

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

Кларов Л.А.¹, Николаева К.Ю.², Пшенникова В.Г.¹, Чердонова А.М.²,
Терютин Ф.М.^{1,2}, Лугинов Н.В.², Котляров П.М.³, Барашков Н.А.^{1,2}

- 1 — ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»
677019, г. Якутск, ул. Ярославского, д. 6/3
- 2 — ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»
677000, г. Якутск, ул. Белинского, д. 58
- 3 — ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России
117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86

Мутации гена *SLC26A4* могут приводить как к формированию аутосомно-рецессивной тугоухости 4 типа (DFNB4, OMIM #600791), так и к синдрому Пендреда (PDS, OMIM #274600), при котором нейросенсорная потеря слуха сочетается с дисфункцией щитовидной железы, клинически проявляющейся во второй декаде жизни. Обе формы могут сопровождаться специфическими аномалиями внутреннего уха: IP-I, IP-II (Mondini) и/или EVA. В Якутии аудиологическими, рентгенологическими и молекулярно-генетическими методами обследовано 165 пациентов с врожденным нарушением слуха. При компьютерной томографии пирамиды височных костей у 9 из 165 (5,5%) пациентов были обнаружены аномалии IP-I, IP-II (Mondini) и/или EVA. Методом прямого секвенирования по Сэнгеру у этих 9 пациентов было проведено определение нуклеотидной последовательности гена *SLC26A4* (21 экзон). В гене *SLC26A4* обнаружено 5 ранее известных вариантов, среди которых 4 варианта относились к миссенс-заменам: с.85G>C p.(Glu29Gln), с.441G>A p.(Met147Ile), с.757A>G p.(Ile253Val), с.2027T>A p.(Leu676Gln) и один вариант затрагивал донорный сайт сплайсинга – с.2089+1G>A (IVS18+1G>A). У 4-х из 9 пациентов патогенные варианты гена *SLC26A4* обнаружены в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии. Доля биаллельных мутаций гена *SLC26A4* у пациентов с IP-I, IP-II (Mondini) и/или EVA составила 44,4%. Пациенты с биаллельными мутациями гена *SLC26A4* имели тяжелые врожденные нарушения слуха (двусторонняя нейросенсорная тугоухость от III степени до глухоты), при этом доминирующим типом аномалий были IP-II (Mondini)+EVA (62,5%), аномалии IP-I не были выявлены ни у одного пациента. По совокупности полученных клинических и молекулярно-генетических данных у трех пациентов форма заболевания классифицирована как аутосомно-рецессивная тугоухость 4 типа (DFNB4), а у одной пациентки с двусторонней аномалией EVA, нейросенсорной тугоухостью III степени и узловым зобом (оперирован) подтвержден синдром Пендреда.

Ключевые слова: врожденная тугоухость, аномалии внутреннего уха, ген *SLC26A4*, DFNB4, синдром Пендреда, Якутия.

Для цитирования: Кларов Л.А., Николаева К.Ю., Пшенникова В.Г., Чердонова А.М., Терютин Ф.М., Лугинов Н.В., Котляров П.М., Барашков Н.А. Мутации гена *SLC26A4* у пациентов с аномалиями внутреннего уха IP-I, IP-II (Mondini) и/или EVA в Якутии. *Медицинская генетика* 2021; 20(9): 14-25.
DOI: 10.25557/2073-7998.2021.09.14-25

Автор для корреспонденции: Барашков Николай Алексеевич, e-mail: barashkov2004@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках НИР ЯНЦ КМП «Изучение генетической структуры и груза наследственной патологии в популяциях Республики Саха (Якутия)» и государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (FSRG-2020-0016), а также при поддержке гранта РФФИ (№20-015-00328_A).

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
Поступила: 25.09.2021.

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, Nikolaeva K.Yu.², Pshennikova V.G.¹, Cherdonova A.M.², Teryutin F.M.^{1,2}, Luginov N.V.², Kotlyarov P.M.³, Barashkov N.A.^{1,2}

- 1 — Yakut Scientific Center of Complex Medical Problems
6/3 Yaroslavskogo st., Yakutsk, 677019, Russian Federation
- 2 — M.K. Ammosov North-Eastern Federal University
58 Belinsky st., Yakutsk, 677000, Russian Federation
- 3 — Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR) of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
86 Profsoyuznaya st., Moscow, 117997 Russian Federation

Mutations in the *SLC26A4* gene can lead to both the formation of autosomal recessive deafness type 4 (DFNB4, OMIM#600791), and to Pendred's syndrome (PDS, OMIM#274600), in which sensorineural hearing loss is combined with thyroid dysfunction, with both forms can be accompanied by specific anomalies of the inner ear: IP-I, IP-II (Mondini) and/or EVA. Using audiological, radiological and molecular genetics methods, 165 patients with congenital hearing impairment in Yakutia were examined. Computed

tomography revealed IP-I, IP-II (Mondini) and/or EVA abnormalities in 9 of 165 (5,5%) patients. Then, using direct Sanger sequencing in these 9 patients, the nucleotide sequence of the coding regions of the *SLC26A4* gene (21 exons) was determined. In total, 5 previously known variants were found in the *SLC26A4* gene, among which 4 variants were missense substitutions: c.85G>C p.(Glu29Gln), c.441G>A p.(Met147Ile), c.757A>G p.(Ile253Val), c.2027T>A p.(Leu676Gln) and one variant affected the splice donor site – c.2089+1G>A (IVS18+1G>A). In 4 out of 9 patients, pathogenic variants of the *SLC26A4* gene were found in a homozygous or compound heterozygous state. The total contribution of biallelic mutations in the *SLC26A4* gene among patients with inner ear anomalies was 44,4%. Patients with biallelic *SLC26A4*-mutations had several to profound bilateral sensorineural hearing loss. In patients with biallelic *SLC26A4*-mutations, the dominant type of anomaly was IP-II (Mondini)+EVA (62,5%), IP-I anomalies were not detected in any patient. In three patients we were able to confirm the diagnosis of DFNB4, and in one patient, due to the sum of phenotypic features (operated on for nodular goiter, autosomal recessive deafness with EVA), Pendred's syndrome was diagnosed.

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

For citation: Klarov L.A., Nikolaeva K.Yu., Pshennikova V.G., Cherdonova A.M., Teryutin F.M., 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 [Medicinskaya genetika]* 2021; 20(9): 14-25. (In Russ.)

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.09.14-25

Corresponding author: Nikolay A. Barashkov, e-mail: barashkov2004@mail.ru

Funding. This work was supported by State Assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (FSRG-2020-0016) and the research work of the YSC CMP "Study of the genetic structure and burden of hereditary pathology in the populations of the Republic of Sakha (Yakutia)", as well as RFBR grant (No. 20-015-00328_A).

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

Accepted: 25.09.2021

Введение

Аутосомно-рецессивная тугоухость 4 типа (DFNB4, OMIM #600791) является наследственным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования, для которого характерны нейросенсорная потеря слуха и аномалии развития внутреннего уха, которые ранее упоминались в литературе как аномалии «Mondini» и «EVA» (Enlargement of Vestibular Aqueduct – расширение водопровода преддверия). В настоящее время подобные аномалии принято дифференцировать на основе рентгенологических классификаций на неполное разделение 1 и 2 типов IP-I (Incomplete Partition type I), IP-II (Incomplete Partition type II, классическая аномалия «Mondini») и EVA [1-4]. Известно, что мутации в гене *SLC26A4* могут приводить как к формированию DFNB4 (OMIM #600791), так и к синдрому Пендреда (OMIM #274600), при котором нейросенсорная потеря слуха сочетается с дисфункцией щитовидной железы (преимущественно гипотиреозом, манифестирующим во второй декаде жизни). Обе формы могут сопровождаться специфическими аномалиями внутреннего уха: IP-I, IP-II (Mondini) и/или EVA. Ген *SLC26A4* локализован на седьмой хромосоме (7q22-q31), состоит из 21 экзона и кодирует трансмембранный транспортный белок пендрин (PDS) [5-7]. Пендрин входит в семейство трансмембранных белков SLC26, которое включает в себя более 10 изоформ (SLC26A1-A11). Каждая изоформа обладает различными видами активности, с их участием происходит обмен бикарбонатов, гидроксидов, сульфатов, формиатов, йодидов или оксалатов [5-7].

