросенсорная тугоухость, ген *GJB2*, мутация, частота, популяционное исследование

**Для цитирования:** Климушина М.В., Киселева А.В., Курилова О.В., Скирко О.П., Сотникова Е.А., Дивашук М.Г., Хлебус Э.Ю., Ефимова И.А., Покровская М.С., Сломинский П.А., Мешков А.Н., Драпкина О.М. Определение частоты гетерозиготного носительства мутаций гена *GJB2* в популяционной выборке ЭССЕ-Вологда. *Медицинская генетика* 2020; 19(7): 49-50.

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.07.49-50

**Автор для корреспонденции:** Климушина Марина Вячеславовна; **e-mail:** mklimushina@gmail.com

**Финансирование.** Исследование выполнено за счет средств Гос. задания № АААА-А18-118041790111-0.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 20.05.2020

## *Allele frequencies of GJB2 mutations in a population-based cohort study (ESSE-Vologda)*

*Klimushina M.V., Kiseleva A.V., Kurilova O.V., Skirko O.P., Sotnikova E.A., Divashuk M.G., Khlebus E.Yu., Efimova I.A., Pokrovskaya M.S., Slominsky P.A., Meshkov A.N., Drapkina O.M.*

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine  
Petroverigsky per., 10, bld. 3, Moscow, 101990 Russia

Non-syndromic hearing loss (NSHL) is one of the most prevalent inherited sensory disorder, mutations in *GJB2* gene represent a major cause of NSHL worldwide. The aim of the work was to determine frequency mutations in *GJB2* gene among 642 participants from a population-based cohort study ESSE-Vologda. Genotypes were determined by the TaqMan OpenArray Genotyping platform on the QuantStudio 12K Flex Real-Time PCR System. The genotypes of 642 samples were determined and 39 carriers of mutations in the *GJB2* gene were detected, the frequency of heterozygous mutations in the sample was 6.07% (CI95%: 4.36-8.21%) or 1:16. The high frequency mutations in the *GJB2* gene associated with NSHL indicates the potential for preventive screening in young families planning children.

**Keywords:** sensorineural hearing loss (SNHL), *GJB2* gene, mutation, frequency, population study

**For citation:** Klimushina M.V., Kiseleva A.V., Kurilova O.V., Skirko O.P., Sotnikova E.A., Divashuk M.G., Khlebus E.Yu., Efimova I.A., Pokrovskaya M.S., Slominsky P.A., Meshkov A.N., Drapkina O.M. Allele frequencies of *GJB2* mutations in a population-based cohort study (ESSE-Vologda). *Medical genetics*. 2020; 19(7): 49-50. (In Rus)

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.07.49-50

**Corresponding author:** Klimushina Marina; **e-mail:** mklimushina@gmail.com

**Funding.** The research was carried out within the state assignment of Ministry of Health of the Russian Federation (theme No. АААА-А18-118041790111-0)

**Conflicts of Interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Accepted:** 20.05.2020

**Н**ейросенсорная тугоухость (НТ) — потеря слуха, вызванная поражением звуковоспринимающего аппарата. НТ является наиболее распространенным сенсорным нарушением: в среднем, реги-

стрируется у 1 из 650–1000 новорожденных [1]. Мутации в гене *GJB2*, который кодирует коннексин 26, являются наиболее частой причиной развития НТ [2]. В России наблюдается высокая частота гетерози-

готного носительства мутаций гена *GJB2*, составляющая 3,4% [3]. Спектр и частота мутаций в гене *GJB2* в различных регионах и этнических группах может варьировать [4]. В связи с этим, целью исследования было создание панели из наиболее характерных для российской популяции мутаций гена *GJB2* и оценка частоты гетерозиготного носительства данных мутаций в популяционной выборке ЭССЕ-Вологда.

