

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.08.3-12>

Вариант *m.1555A>G* гена *MT-RNR1* митохондриальной ДНК – основная причина потери слуха в Республике Бурятия

Борисова Т.В.¹, Чердонова А.М.¹, Пшенникова В.Г.², Терютин Ф.М.², Романов Г.П.¹, Соловьев А.В.¹, Федорова С.А.¹, Барашков Н.А.²

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

2 – ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»
677000, г. Якутск, Ярославского 6/3

Митохондриальные формы потери слуха составляют не более 1–2% среди всех несиндромальных случаев тугоухости и глухоты. Одним из наиболее распространенных каузативных вариантов митохондриального генома является *m.1555A>G* гена *MT-RNR1*, который ассоциирован с формой глухоты, индуцируемой антибиотиками аминогликозидного ряда (OMIM:561000). В настоящее время вклад данной митохондриальной формы глухоты в этиологию потери слуха остается недостаточно изученным, поскольку детекция *m.1555A>G* гена *MT-RNR1* входит не во все протоколы исследований. В настоящей работе методом ПЦР-ПДРФ анализа с последующим секвенированием по Сэнгеру впервые был проведен поиск патогенного варианта *m.1555A>G* гена *MT-RNR1* у 165 пациентов с нарушениями слуха в Республике Бурятия. В результате, вариант *m.1555A>G* гена *MT-RNR1* в состоянии гомоплазии был обнаружен у 21 из 165 обследованных пациентов. Общий вклад *m.1555A>G* гена *MT-RNR1* в этиологию нарушений слуха в Бурятии составил 12,7%, при этом высокая доля *m.1555A>G* гена *MT-RNR1* выявлена у пациентов бурятов (20,2%) по сравнению с русскими пациентами (1,3%). Генетико-эпидемиологический анализ идентифицированной митохондриальной формы потери слуха в Бурятии выявил ее повышенную распространенность в трех районах на юге Республики, с максимальным накоплением в Джидинском муниципальном районе (4,5 на 10000). Анализ мировой распространенности варианта *m.1555A>G* гена *MT-RNR1* среди 43435 пациентов с нарушением слуха показал, что его доля составляет в среднем 1,9%. Полученные результаты о высоком вкладе *m.1555A>G* гена *MT-RNR1* в этиологию тугоухости и глухоты у пациентов бурятов свидетельствуют о том, что в регионе озера Байкал нами обнаружен один из наиболее крупных мировых очагов накопления митохондриальной формы потери слуха, который, вероятнее всего, обусловлен эффектом основателя.

Ключевые слова: потеря слуха, мтДНК, *MT-RNR1*, *m.1555A>G*, Бурятия.

Для цитирования: Борисова Т.В., Чердонова А.М., Пшенникова В.Г., Терютин Ф.М., Романов Г.П., Соловьев А.В., Федорова С.А., Барашков Н.А. Вариант *m.1555A>G* гена *MT-RNR1* митохондриальной ДНК – основная причина потери слуха в Республике Бурятия. *Медицинская генетика* 2023; 22(8): 3-12.

Автор для корреспонденции: Барашков Н.А.; e-mail: barashkov2004@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (FSRG-2023-0003) и НИР ЯНЦ КМП «Изучение генетической структуры и груза наследственной патологии в популяциях Республики Саха (Якутия)».

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 03.07.2023

The *m.1555A>G* variant of the *MT-RNR1* gene of mitochondrial DNA is the main cause of hearing loss in the Republic of Buryatia

Borisova T.V.¹, Cherdonova A.M.¹, Pshennikova V.G.², Teruytin F.M.², Romanov G.P.¹, Solovyev A.V.¹, Fedorova S.A.¹, Barashkov N.A.²

1 – North-Eastern Federal University
58 Belinsky st., Yakutsk, 677000, Russian Federation

2 – Yakut Science Centre of Complex Medical Problems
6/3 Yaroslavsky st., Yakutsk, 677018, Russian Federation