Во всех случаях анионы хлора поступают в клетку по градиенту концентрации, и поэтому этот вид транспортера фактически является хлорным каналом. Одновременно данный трансмембранный канал выполняет функцию ионного канала, т.е. выносит из клетки различные анионы [8-10].

Показано, что распространенность и спектр мутаций гена *SLC26A4* варьируют в разных популяциях [11-15]. Наибольшая распространенность мутаций гена *SLC26A4* отмечена в популяциях Восточной Азии: в Монголии, Китае, Тайване, Японии и Корее [12, 15-17]. Более 80% восточноазиатских пациентов с EVA имеют мутации *SLC26A4* [15, 18], причем, для отдельных мутаций гена *SLC26A4*, распространенных в Восточной Азии (c.2168A>G p.(His723Arg), c.919-2A>G (IVS7-2A>G), показана этноспецифичность, вероятно, обусловленная эффектом основателя [15]. Распространенность мутаций гена *SLC26A4* в Европе и Северной Америке значительно ниже. Около 50% пациентов с EVA из Северной Америки и Европы имеют мутации в гене *SLC26A4* [11, 14, 18-20]. В России анализ мутаций гена *SLC26A4* ранее проведен в 246 семьях с нарушениями слуха в Башкирии [21] и у 20 пациентов с синдромом Пендреда, аномалиями EVA и/или Мондини в географически дисперсной выборке [22]. В этих работах в общей сложности идентифицированы 8 различных рецессивных мутаций гена *SLC26A4*: c.85G>C p.(Glu29Gln), c.149T>G p.(Leu50Arg), c.222G>T p.(Trp74Cys), c.317C>A p.(Ala106Asp), c.1001G>T p.(Glu334Val), c.1003T>C p.(Phe335Leu), c.1229C>T

p.(Thr410Met), с.1790T>C p.(Leu597Ser), обнаруженных преимущественно в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии [21, 22]. В настоящее время проводится анализ мутаций гена *SLC26A4* у пациентов с нарушением слуха в Республике Тыва и Республике Алтай [23].

В Якутии анализ мутаций гена *SLC26A4* ранее не проводился. В связи с этим, целью настоящей работы являлось изучение молекулярно-генетической этиологии аномалий внутреннего уха у пациентов с IP-I, IP-II (Mondini), EVA в Якутии.

Методы

Пациенты

В период с 2010 по 2017 гг. на базе Республиканской больницы №1 — Национального центра медицины (г. Якутск) и Республиканской больницы №2 — Центра экстренной медицинской помощи (г. Якутск) обследовано 165 пациентов с врожденным нарушением слуха. Все пациенты осмотрены сурдологом (сбор жалоб, анамнеза жизни и болезни; осмотр ЛОР-органов: отоскопические, риноскопические и фарингоскопические исследования, акуметрия, звукореактотестирование) и генетиком (анализ наследственной отягощенности, установление типа наследования, исключение синдромальных и сочетанных форм). Пациенты детского возраста дополнительно осмотрены сурдопедагогом (оценка слухо-речевого статуса), психоневрологом (неврологический статус), эндокринологом (кожные покровы, слизистая оболочка, пальпация щитовидной железы) и кардиологом (аускультация сердца).

Психофизиологическое исследование слуха

Аудиологическое исследование состояния слуха проведено с помощью импедансометрии («AA222» Interacoustics, Denmark) и тональной аудиометрии («GSI61», Grason Stadler inc., USA). Степень потери слуха оценивали по порогам слышимости лучше слышащего уха в речевом диапазоне частот 0,5, 1,0, 2,0, 4,0 кГц по международной классификации, согласно которой I степень тугоухости соответствует 26-40 дБ, II степень — 41-55 дБ, III степень — 56-70 дБ, IV степень — 71-90 дБ, глухота >90 дБ.

Компьютерная томография пирамиды височной кости

Состояние пирамиды височной кости исследовано на 4-срезовом компьютерном томографе Somatom Sensation 4 («Siemens», Germany) и на 64-срезовом компьютерном томографе Somatom Definition AS

(«Siemens», Germany) в аксиальной проекции с толщиной томографического слоя 1 мм, шаг продвижения стола 1 мм, инкремент реконструкции 1 мм (программа InnerEarSpi), напряжение 120 кВ, сила тока 70 мА. При визуализации структур пирамиды височной кости использованы 2D изображения как в нативных аксиальных плоскостях, так и в режиме MPR-реформации с использованием «костного» фильтра с шириной окна 4000 ед.Н, уровнем окна +700 ед.Н. В исследовании использовали имеющиеся классификации аномалий височной кости [1-3].

Молекулярно-генетический анализ

Из образцов венозной крови всех 165 пациентов выделена геномная ДНК методом фенольно-хлороформной экстракции. Мутационный анализ гена *SLC26A4* проведен 9 пациентам с аномалиями внутреннего уха IP-I, IP-II (Mondini) и/или EVA. Поиск мутаций в гене *SLC26A4* проведен методом прямого секвенирования по Сэнгеру кодирующих районов гена (21 экзон) с захватом интрон-экзонных участков с использованием олигонуклеотидных праймеров описанных ранее [24]. Определение первичной нуклеотидной последовательности в исследуемых выборках осуществлено на генетическом анализаторе ABI Prism 3130XL («Applied Biosystems», USA) с помощью набора реагентов Big DYEamic TM (ET terminator cycle sequencing premix kit) («Amersham Pharmacia Biotech», Sweden). Для определения первичной структуры ДНК продукты ПЦР были подвергнуты очистке на магнитных частицах с использованием роботизированной станции ТЕКАН, гель фильтрацией через колонку с сорбентом с последующей ферментативной реакцией секвенирования по Сэнгеру. Для расшифровки секвенограмм использован пакет компьютерных программ «Chromas» (Version 2.0).

Этический контроль

Данная работа одобрена локальным этическим комитетом при ГБУ РБ №2 — ЦЭМП (протокол №2 от 24 декабря 2015 года, решение №2). Аудиологический анализ, КТ-исследования и забор венозной крови проведены с информированного письменного согласия пациентов (старше 18 лет) или с согласия родителей пациентов (младше 18 лет).

Результаты

Частота и патологический эффект, выявленных вариантов гена *SLC26A4*

Всего в гене *SLC26A4* обнаружено 5 ранее известных вариантов, среди которых 4 варианта отно-

сились к миссенс-заменам: с.85G>C p.(Glu29Gln), с.441G>A p.(Met147Ile), с.757A>G p.(Ile253Val), с.2027T>A p.(Leu676Gln) и один вариант затрагивал донорный сайт сплайсинга — с.2089+1G>A (IVS18+1G>A). Все найденные варианты ранее зарегистрированы в базах данных ClinVar и/или dbSNP. Три варианта ранее заявлены как патогенные: с.85G>C p.(Glu29Gln), с.2027T>A p.(Leu676Gln) и с.2089+1G>A (IVS18+1G>A), а варианты с.441G>A p.(Met147Ile) и с.757A>G p.(Ile253Val) имели противоречивые интерпретации. Однако наши оценки *in silico*, проведенные с помощью прогностических программ, позволяющих предполагать вероятно патогенный характер с.441G>A p.(Met147Ile) (программы: SIFT, Polyphen-2, PROVEAN, Mutation Taster — оценивают данную замену как казуативный вариант). В свою очередь, с.757A>G p.(Ile253Val), скорее всего, является вариантом, не имеющим клинического значения, поскольку часть прогностических программ (SIFT и PROVEAN) не подтверждают патогенность с.757A>G p.(Ile253Val), а имеющиеся данные о частоте данного варианта в мире больше свидетельствуют в пользу того, что данный вариант является распространенным в Азии полиморфизмом. Частота выявленных вариантов гена *SLC26A4* и *in silico* оценка результатов прогностических программ представлена в табл. 1.

Фенотипы семей с биаллельными мутациями гена *SLC26A4*

С учетом патологических эффектов выявленных вариантов в гене *SLC26A4* приводим описание трех семей, в которых выявлены биаллельные вероятно казуативные варианты гена *SLC26A4*.