### Материал и методы

Работа была сделана на основе исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ). В выборку включали представителей трудоспособного населения (25—64 года) Северо-Западного федерального округа России, г. Вологды [5]. Исследование полиморфных вариантов гена *GJB2* проводилось у 642 участников. ДНК выделяли набором QIAamp® DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия). Концентрацию измеряли на спектрофотометре NanoPhotometer (Implen, Германия). Гетерозиготное носительство мутаций гена *GJB2* определяли методом ПЦР в реальном времени на системе QuantStudio 12K Flex Real-Time PCR System (Thermo Fisher Scientific, США), анализ выполнялся согласно протоколу фирмы-производителя. Все варианты были подтверждены методом секвенирования по Сэнгеру на приборе Applied Biosystem 3500 (Thermo Fisher Scientific, США).

### Результаты исследования

Для создания панели были использованы литературные данные о частотах, выявленных в проведенных ранее исследованиях больных с НТ, а также данные о частотах гетерозиготного носительства среди населения РФ. Всего в диагностическую панель вошло 18 патогенных мутаций гена *GJB2*: 35delG (rs80338939, rs1801002), 167delT (rs80338942), 235delC (rs80338943), 313-326del14 (rs111033253), c.358\_360delGAG (rs80338947), c.101T>C (M34T) (rs35887622), -23 + 1G>A (rs80338940), TRP77TER (rs80338944), TRP24TER (rs10489439), ARG184PRO (rs80338950), ARG143TRP (rs80338948), c.223C>T (rs104894402), c.428G>A (rs104894401), c.476A>T (rs28931592), c.224G>A (rs28931593), c.131G>A (rs104894413), c.109G > A (rs72474224). В ре-

зультате исследования среди 642 участников выявлено 39 гетерозиготных носителей мутаций в гене *GJB2*. Наиболее частые из них: c.101T>C (M34T) (rs35887622) — 5,3%, c.109G > A (rs72474224) — 0,62%, -23 + 1G>A (rs80338940) — 0,15%. Суммарная частота мутаций в гене *GJB2* составила 6,07% (доверительный интервал (ДИ) 95%: 4,36—8,21%) или 1:16 человек. Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте носительства в российской популяции мутаций гена *GJB2*, являющихся причиной развития НТ, что позволяет сделать предположение о перспективности проведения профилактического скрининга не только в семьях высокого риска, но и у молодых семей, планирующих беременность.

### Литература

1. Morton N.E. Genetic epidemiology of hearing impairment. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1991; (630): 16–31.
2. Kelsell D.P., Dunlop J., Stevens H.P. et al. Connexin 26 mutations in hereditary nonsyndromic sensorineural deafness. *Nature* 1997; (387): 80–83.
3. Зобкова Г.Ю., Кадочникова В.В., Абрамов Д.Д., Донников А.Е., Демикова Н.С. Определение частоты носительства мутаций в генах CFTR, PAH, GALT и GJB2 среди 2168 индивидов без клинических признаков наследственных заболеваний. *Медицинская генетика* 2019; 18(10): 30–35.
4. Chan D.K., Chang K.W. GJB2-associated hearing loss: systematic review of worldwide prevalence, genotype, and auditory phenotype. *Laryngoscope* 2014; (124): 34–53.
5. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая медицина*. 2013;16(6): 25–34.

### References

1. Morton N.E. Genetic epidemiology of hearing impairment. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1991; (630): 16–31.
2. Kelsell D.P., Dunlop J., Stevens H.P. et al. Connexin 26 mutations in hereditary nonsyndromic sensorineural deafness. *Nature* 1997; (387): 80–83.
3. Zobkova G.Y., Kadochnikova V.V., Abramov D.D., Donnikov A.E., Demikova N.S. Determination of the carrier frequency of mutations in the CFTR, PAH, GALT and GJB2 genes among 2168 individuals without clinical signs of hereditary diseases. *Medical Genetics* 2019; 18(10):30–35. (In Russ.)
4. Chan D.K., Chang K.W. GJB2-associated hearing loss: systematic review of worldwide prevalence, genotype, and auditory phenotype. *Laryngoscope* 2014; (124): 34–53.
5. Research Organizing Committee of the ESSE-RF project. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Preventive Medicine* 2013; (6):25–34. (In Russ.)