Mitochondrial forms of hearing loss account for no more than 1-2% among all non-syndromic cases of hearing loss. However, one of the most common causative variants of the mitochondrial genome is *m.1555A>G* of the *MT-RNR1* gene, which is associated with a deafness induced by aminoglycoside antibiotics (OMIM:561000). Currently, the contribution of the mitochondrial deafness to the etiology of hearing loss remains insufficiently studied, since the detection of the *m.1555A>G* of the *MT-RNR1* gene is not included in all research protocols. In this work, using PCR-RFLP analysis followed by Sanger sequencing, the pathogenic variant *m.1555A>G* of the *MT-RNR1* gene for the first time was searched in 165 hearing impaired patients in the Republic of Buryatia. As a result, the *m.1555A>G* of the *MT-RNR1* gene in the homoplasmic state was detected in 21 out of 165 studied patients. The total contribution of the *m.1555A>G* (*MT-*

RNR1 gene) to the etiology of hearing impairment in Buryatia was 12.7%. At the same time, a high proportion of m.1555A>G of the *MT-RNR1* gene was detected in Buryat patients (20.2%), compared to Russian patients (1.3%). A genetic-epidemiological analysis of the identified mitochondrial form of hearing loss revealed its increased prevalence in three south districts in the Republic of Buryatia, with the maximum accumulation in the Dzhidinskii district (4.5 per 10,000 peoples). The analysis of the global prevalence of the variant m.1555A>G of the *MT-RNR1* gene among 43435 patients with hearing impairment showed that its share is on average 1.9%. The results obtained on the high contribution of the m.1555A>G to the etiology of hearing impairment in Buryat patients indicate that we have found in the Baikal Lake region one of the largest of the world accumulation of the mitochondrial forms of hearing loss with most likely due to founder effect.

Keywords: hearing loss, mtDNA, *MT-RNR1*, m.1555A>G, Buryatia

For citation: Borisova T.V., Cherdonova A.M., Pshennikova V.G., Teruytin F.M., Romanov G.P., Solovyev A.V., Fedorova S.A., Barashkov N.A. The m.1555A>G variant of the *MT-RNR1* gene of mitochondrial DNA is the main cause of hearing loss in the Republic of Buryatia. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2023; 22(8): 3-12. (In Russ.)

Corresponding author: Barashkov N.A.; e-mail: barashkov2004@mail.ru

Funding. This work was supported Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (FSRG-2023-0003) and YSC CMP project "Study of the genetic structure and burden of hereditary pathology in the populations of the Republic of Sakha (Yakutia)".

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

Accepted: 03.07.2023

Введение

Нарушения слуха являются одной из наиболее распространенных врожденных патологий. Распространенность врожденной и детской тугоухости и глухоты в мире оценивается как 1,33 на 1000 новорожденных [1]. Известно, что до 50% случаев врожденной глухоты имеет наследственную этиологию [1, 2]. В настоящее время известно более 120 генов, ассоциированных с нарушениями слуха [1-3]. Считается, что около 70% генетических причин потери слуха являются несиндромальными, оставшиеся 30% – синдромальными [4]. При этом примерно 75% всех случаев несиндромальной тугоухости и глухоты приходится на аутосомно-рецессивные, 10–15% – на аутосомно-доминантные и 1–2% – на X-сцепленные рецессивные и митохондриальные формы [1, 2]. Митохондриальные формы потери слуха ассоциированы с рядом патогенных вариантов в генах *MT-RNR1* (OMIM:561000), *MT-TS1* (OMIM:590080), *MT-CO1* (OMIM:516030), *MT-TH* (OMIM:590040), *MT-ND1* (OMIM:516000), *MT-TL1* (OMIM:590050), *MT-TE* (OMIM:590025) и *MT-TK* (OMIM:590060), которые могут приводить как к изолированной потере слуха, так и к различным синдромам, при которых нарушения слуха могут сочетаться с патологией эндокринной (сахарный диабет и глухота, OMIM:520000) и нервной систем (синдромы MERRF, OMIM:545000 и MELAS, OMIM:540000) [5]. Несмотря на относительно низкую долю митохондриальных форм потери слуха, их роль в этиологии тугоухости и глухоты была описана одной из первых до «коннексиновой» эры. В 1993 г. под руководством профессора Фишель–Годзиан была опу-

бликована серия статей об идентификации варианта m.1555A>G в гене *MT-RNR1*, кодирующем митохондриальную 12S рРНК у пациентов с глухотой, индуцированной антибиотиками аминогликозидного ряда (deafness, aminoglycoside-induced, OMIM:561000.0001) [6-8].