Семья 1

Пациенты II:3 и II:5 (рис. 1А) женского пола, являются родными сестрами, возраст на момент исследования: 38 лет и 32 года, национальность — русские. По данным семейного анамнеза предполагается ауто-сомно-рецессивный тип наследования. На томограммах у обеих сестер зарегистрированы аномалии внутреннего уха по типу IP-II (Mondini), представленные деформированной улиткой с 1,5 завитками и расширением водопровода преддверия (EVA) с обеих сторон (рис. 1Б).

У обеих пациенток нарушение слуха отмечено с рождения и на момент обследования им установлен диагноз двусторонней нейросенсорной глухоты. При сборе анамнеза у обеих сестер не выявлено установленного диагноза, связанного с дисфункцией щитовидной железы; пациентка II:3 жаловалась на

головокружение, а II:5 отрицала наличие головокружения. Следует отметить, что у пациентки II:3 отмечено повышение артериального давления. Методом прямого секвенирования по Сэнгеру гена *SLC26A4* у обеих сестер из этой семьи обнаружены мутации с.2089+1G>A (IVS18+1G>A) (интрон 18) и с.85G>C p.(Gly29Gln) (экзон 2) в компаунд-гетерозиготном состоянии (рис. 1В). Обнаруженная замена с.2089+1G>A в интроне 18 входит в интрон-экзонную область и затрагивает донорный сайт сплайсинга. Другая замена с.85G>C является несинонимичной и приводит к замене глутаминовой кислоты на глутамин в аминокислотном положении 29 p.(Gly29Gln). Патогенность мутации с.85G>C p.(Gly29Gln) описана в работе Pera с соавт. [25], где при анализе транспортной функции данной мутации флуорометрическим методом измерения транспорта хлорида/йодида (Cl/I) [26] было показано, что миссенс-замена с.85G>C p.(Gly29Gln) снижает транспорт анионов. Мутация сайта сплайсинга с.2089+1G>A (IVS18+1G>A), как и в нашем случае, обнаружена в компаунд-гетерозиготном состоянии с мутациями IVS14+1G>A и с.3G>C p.(Met1Ile) в выборках из Франции и Чехии у пациентов с двусторонней EVA [14, 27].

Семья 2

Пациент III:1 (рис. 2А) — женского пола, русская, единственный ребенок в семье, врожденная тугоухость, с 1,5 лет состоит на учете в Сурдологопедическом центре, наследственность не отягощена, на момент исследования девочке было 5 лет. На томограммах височных костей выявляются двусторонняя аномалия IP-II (Mondini), расширенные преддверия и EVA слева (рис. 2Б).

На момент обследования установлена двусторонняя нейросенсорная тугоухость IV степени. При сборе анамнеза не было выявлено установленного диагноза, связанного с дисфункцией щитовидной железы. Методом прямого секвенирования по Сэнгеру гена *SLC26A4* у данной пациентки выявлена замена в экзоне 5 — с.441G>A в гомозиготном состоянии (рис. 2В), которая приводит к замене аминокислоты метионин на изолейцин в аминокислотном положении 147 p.(Met147Ile). Обнаруженная замена с.441G>A p.(Met147Thr) в базе данных ClinVar имеет противоречивые интерпретации (вероятно доброкачественная, неопределенная значимость). Наши оценки *in silico* предсказательных программ (SIFT, Polyphen-2, PROVEAN, Mutation Taster) показывают, что данный вариант, вероятно, относится к патогенным (табл. 1). Кроме того, в работе Jonard

Таблица 1

Частота выявленных мутаций гена *SLC26A4* и *in silico* оценка результатов прогностических программ

Мутация	Экзон	Тип мутации	Частота у пациентов* в Якутии, (n= 18 хромосом)	Частоты мутаций обнаруженных в гене <i>SLC26A4</i> в базе данных ExAC										Результаты <i>in silico</i> прогностических программ			
				ВА	АФР	ЮА	ЛА	Е(Ф)	Е (не Ф)	ЕА	ДР	Всего	SIFT	Polyphen-2	PROVEAN	Mutation Taster	
c.85G>C p.(Glu29Gln)	2	Миссенс	2/18 (0,111)	0/14046 (0,000)	0/17794 (0,000)	0/23600 (0,000)	0/26924 (0,000)	2/13448 (0,0001487)	19/82994 (0,0002289)	0/8888 (0,000)	1/5694 (0,000)	22/193388 (0,0001138)	Tolerated Score: 0,18	Possibly damaging Score: 0,66	Neutral Score: -1,34	Disease causing	
c.441G>A p.(Met147Ile)	5	Миссенс	3/18 (0,166)	4/19954 (0,0002311)	0/24970 (0,000)	1/30616 (0,00003266)	0/35438 (0,000)	129/25124 (0,005135) (1 гомозигота)	20/129174 (0,0001548)	0/10368 (0,000)	7/7226 (0,0009687)	161/282870 (0,0005692)	Damaging Score: 0,000	Probably Damaging Score: 1,000	Deleterious Score: -3,95	Disease causing	
c.757A>G p.(Ile253Val)	6	Миссенс	2/18 (0,111)	11/18394 (0,0005980)	1/16256 (0,00006152)	5/30616 (0,0001633)	5/34592 (0,0001445)	0/21646 (0,000)	0/113594 (0,000)	0/10074 (0,000)	0/6138 (0,000)	22/251310 (0,00008754)	Tolerated Score: 0,48	Possibly damaging Score: 0,88	Neutral Score: -0,81	Disease causing	
c.2027T>A p.(Leu676Gln)	17	Миссенс	2/18 (0,111)	-	-	-	-	-	-	-	-	3/125568 (0,000024)	Damaging Score: 0,000	Probably damaging Score: 0,99	Deleterious Score: -5,52	Disease causing	
c.2089+1G>A (IVS18+1G>A)	Интрон 18	сайт сплайсинга	2/18 (0,111)	0/19220 (0,000)	5/23064 (0,0002168)	0/28240 (0,000)	0/33920 (0,000)	0/23782 (0,000)	1/109658 (0,000009119)	0/9594 (0,000)	0/6654 (0,000)	6/254132 (0,00002361)	-	-	-	-	

Примечание: * тугоухие пациенты с аномалиями внутреннего уха: IP-I, IP-II и/или EVA, БА – Восточная Азия, АФР – Африка, ЮА – Южная Азия, ЛА – Латинская Америка, Е(Ф) – Европа (финны), Е(не Ф) – Европа (не финны), ЕА – Еврей Ашкенази, ДР – другие, Tolerated – не патогенная, Damaging – патогенная, Possibly damaging – вероятно патогенная, Probably Damaging – возможно патогенная, Neutral – нейтральная (не патогенная), Deleterious – патогенная, Disease causing – вызывающий заболевание (патогенная).

с соавт. [28] приведены две другие мутации в данном достаточно консервативном аминокислотном положении (аминокислотное положение 147): с.440T>C p.(Met147Thr) и с.439A>G p.(Met147Val) [28], интерпретированные как патогенные. Ранее мутация с.440T>C p.(Met147Thr) обнаружена в двух семьях с EVA в гомозиготном состоянии во Франции [29], а с.439A>G p.(Met147Val) описана у четырех пациентов с несиндромальным нарушением слуха и EVA, одного из Японии [13] и трех из Кореи [30].

Семья 3

Пациент II:1 (рис. 3А) – женского пола, на момент обследования 33 года, бурятка, врожденная нейросенсорная тугоухость III степени, наследственность отягощена: рождена от слышащей матери (I:3) и слабослышащего отца (I:4), состоит в браке (муж глухой), детей нет. У данной пациентки, судя по томограммам, сохранены все структуры внутреннего уха, за исключением расширенного водопровода преддверия (EVA). Латеральное водопровода преддверия в мостомозжечковом углу отмечается углубление контура височной кости за счет растяжения сумки водопровода преддверия (рис. 3Б).

Из анамнеза известно, что пациентке проведена операция на щитовидной железе по поводу узлового зоба. Методом прямого секвенирования по Сэнгеру гена *SLC26A4* у данной пациентки в экзоне 17 выявлена замена с.2027T>A в гомозиготном состоянии, которая приводит к замене аминокислоты лейцин на глутамин в аминокислотном положении 676 полипептидной цепи белка PDS p.(Leu676Gln). По данным мета-анализа мутаций гена *SLC26A4* было показано, что мутация с.2027T>A p.(Leu676Gln) ассоциируется с изолированной EVA [31]. Данная мутация ранее не описана в гомозиготном состоянии [12, 32, 33]. В исследованиях, проведенных в ряде стран Восточной Азии, было показано, что мутация с.2027T>A p.(Leu676Gln) чаще всего встречается у пациентов монголов [12].

Спектр и частота аномалий внутреннего уха у *SLC26A4*-позитивных и *SLC26A4*-негативных пациентов

У 4 пациентов (8 височных костей) с биаллельными мутациями гена *SLC26A4*, выявлены следующие сочетания аномалий височных костей: аномалии типа IP-II (Mondini)+EVA установлены в 5 из 8 (62,5%) височных костей, IP-II (Mondini) без EVA обнаружена в одной височной кости из 8 (12,5%), в 2 височных костях у одного пациента выявлена изолированная EVA (25%). Аномалии типа IP-I не выявлены ни у одно-

го обследованного пациента (0 из 8 височных костей) с биаллельными мутациями в гене *SLC26A4* (рис. 4).

Среди *SLC26A4*-негативных пациентов наиболее характерным был тип аномалий IP-II (Mondini) без EVA (50%) (рис. 4). У одного пациента с одной стороны была выявлена IP-I+EVA (10%). У двух пациентов с одной стороны (2 височные кости) была выявлена IP-1 без EVA (20%). Стоит отметить, что среди *SLC26A4*-негативных пациентов не было случаев IP-II (Mondini)+EVA, хотя среди *SLC26A4*-позитивных эта группа была наиболее многочисленной (62,5%) (рис. 4).

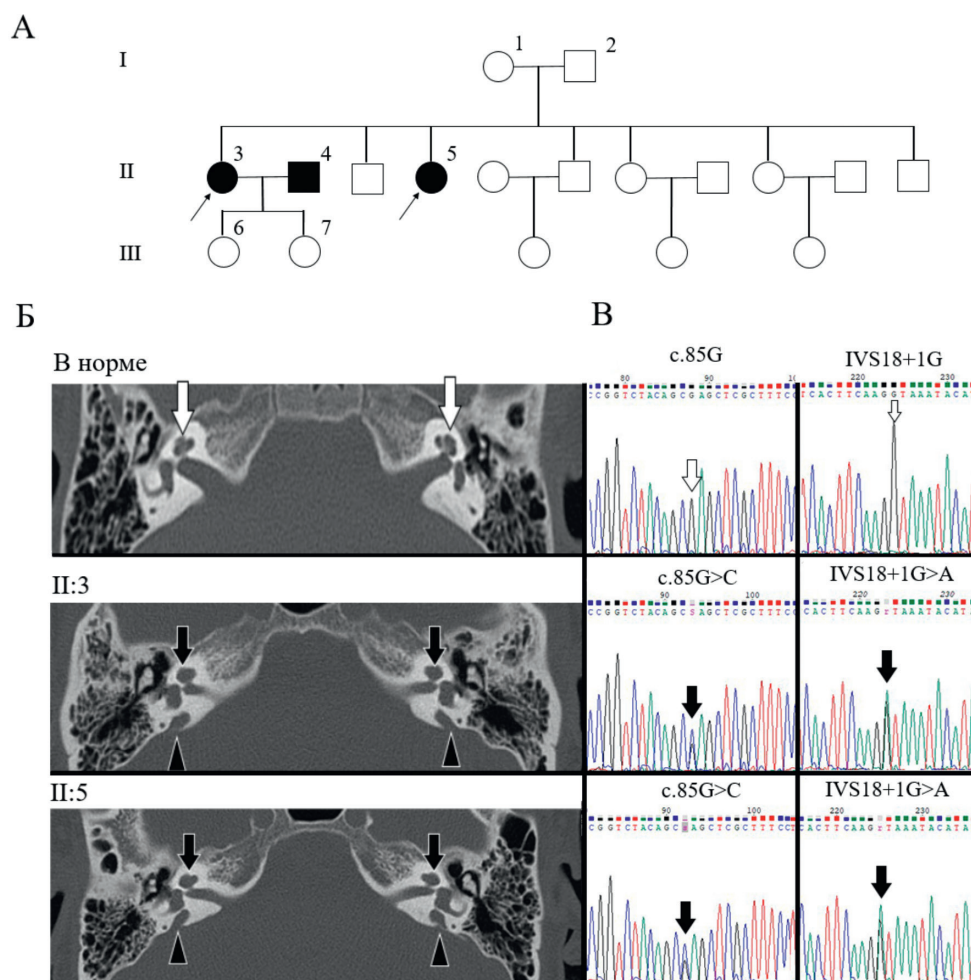


Рис. 1. Идентификация мутаций *c.85G>C p.(Glu29Gln)* и *c.2089+1G>A (IVS18+1G>A)* гена *SLC26A4* в компаунд-гетерозиготном состоянии у родных сестер с двусторонними аномалиями IP-II (Mondini) и EVA.

Примечание: А – фрагмент родословной русской семьи (индивиды с потерей слуха выделены черным цветом, пробанды отмечены стрелками); Б – компьютерная томограмма височных костей в аксиальной проекции пациента без аномалий (белые стрелки) и с аномалиями (черные стрелки): пациенты II:3 и II:5: IP-II (Mondini) (черные закрытые стрелки – улитка имеет 1,5 завитка) и EVA (черные головки стрелок – расширение водопровода преддверия); В – секвеннограмма детекции мутаций *c.85G>C p.(Glu29Gln)* и *c.2089+1G>A (IVS18+1G>A)*.

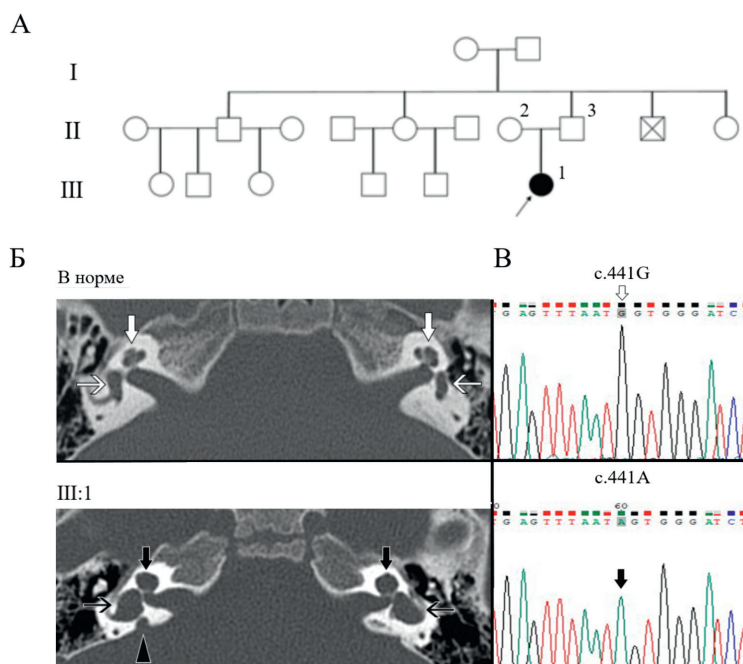


Рис. 2. Идентификация мутации c.441G>A p.(Met147Ile) гена *SLC26A4* в гомозиготном состоянии у пациентки с двусторонними аномалиями IP-II (Mondini) и односторонней EVA.

Примечание: **А** – фрагмент родословной русской семьи (пробанд с потерей слуха выделен черным цветом и отмечен стрелкой); **Б** – компьютерная томограмма височных кости в аксиальной проекции пациента без аномалии (белые стрелки) и пациента III:1 с аномалией IP-II (Mondini) (черные закрытые стрелки – улитки имеют 1,5 завитка), расширение преддверия (черные открытые стрелки) односторонней EVA (черная головка стрелки – расширение водопровода преддверия); **В** – секвеннограмма детекции мутации c.441G>A p.(Met147Thr).