Существует несколько гипотез относительно патогенетического механизма m.1555A>G гена *MT-RNR1*. Одна из гипотез предполагает, что данный вариант может проявлять патогенный эффект без влияния модуляторов [9, 10]. Поскольку замена аденина (A) на гуанин (G) в позиции 1555 гена *MT-RNR1* приводит к изменению консервативного А-сайта (аминоацил-тРНК-акцепторный сайт) 12S рРНК, то это может приводить к ошибкам считывания при синтезе белков окислительного фосфорилирования [10]. Другая гипотеза связана с модулирующим эффектом антибиотиков аминогликозидного ряда. Принцип действия аминогликозидов основан на их способности связываться с А-сайтом 16S субъединицы бактериальной рибосомы и таким образом избирательно нарушать синтез прокариотических белков, не затрагивая рибосомы эукариот из-за структурных различий [11, 12]. При замене А>G в позиции 1555 12S рРНК человека образуется новое С-G спаривание, что приводит к сходству с А-сайтом бактериальной 16S рРНК, который является мишенью для антибиотиков аминогликозидного ряда [13]. Недавно с применением методов криоэлектронной микроскопии, масс-спектрометрии и *in silico* моделирования было показано, что замена А>G в позиции 1555 меняет вторичную структуру митохондриаль-

ной 12S рРНК человека, но практически не влияет на фолдинг, что указывает на большее значение модулирующих факторов в этиопатогенезе нарушений слуха, вызванных $m.1555A>G$ гена *MT-RNR1* [14, 15]. В связи с этим, в настоящее время большее признание получила гипотеза, связанная с модулирующим действием антибиотиков аминогликозидного ряда. Схематическое изображение участка А-сайта 16S рРНК *E. coli*, в сравнении с А-сайтом 12S рРНК человека при замене $A>G$ в позиции 1555 гена *MT-RNR1* представлено на **рис. 1**.

Ранее для определения наиболее вероятных генетических форм потери слуха в Республике Бурятия с помощью пробандового метода Вайнберга был проведен сегрегационный анализ в 17 бурятских и 18 русских семьях с наследственным отягощением по тугоухости и глухоте [18]. Проведенный анализ позволил предположить наследственный характер случаев потери слуха в русских семьях ($SF=0,25\pm 0,07$, при $t=0,64$), сегрегирующих по аутосомно-рецессивному типу [18]. Однако в бурятских семьях полученная сегрегационная частота патологического признака ($SF=0,35\pm 0,05$, при $t=0,38$) оказалась выше, чем теоретически ожидаемая для аутосомно-рецессивного ($SF_0=0,25$) и ниже, чем для аутосомно-доминантного типа наследования ($SF_0=0,50$). Полученные результаты свидетельствовали о наличии других форм потери слуха в бурятских семьях, которые не сегрегировали в соответствии с аутосомными типами наследования [18]. Последующий анализ на наличие наиболее распространенной ауто-

сомно-рецессивной формы глухоты (DFNB1A, OMIM: 220290) подтвердил, что вклад каузативных вариантов гена *GJB2* в этиологию потери слуха у пациентов бурятов составил только 5,1% (одно из самых низких значений в мире), в то время как у русских пациентов вклад составил 28,9% [19], что соответствовало данным сегрегационного анализа [18].

Целью настоящего исследования стал поиск митохондриального варианта $m.1555A>G$ в гене *MT-RNR1* у пациентов с нарушениями слуха в Республике Бурятия.

Методы

Выборка исследования. В Республике Бурятия было обследовано 165 человек с нарушениями слуха, средний возраст которых на момент обследования составил $50,7\pm 15,5$ года. По национальности выборку составили буряты – 47,9% (79/165), русские – 46% (76/165) и представители других национальностей (монголы, нанайцы, эвенки, чуваша, узбеки и немцы) – 6,1% (10/165).