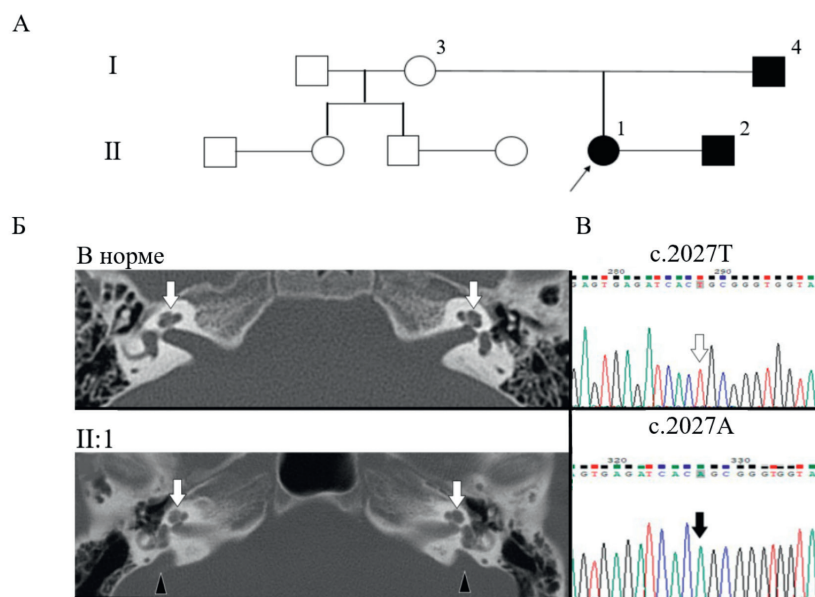


Рис. 3. Идентификация мутации c.2027T>A p.(Leu676Gln) гена *SLC26A4* в гомозиготном состоянии у пациентки с двусторонней аномалией EVA.

Примечание: **А** – фрагмент родословной бурятской семьи (индивиды с потерей слуха выделены черным цветом, пробанд отмечен стрелкой); **Б** – компьютерная томограмма височных кости в аксиальной проекции пациента без аномалии (белые стрелки) и пациентки II:1 с сохранной улиткой (белые стрелки) и аномалией EVA (черные головки стрелок – расширение водопровода преддверия); **В** – секвеннограмма детекции мутации c.2027T>A p.(Leu676Gln).

Обсуждение

В результате компьютерной томографии пирамиды височных костей у 9 из 165 обследованных пациентов с врожденными нарушениями слуха обнаружены аномалии внутреннего уха: IP-I, IP-II (Mondini) и/или EVA. Частота данных аномалий составила 5,5% (9/165). Методом прямого секвенирования по Сэнгеру у этих 9 пациентов проведено определение нуклеотидной последовательности кодирующих районов гена *SLC26A4* (21 экзон и прилегающие интрон-экзонные области). В результате в трех семьях (у 4 из 9 пациентов) с аномалиями височных костей найдены известные ранее *SLC26A4*-мутации в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии (44,4%). Результаты клинико-генетических и молекулярно-генетических исследований пациентов с аномалиями IP-I, IP-II (Mondini) и/или EVA представлены в табл. 2.

Среди *SLC26A4*-позитивных пациентов доминирующим типом аномалий были IP-II (Mondini)+EVA – 62,5% (5 из 8 височных костей) (рис. 4). Полученные результаты, соответствуют ранее опубликованным общемировым данным. Так, преобладание биаллельных мутаций гена *SLC26A4* (87%) среди пациентов с аномалиями IP-II (Mondini)+EVA показано в системном генотип-фенотипическом анализе [36]. В настоящем исследовании большинство пациентов с биаллельными мутациями в гене *SLC26A4* и аномалиями IP-II

(Mondini)+EVA (коды пациентов 16, 17, 192) имели врожденную тугоухость IV степени или глухоту (75%), за исключением пациентки с двусторонней изолированной аномалией EVA (код пациента 1091), у которой мы зарегистрировали III степень двусторонней нейросенсорной тугоухости (25%) (табл. 2). Мы не имели возможности оценить вестибулярные нарушения, которые были отмечены ранее у некоторых пациентов с мутациями гена *SLC26A4* (4–47% случаев), с использованием объективных методов исследования (колориметрические тесты, компьютерная стабилометрия, вращательные тесты на кресле Барани, нистагмометрия) [34]. Однако исходя из проведенного осмотра и анализа историй болезни обследованных нами пациентов с биаллельными мутациями гена *SLC26A4* мы можем заключить, что большинство из них (75%) не предъявляло жалоб на эпизодическое головокружение, неуклюжесть и рвоту, которые можно было расценить как вестибулярную симптоматику (табл. 2) [34]. Тем не менее, у одной пациентки с мутациями с.2089+1G>A (IVS18+1G>A) и с.85G>C p.(Gly29Gln) в компаунд-гетерозиготном состоянии (код пациента 16) выявлены жалобы на головокружение (25%) (табл. 2). Однако сама пациентка это связывала с повышением артериального давления. В этом случае требуются более углубленные наблюдения с целью выявления истинных причин головокружения. Анализ дисфункции щитовидной железы

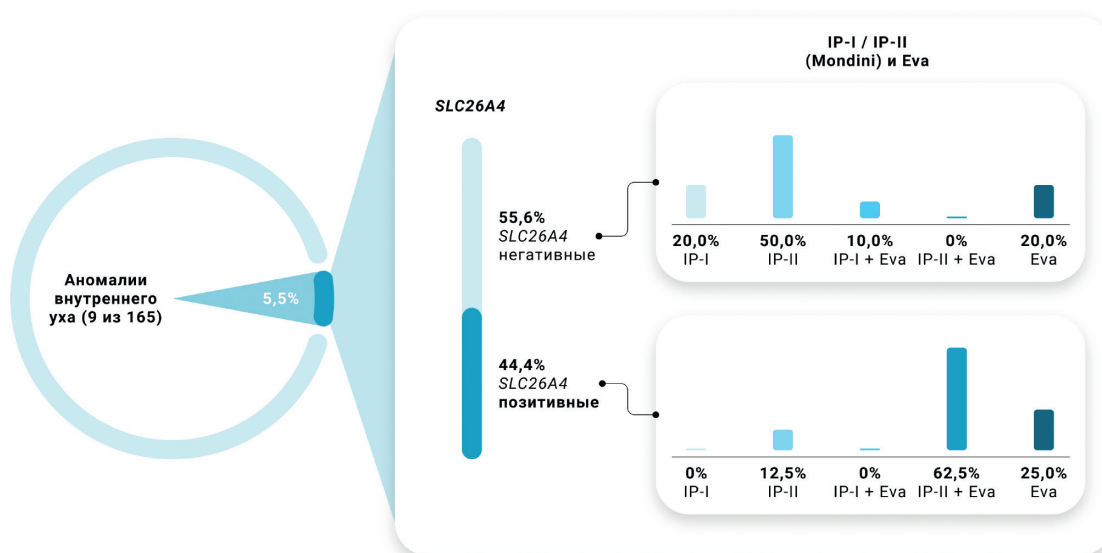


Рис. 4. Спектр и частота аномалий внутреннего уха у *SLC26A4*-позитивных и *SLC26A4*-негативных пациентов в Якутии.

Примечание: аномалии улитки: IP-I (Incomplete Partition type I) – неполное разделение I типа; IP-II (Incomplete Partition type II) – неполное разделение II типа, классическая «Mondini»; EVA (Enlargement of Vestibular Aqueduct) – расширение водопровода преддверия.

Клинико-генетическая и молекулярно-генетическая характеристика пациентов с аномалиями IP-I, IP-II (Mondini) и/или EVA

Код пациента	Возраст	ШР	П	Национальность	Степень потери слуха / зоб/вестибулярные нарушения	Сторона	IP-I / IP-II (Mondini)	EVA	SLC26A4-генотипы		Форма заболевания по OMIM
									Аллель 1	Аллель 2	
1095	2 г, 3 мес.	-	м	Якут	ДНСТ IV / - / -	R	IP-I	Норма	c.757A>G p.(I-le253Val)	wt	-
						L	IP-I	EVA, P-2,4 мм			
18	52 года	-	ж	Якутка	ДНСГ / - / -	R	IP-I	Норма	c.757A>G p.(I-le253Val)	wt	-
						L	IP-II (Mondini)	Норма			
16	38 лет	II:3	ж	Русская	ДНСГ / - / -	R	IP-II (Mondini)	EVA, P-3,5 мм	c.2089+1G>A (IVS18+1G>A)	c.85G>C p.(Glu29Gln)	DFNB4 (OMIM #600791)
						L	IP-II (Mondini)	EVA P-3,6 мм			
17	32 года	II:5	ж	Русская	ДНСГ / - / -	R	IP-II (Mondini)	EVA, P-2,9 мм	c.2089+1G>A (IVS18+1G>A)	c.85G>C p.(Glu29Gln)	DFNB4 (OMIM #600791)
						L	IP-II (Mondini)	EVA, P-2,7 мм			
АБ477	6 лет	-	м	Якут	ДНСТ IV / - / -	R	IP-II (Mondini)	Норма	wt	wt	-
						L	IP-II (Mondini)	Норма			
192	5 лет	III:1	ж	Русская	ДНСТ IV / - / -	R	IP-II (Mondini)	EVA, P-2,5 мм	c.441G>A p.(Met147Ile)	c.441G>A p.(Met147Ile)	DFNB4 (OMIM #600791)
						L	IP-II (Mondini)	Норма			
194	19 лет	-	м	Якут	ДНСТ IV / - / -	R	IP-II (Mondini)	Норма	c.441G>A p.(Met147Ile)	wt	-
						L	IP-II (Mondini)	Норма			
1091	33 года	II:1	ж	Бурятка	ДНСТ III / струмэктомия по поводу узлового зоба / -	R	Норма	EVA, P-5,4 мм	c.2027T>A p.(Leu676Gln)	c.2027T>A p.(Leu676Gln)	PDS (OMIM #274600)
						L	Норма	EVA, P-5,7 мм			
АБ525	12 лет	-	ж	Якутка	ДНСТ IV / диффузный зоб I степени / -	R	Норма	EVA, P-2 мм	wt	wt	-
						L	Норма	EVA, P-1,9 мм			

Примечание: аномалии улитки: IP-I (Incomplete Partition type I) – неполное разделение I типа; IP-II (Incomplete Partition type II) – неполное разделение II типа, классическая «Mondini»; EVA (Enlargement of Vestibular Aqueduct) – расширение водопровода преддверия; П – пол, ШР – шифр в родословных; R – справа, L – слева; ДНСТ – двусторонняя нейросенсорная тугоухость, ДНСГ – двусторонняя нейросенсорная глухота; (-) – зоб не выявлен, либо информация отсутствует; вестибулярные нарушения (-) не выявлены, либо информация отсутствует; PDS – синдром Пендреда; серым цветом выделены пациенты с биаллельными мутациями в гене *SLC26A4* (*SLC26A4*-позитивные).

проведен путем осмотра пациентов и пальпации, без привлечения других методов обследования (анализ уровня гормонов (ТТГ, св.Т3, св.Т4), ультразвуковые исследования, перхлоратный тест) [34]. У большинства пациентов с биаллельными мутациями гена *SLC26A4* (75%) не выявлено признаков зоба. Тем не менее, у одной пациентки (код пациента 1091) с гомозиготной мутацией с.2027T>A p.(Leu676Gln) в гене *SLC26A4* (табл. 2), выявлена патология щитовидной железы «состояние после струмэктомии по поводу узлового зоба» (25%).

Таким образом, по совокупности выявленных фенотипических признаков и данных молекулярно-генетического анализа трем пациентам (коды пациентов 16, 17, 192) подтвержден диагноз аутосомно-рецессивной тугоухости 4 типа (OMIM #600791), обусловленной наличием мутаций гена *SLC26A4* в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии. У одной пациентки (код пациента 1091) с гомозиготной мутацией с.2027T>A p.(Leu676Gln) в гене *SLC26A4*, основываясь на сумме фенотипических признаков (оперирована по поводу узлового зоба, аутосомно-рецессивная глухота с аномалией внутреннего уха по типу EVA) подтвержден диагноз синдром Пендреда (PDS, OMIM #274600). Наши результаты не противоречат ранее опубликованным данным, поскольку известно, что расширенный водопровод преддверия (EVA) практически всегда встречается при синдроме Пендреда [34, 35, 36]. По данным некоторых авторов [37], нарушения со стороны щитовидной железы при синдроме Пендреда, чаще манифестируют в подростковом возрасте, в связи с этим девочке с биаллельными мутациями в гене *SLC26A4* (АБ477), на момент исследования не достигшей пубертатного периода, было рекомендовано наблюдение у эндокринолога по месту жительства.

Пять из девяти пациентов (1095, 18, АБ477, 194 и АБ525) не имели значимых мутаций в гене *SLC26A4* (табл. 2). Среди этих пяти пациентов с аномалиями IP-I и IP-II (Mondini) и/или EVA только у одного (код пациента 194) обнаружена патогенная мутация с.441G>A p.(Met147Ile) гена *SLC26A4* в гетерозиготном состоянии. Данная рецессивная мутация, вероятно, не связана с патологическим фенотипом, поскольку второго мутантного аллеля в гене *SLC26A4* у данного пациента не выявлено (табл. 2). Интересно отметить, что все *SLC26A4*-негативные пациенты с IP-II (Mondini) без EVA были якутами. С учетом этого, можно предположить, что мутации гена *SLC26A4* не являются основной причиной аномалий IP-II (Mondini) без EVA. Возможно, данные типы аномалий обусловлены мутациями в других генах, контролирующих гомеостаз в улитке, и не-

обходимы дальнейшие исследования по поиску казуативных вариантов в других генах, с применением методов массового параллельного секвенирования.

Литература

1. Jackler R.K., Luxford W.M., House W.F. Congenital malformations of the inner ear: a classification based on embryogenesis. *Laryngoscope*. 1987; 2-14.
2. Sennaroglu L., Saatci I. A new classification for cochleovestibular malformations. *Laryngoscope*. 2002; 112: 2230-41. <https://doi.org/10.1097/00005537-200212000-00019>
3. Sennaroglu L., Bajin M.D. Classification and current management of inner ear malformations. *Balkan Med. J.* 2017; 34: 397-411. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.2017.0367>
4. Кларов Л.А., Барашков Н.А., Терютин Ф.М., и др. Спектр и частота аномалий внутреннего уха у пациентов с врожденными нарушениями слуха в Якутии. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2020; 101(2):90-102. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2020-101-2-90-102>
5. Scott D.A., Wang R., Kreman T.M. et.al: The Pendred syndrome gene encodes a chloride – iodide transport protein. *Nat Genet* 1999; 2: 440 – 443.
6. Scott D.A., Karniski L.P. Human pendrin expressed in *Xenopus laevis* oocytes mediates chloride/formate exchange. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2000 Jan;278(1):C207-11. doi: 10.1152/ajp-cell.2000.278.1.C207. PMID: 10644529.
7. Soleimani M. Molecular physiology of the renal chloride-formate exchanger. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2001 Sep;10(5):677-83. doi: 10.1097/00041552-200109000-00020. PMID: 11496064.
8. Royaux I.E., Suzuki K., Mori A., et al. Pendrin, the protein encoded by the Pendred syndrome gene (PDS), is an apical porter of iodide in the thyroid and is regulated by thyroglobulin in FRTL-5 cells. *Endocrinology*. 2000 Feb;141(2):839-45. doi: 10.1210/endo.141.2.7303.
9. 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 Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4221 – 4226.
10. Циркин, В. И., Трухина С.И., Трухин А.Н. *Нейрофизиология: физиология сенсорных систем : учебник для вузов. 2-е изд., испр. и доп.* Москва : Издательство Юрайт, 2020. — 459 с.
11. Campbell C., Cucci R.A., Prasad S. et.al: Pendred syndrome, DFNB4, and PDS/SLC26A4: identification of eight novel mutations and possible genotype – phenotype correlations. *Hum Mutat* 2001; 17: 403 – 411.
12. Park H.J., Shaukat S., Liu X.Z., et al. Origins and frequencies of SLC26A4 (PDS) mutations in east and south Asians: global implications for the epidemiology of deafness. *J Med Genet*. 2003 Apr;40(4):242-8. doi: 10.1136/jmg.40.4.242.
13. Tsukamoto K., Suzuki H., Harada D., et al. Distribution and frequencies of PDS (SLC26A4) mutations in Pendred Syndrome and nonsyndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct: a unique spectrum of mutations in Japanese. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2003; 11(12):916– 922. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201073>
14. Blons H., Feldmann D., Duval V., et al. Screening of SLC26A4 (PDS) gene in Pendred's syndrome: a large spectrum of mutations in France and phenotypic heterogeneity. *Clin Genet* 2004; 66: 333–340.
15. Tsukada K., Nishio S.Y., Hattori M., Usami S. Ethnic-specific spectrum of GJB2 and SLC26A4 mutations: their origin and a literature review. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2015 May;124 Suppl 1:61S-76S. doi: 10.1177/0003489415575060.
16. Zhu J., Cao Q., Zhang N., et al. A study of deafness-related genetic mutations as a basis for strategies to prevent hereditary hearing loss in Hebei, China. *Intractable Rare Dis Res*. 2015 Aug;4(3):131-8. doi: 10.5582/irdr.2015.01018.