Клинико-аудиологический анализ. Исследование слуха проведено с помощью пороговой тональной аудиометрии с использованием аудиометра «AA222» («Interacoustics», Дания) по воздушному и костному проведению на частотах 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 8,0 кГц. Степень потери слуха оценивали по среднему порогу слышимости в РДЧ_{0,5;1,0;2,0;4,0кГц} по классификации, принятой ВОЗ: I сте-

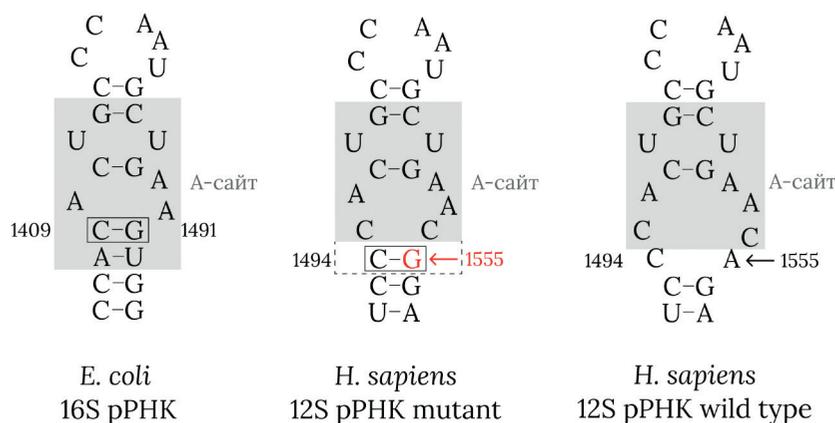


Рис. 1. Схематическое изображение участка А-сайта 16S рРНК *E. coli* в сравнении с А-сайтом 12S рРНК человека при замене $A>G$ в позиции 1555 гена *MT-RNR1* (12S рРНК mutant) и в норме (12S рРНК wild type). Рисунок адаптирован из работ [12-14, 16, 17].

Fig. 1. Scheme of the *E. coli* 16S rRNA A site compared to the human 12S rRNA A site with the $A>G$ substitution at position 1555 of the *MT-RNR1* gene (mutant 12S rRNA) and wild type 12S rRNA. Adapted from [12-14, 16, 17].

пень – 26–40 дБ, II степень – 41–55 дБ, III степень – 56–70 дБ, IV степень – 71–90 дБ, глухота – >90 дБ.

Молекулярно-генетический анализ. Геномная ДНК была экстрагирована фенольно-хлороформным методом из венозной крови. Детекция варианта *m.1555A>G* в гене *MT-RNR1* была проведена методом ПЦР-ПДРФ анализа с использованием ранее описанной последовательности олигонуклеотидных праймеров с модифицированным обратным праймером, который позволяет создать искусственный сайт узнавания для эндонуклеазы рестрикции *Hae* III [9]. В результате после 12-ти часовой обработки амплификата при 37°C ферментом *Hae* III в норме (*m.1555A*) образуются два рестрикционных фрагмента (216 и 123 п.н.), при замене (*m.1555G*) – три рестрикционных фрагмента (216, 93 и 30 п.н.). Верификация наличия *m.1555A>G* в гене *MT-RNR1* была проведена методом секвенирования по Сэнгеру с использованием оригинальной последовательности олигонуклеотидных праймеров: F – AAACGCTTAGCCTAGCCACA, R – GCTACACTCTGGTTCGTTCA, подобранных с помощью программы Primer-BLAST [20].

Этический контроль. Обследования, предусмотренные рамками данной работы, проводились после информированного письменного согласия участников. Научно-исследовательская работа одобрена локальным комитетом по биомедицинской этике при ЯНЦ КМП в 2019 г. (г. Якутск, протокол №7 от 27 августа 2019 г.).