17. Jiang Y., Huang S., Deng T., et al. Mutation Spectrum of Common Deafness-Causing Genes in Patients with Non-Syndromic Deafness in the Xiamen Area, China. *PLoS One*. 2015 Aug 7;10(8):e0135088. doi: 10.1371/journal.pone.0135088.
18. Choi B.Y., Madoe A.C., King K.A., et al. Segregation of enlarged vestibular aqueducts in families with non-diagnostic SLC26A4 genotypes. *J Med Genet*. 2009; 46(12):856–861. <https://doi.org/10.1136/jmg.2009.067892>
19. Pryor S.P., Demmler G.J., Madoe A.C., et al. Investigation of the role of congenital cytomegalovirus infection in the etiology of enlarged vestibular aqueducts. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131(5):388–392. <https://doi.org/10.1001/archoto.131.5.388>
20. Miyagawa M., Nishio S.Y., Usami S.; Deafness Gene Study Consortium. Mutation spectrum and genotype-phenotype correlation of hearing loss patients caused by SLC26A4 mutations in the Japanese: a large cohort study. *J Hum Genet*. 2014 May;59(5):262–8. doi: 10.1038/jhg.2014.12.
21. Лобов С.Л. Структурные особенности генов пендрина (SLC26A4) и престина (SLC26A5) у больных наследственной несиндромальной сенсоневральной глухотой: Автореф. Дис. канд. биол. наук. Уфа: Ин-т биохимии и генетики УНЦ РАН, 2013. 23 с.
22. Миронович О.Л., Блинец Е.А., Маркова Т.Г. и др. Результаты молекулярно-генетического исследования российских пациентов с синдромом Пендред и аллельными заболеваниями. *Генетика*. 2017;53(1):88–99. DOI 10.7868/S0016675816120080.
23. Danilchenko V.Y., Zysar M.V., Bady-Khoo M.S., et al. Mutation spectrum of the SLC26A4 gene and its contribution to the etiology of hearing loss in the indigenous peoples of Southern Siberia (Russia). Abstracts from the 53rd European Society of Human Genetics (ESHG) Conference: e-Posters. *Eur J Hum Genet* 2020; 28, 798–1016. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-00741-5>
24. Everrett L.A., Glaser B., Beck J.C. et al. Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS). *Nature Genet*. 17: 411–422, 1997.
25. Pera A., Dossena S., Rodighiero S., et al. Functional assessment of allelic variants in the SLC26A4 gene involved in Pendred syndrome and nonsyndromic EVA. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Nov 25;105(47):18608–13. doi: 10.1073/pnas.0805831105.
26. Dossena S., Rodighiero S., Vezzoli V., et al. Fast fluorometric method for measuring pendrin (SLC26A4) Cl⁻/I⁻ transport activity. *Cell Physiol Biochem*. 2006;18(1–3):67–74. doi: 10.1159/000095164.
27. Banghova K., Al Taji E., Cinek O., et al. Pendred syndrome among patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: identification of two novel PDS/SLC26A4 mutations. *Eur J Pediatr*. 2008 Jul;167(7):777–83. doi: 10.1007/s00431-007-0588-7. Epub 2007 Sep 18.
28. Jonard L., Niasme-Grare M., Bonnet C., et al. Screening of SLC26A4, FOXI1 and KCNJ10 genes in unilateral hearing impairment with ipsilateral enlarged vestibular aqueduct. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010 Sep;74(9):1049–53. doi: 10.1016/j.ijporl.2010.06.002. PMID: 20621367.
29. Albert S., Blons H., Jonard L., et al. SLC26A4 gene is frequently involved in nonsyndromic hearing impairment with enlarged vestibular aqueduct in Caucasian populations. *Eur J Hum Genet*. 2006 Jun;14(6):773–9. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201611.
30. Park H.J., Lee S.J., Jin H.S., et al. Genetic basis of hearing loss associated with enlarged vestibular aqueducts in Koreans. *Clin Genet*. 2005; 67(2):160–165. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2004.00386.x>
31. Lu Y.J., Yao J., Wei Q.J., et al. Diagnostic Value of SLC26A4 Mutation Status in Hereditary Hearing Loss With EVA: A PRISMA-Compliant Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(50):e2248. doi:10.1097/MD.0000000000002248
32. Chai Y., Huang Z., Tao Z., et al. Molecular etiology of hearing impairment associated with nonsyndromic enlarged vestibular aqueduct in East China. *Am J Med Genet Part A*. 2013; 161A:2226–2233.
33. Erdenechuluun J., Lin Y.H., Ganbat K., et al. Unique spectra of deafness-associated mutations in Mongolians provide insights into the genetic relationships among Eurasian populations. *PLoS One*. 2018;13(12):e0209797. Published 2018 Dec 21. doi:10.1371/journal.pone.0209797
34. Honda K., Griffith A.J. Genetic architecture and phenotypic landscape of SLC26A4-related hearing loss. *Hum Genet* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00439-021-02311-1>
35. Reardon W., OMahoney C.F., Trembath R., et al. Enlarged vestibular aqueduct: a radiological marker of pendred syndrome, and mutation of the PDS gene. *QJM*. 2000 Feb;93(2):99–104. doi: 10.1093/qjmed/93.2.99.
36. Mey K., Muhamad A.A., Tranebjaerg L., et al. Association of SLC26A4 mutations, morphology, and hearing in pendred syndrome and NSEVA. *Laryngoscope*. 2019 Nov;129(11):2574–2579. doi: 10.1002/lary.27319.
37. Madoe A.C., Manichaikul A., Reynolds J.C., Sarlis N.J., Pryor S.P., Shawker T.H., Griffith A.J. Evaluation of the thyroid in patients with hearing loss and enlarged vestibular aqueducts. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009; 135:670–676. <https://doi.org/10.1001/archoto.2009.66>

References

1. Jackler R.K., Luxford W.M., House W.F. Congenital malformations of the inner ear: a classification based on embryogenesis. *Laryngoscope*. 1987; 2–14.
2. Sennaroglu L., Saatci I. A new classification for cochleovestibular malformations. *Laryngoscope*. 2002; 112: 2230–41. <https://doi.org/10.1097/00005537-200212000-00019>
3. Sennaroglu L., Bajin M.D. Classification and current management of inner ear malformations. *Balkan Med J*. 2017; 34: 397–411. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.2017.0367>
4. Klarov L.A., Barashkov N.A., Teryutin F.M., Romanov G.P., Popov M.M., Solov'ev A.V., Luginov N.V., Tobokhov A.V., Kotlyarov P.M. Spektr i chastota anomalii vnutrennego ukha u patsiyentov s vrozhdennymi narusheniyami slukha v Yakutii [The spectrum and frequency of inner ear anomalies in patients with congenital hearing impairment in Yakutia]. *Vestnik rentgenologii i radiologii [Journal of Radiology and Nuclear Medicine]*. 2020; 101 (2): 90–102 (In Russ.). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2020-101-2-90-102>
5. Scott D.A., Wang R., Kreman T.M. et al. The Pendred syndrome gene encodes a chloride – iodide transport protein. *Nat Genet* 1999; 2: 440 – 443.
6. Scott D.A., Karniski L.P. Human pendrin expressed in *Xenopus laevis* oocytes mediates chloride/formate exchange. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2000 Jan;278(1):C207–11. doi: 10.1152/ajp-cell.2000.278.1.C207. PMID: 10644529.
7. Soleimani M. Molecular physiology of the renal chloride-formate exchanger. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2001 Sep;10(5):677–83. doi: 10.1097/00041552-200109000-00020. PMID: 11496064.
8. Royaux I.E., Suzuki K., Mori A., et al. Pendrin, the protein encoded by the Pendred syndrome gene (PDS), is an apical porter of iodide in the thyroid and is regulated by thyroglobulin in FRTL-5 cells. *Endocrinology*. 2000 Feb;141(2):839–45. doi: 10.1210/endo.141.2.7303.
9. 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 Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4221 – 4226.
10. Tsirkin, V.I., Trukhina S.I., Trukhin A.N. Neyrofiziologiya: fiziologiya sensornykh sistem : uchebnik dlya vuzov. 2-ye izd., ispr. i dop. [Neurophysiology: physiology of sensory systems: textbook for universities. 2nd ed., Rev. and add.] Moskva : Izdatel'stvo Yurayt [Moscow: Yurayt Publishing House], 2020 . 459 p. (In Russ.)
11. Campbell C., Cucci R.A., Prasad S. et al. Pendred syndrome, DFNB4, and PDS/SLC26A4: identification of eight novel mutations and possible genotype – phenotype correlations. *Hum Mutat* 2001; 17: 403 – 411.
12. Park H.J., Shaikat S., Liu X.Z., et al. Origins and frequencies of SLC26A4 (PDS) mutations in east and south Asians: global impli-

- cations for the epidemiology of deafness. *J Med Genet.* 2003; 40(4):242-8. doi: 10.1136/jmg.40.4.242.
13. Tsukamoto K., Suzuki H., Harada D., et al. Distribution and frequencies of PDS (SLC26A4) mutations in Pendred Syndrome and nonsyndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct: a unique spectrum of mutations in Japanese. *Eur J Hum Genet EJHG.* 2003; 11(12):916–922. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201073>
 14. Blons H., Feldmann D., Duval V., et al. Screening of SLC26A4 (PDS) gene in Pendred's syndrome: a large spectrum of mutations in France and phenotypic heterogeneity. *Clin Genet* 2004; 66: 333–340.
 15. Tsukada K., Nishio S.Y., Hattori M., Usami S. Ethnic-specific spectrum of GJB2 and SLC26A4 mutations: their origin and a literature review. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2015 May; 124 Suppl 1:61S-76S. doi: 10.1177/0003489415575060.
 16. Zhu J., Cao Q., Zhang N., et al. A study of deafness-related genetic mutations as a basis for strategies to prevent hereditary hearing loss in Hebei, China. *Intractable Rare Dis Res.* 2015 Aug; 4(3):131-8. doi: 10.5582/iridr.2015.01018.
 17. Jiang Y., Huang S., Deng T., et al. Mutation Spectrum of Common Deafness-Causing Genes in Patients with Non-Syndromic Deafness in the Xiamen Area, China. *PLoS One.* 2015 Aug 7; 10(8):e0135088. doi: 10.1371/journal.pone.0135088.
 18. Choi B.Y., Madeo A.C., King K.A., et al. Segregation of enlarged vestibular aqueducts in families with non-diagnostic SLC26A4 genotypes. *J Med Genet/* 2009; 46(12):856–861. <https://doi.org/10.1136/jmg.2009.067892>
 19. Pryor S.P., Demmler G.J., Madeo A.C., et al. Investigation of the role of congenital cytomegalovirus infection in the etiology of enlarged vestibular aqueducts. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131(5):388–392. <https://doi.org/10.1001/archoto.131.5.388>
 20. Miyagawa M., Nishio S.Y., Usami S.; Deafness Gene Study Consortium. Mutation spectrum and genotype-phenotype correlation of hearing loss patients caused by SLC26A4 mutations in the Japanese: a large cohort study. *J Hum Genet.* 2014 May; 59(5):262-8. doi: 10.1038/jhg.2014.12.
 21. Lobov S.L. Strukturnyye osobennosti genov pendrina (SLC26A4) i prestina (SLC26A5) u bol'nykh nasledstvennoy nesindromal'noy sensor-evral'noy glukhotoy: Avtoref. Dis. kand. biol. nauk [Structural features of the genes pendrin (SLC26A4) and prestin (SLC26A5) in patients with hereditary non-syndromic sensorineural deafness: Abstract of the thesis. Dis. Cand. biol. Sciences]. Ufa: In-t biokhimii i genetiki UNTS RAN [Ufa: Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center of the Russian Academy of Sciences], 2013. 23 p. (In Russ.)
 22. Mironovich O.L., Bliznetz E.A., Polyakov A.V., Markova T.G., Geptner E.N., Lalayants M.R., Zelikovich E.I., Tavartkiladze G.A. Results of molecular genetic testing in Russian patients with Pendred syndrome and allelic disorders. *Russian Journal of Genetics.* 2017; 53(1): 128–138. DOI: 10.1134/S1022795416120085.
 23. Danilchenko V.Y., Zytar M.V., M.S. Bady-Khoo, et al. – Mutation-al spectrum of the SLC26A4 gene and its contribution to the etiology of hearing loss in the indigenous peoples of Southern Siberia (Russia). Abstracts from the 53rd European Society of Human Genetics (ESHG) Conference: e-Posters. *Eur J Hum Genet* 2020; 28, 798–1016. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-00741-5>
 24. 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.* 17: 411–422, 1997.
 25. Pera A., Dossena S., Rodighiero S., et al. Functional assessment of allelic variants in the SLC26A4 gene involved in Pendred syndrome and nonsyndromic EVA. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Nov 25; 105(47):18608–13. doi: 10.1073/pnas.0805831105.
 26. Dossena S., Rodighiero S., Vezzoli V., et al. Fast fluorometric method for measuring pendrin (SLC26A4) Cl⁻/I⁻ transport activity. *Cell Physiol Biochem.* 2006; 18(1-3):67–74. doi: 10.1159/000095164.
 27. Banghova K., Al Taji E., Cinek O., et al. Pendred syndrome among patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: identification of two novel PDS/SLC26A4 mutations. *Eur J Pediatr.* 2008 Jul; 167(7):777–83. doi: 10.1007/s00431-007-0588-7. Epub 2007 Sep 18.
 28. Jonard L., Niasme-Grare M., Bonnet C., et al. Screening of SLC26A4, FOXI1 and KCNJ10 genes in unilateral hearing impairment with ipsilateral enlarged vestibular aqueduct. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010 Sep; 74(9):1049–53. doi: 10.1016/j.ijporl.2010.06.002. PMID: 20621367.
 29. Albert S., Blons H., Jonard L., et al. SLC26A4 gene is frequently involved in nonsyndromic hearing impairment with enlarged vestibular aqueduct in Caucasian populations. *Eur J Hum Genet.* 2006 Jun; 14(6):773–9. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201611.
 30. Park H.J., Lee S.J., Jin H.S., et al. Genetic basis of hearing loss associated with enlarged vestibular aqueducts in Koreans. *Clin Genet.* 2005; 67(2):160–165. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2004.00386.x>
 31. Lu Y.J., Yao J., Wei Q.J., et al. Diagnostic Value of SLC26A4 Mutation Status in Hereditary Hearing Loss With EVA: A PRISMA-Compliant Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(50):e2248. doi:10.1097/MD.0000000000002248
 32. Chai Y., Huang Z., Tao Z., et al. Molecular etiology of hearing impairment associated with nonsyndromic enlarged vestibular aqueduct in East China. *Am J Med Genet Part A/* 2013; 161A:2226–2233.
 33. Erdenechuluun J., Lin Y.H., Ganbat K., et al. Unique spectra of deafness-associated mutations in Mongolians provide insights into the genetic relationships among Eurasian populations. *PLoS One.* 2018; 13(12):e0209797. Published 2018 Dec 21. doi:10.1371/journal.pone.0209797
 34. Honda K., Griffith A.J. Genetic architecture and phenotypic landscape of SLC26A4-related hearing loss. *Hum Genet* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00439-021-02311-1>
 35. Reardon W., OMahoney C.F., Trembath R., et al. Enlarged vestibular aqueduct: a radiological marker of pendred syndrome, and mutation of the PDS gene. *QJM.* 2000 Feb; 93(2):99–104. doi: 10.1093/qjmed/93.2.99.
 36. Mey K., Muhamad A.A., Tranenjaerg L., et al. Association of SLC26A4 mutations, morphology, and hearing in pendred syndrome and NSEVA. *Laryngoscope.* 2019 Nov; 129(11):2574–2579. doi: 10.1002/lary.27319.
 37. Madeo A.C., Manichaikul A., Reynolds J.C., Sarlis N.J., Pryor S.P., Shawker T.H., Griffith A.J. Evaluation of the thyroid in patients with hearing loss and enlarged vestibular aqueducts. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009; 135:670–676. <https://doi.org/10.1001/archoto.2009.66>