Результаты

Идентификация и вклад m.1555A>G гена MT-RNR1 у пациентов с нарушениями слуха в Республике Бурятия

Методом ПЦР-ПДРФ анализа с последующим секвенированием по Сэнгеру вариант *m.1555A>G* гена *MT-RNR1* в состоянии гомоплазии был обнаружен у 21 из 165 обследованных пациентов с нарушениями слуха в Республике Бурятия (рис. 2). Следует отметить, что все 165 пациентов с нарушениями слуха ранее были протестированы на наличие патогенных вариантов в гене *GJB2*, обуславливающих аутосо-

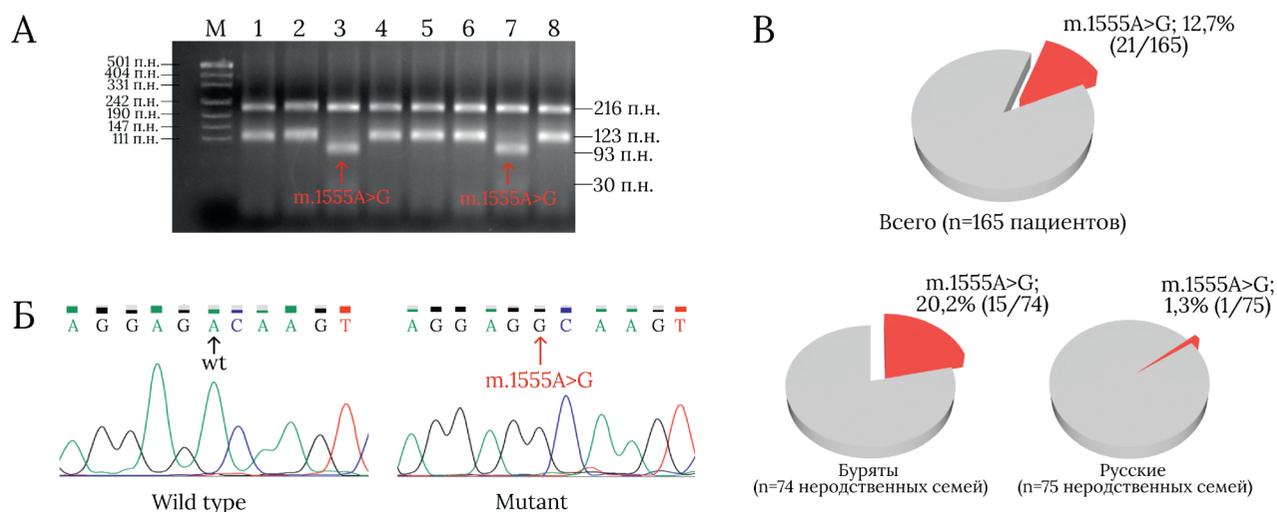


Рис. 2. Идентификация *m.1555A>G* гена *MT-RNR1* и ее доля у пациентов с нарушениями слуха в Республике Бурятия.

А – Электрофореграмма ПЦР-ПДРФ анализа на наличие *m.1555A>G* гена *MT-RNR1*: М – маркер молекулярного веса PUC19/*Msp* I, дорожки 1, 2, 4-6, 8 – норма (wt), дорожки 3 и 7 – *m.1555A>G*; **Б** – Результат секвенирования по Сэнгеру фрагмента гена *MT-RNR1*; **В** – Вклад варианта *m.1555A>G* в гене *MT-RNR1* у пациентов с нарушениями слуха рассчитан на всех пациентов (21 из 165 пациентов), доля *m.1555A>G* гена *MT-RNR1* в зависимости от этнической принадлежности рассчитана на неродственные семьи. Все расчеты произведены без вычета *GJB2*-позитивных случаев.

Fig. 2. Identification of the *m.1555A>G* variant of the *MT-RNR1* gene and its proportion in patients with hearing loss in the Republic of Buryatia. **A** – PCR-RFLP analysis for *m.1555A>G* of the *MT-RNR1* gene: M – PUC19/*Msp* I molecular weight marker, lanes 1, 2, 4-6, 8 – normal (wt), lanes 3 and 7 – *m.1555A>G*; **B** – Sanger sequencing of the *MT-RNR1* gene fragment; **C** – The proportion of the *m.1555A>G* variant in the *MT-RNR1* gene in patients with hearing loss is calculated for all patients (21 out of 165 patients), the proportion of the *m.1555A>G* *MT-RNR1* gene, depending on ethnicity, is calculated for unrelated families. All calculations are made without subtracting *GJB2*-positive cases.

мно-рецессивную форму глухоты 1 А типа (DFNB1A, OMIM 220290) [19]. Каузативных вариантов в гене *GJB2*, в том числе протяженных делеций del(*GJB6-D13S1830*), del(*GJB6-D13S1854*) и del(*GJB2-d13S175*) у пациентов с m.1555A>G не было обнаружено. Средний возраст манифестации потери слуха у пациентов с m.1555A>G гена *MT-RNR1* составил 2,7 лет. У 85,7% пациентов с данным вариантом была диагностирована двусторонняя сенсоневральная глухота, у оставшихся 14,3% – IV степень сенсоневральной тугоухости с обеих сторон. У троих пациентов с m.1555A>G выявлена связь потери слуха с историей применения аминогликозидов.

В настоящей работе общий мутационный вклад варианта m.1555A>G гена *MT-RNR1* в этиологию нарушений слуха в Республике Бурятия составил 12,7%, при этом выявлена неравная доля m.1555A>G у пациентов в зависимости от этнической принадлежности. Высокая доля данного патогенного варианта была обнаружена у пациентов бурятов (20,2%) и низкая доля, у русских пациентов (1,3%) (рис. 2).

*Генетико-эпидемиологический анализ
идентифицированной митохондриальной
формы потери слуха
в Республике Бурятия*

Распространённость митохондриальной формы потери слуха, обусловленной вариантом m.1555A>G гена *MT-RNR1* в Республике Бурятия составила 0,2 на 10000 (таблица). Наиболее высокая распространённость данной формы заболевания обнаружена в южных районах Бурятии с максимальным накоплением в Джидинском районе, где ее распространённость составила 4,5 на 10000. Кроме того, достаточно высокая распространённость обнаружена в соседних Кяхтинском и Бичурском районах (0,9 на 10000), низкая распространённость (от 0,02 до 0,75 на 10000) обнаружена в городе Улан-Удэ и четырех северных районах (Мухоршибирский, Кижингинский, Хоринский и Курумканский) (таблица).

Обсуждение

В настоящей работе, впервые проведен поиск патогенного варианта m.1555A>G гена *MT-RNR1* митохондриальной ДНК у 165 пациентов с нарушениями слуха в Республике Бурятия. В результате общий вклад m.1555A>G гена *MT-RNR1* в этиологию потери слуха у обследованных пациентов составил 12,7% (21 из 165 пациентов), высокая доля m.1555A>G гена *MT-RNR1*

выявлена у пациентов бурятов (20,2%) по сравнению с русскими (1,3%). Следует заметить, что в соседних регионах Сибири в Республике Тыва (0/220) и Республике Алтай (0/93) данный вариант не был обнаружен [21]. Однако недавно он был выявлен с высокой частотой в одном из районов Якутии (4/23) [22]. В целом в настоящее время распространённость данного варианта в России оценивается как 1,19% (11/928) [21-25].

Для оценки распространённости m.1555A>G гена *MT-RNR1* в мире нами был проведен анализ литературы, который включал в общей сложности 43435 пациентов с нарушением слуха (рис. 3, дополнительные материалы по частоте m.1555A>G гена *MT-RNR1* в разных странах, использованные для расчета, могут быть предоставлены по запросу). Системный анализ литературы показал, что общемировая распространённость варианта m.1555A>G в гене *MT-RNR1* среди пациентов с нарушениями слуха составила в среднем 1,9% (823/43435), вариант m.1555A>G более распространен в Азии, где его доля была несколько выше – 2,43% (671/27669). Со средними значениями m.1555A>G обнаруживался в странах Африки (1,01%; 5/493) и Ближнего Востока (1,43%; 10/698). Относительно низкая распространённость данного варианта была выявлена в странах Европы (0,98%; 86/8802), Америки – 0,92% (50/5409) и в Австралии – 0,27% (1/364).

Ряд авторов предполагает, что относительно высокая распространённость m.1555A>G гена *MT-RNR1* в Азии (2,43%) может быть связана с более широким применением антибиотиков аминогликозидного ряда в большинстве стран этого региона [26-29]. Однако относительно низкая распространённость варианта m.1555A>G гена *MT-RNR1* в Европе (0,98%) и Америке (0,92%) может быть связана не только с более ранней отменой широкого применения аминогликозидов, но и с некоторой недооценкой митохондриальных форм потери слуха, поскольку вплоть до настоящего времени при ДНК-диагностике наследственных нарушений слуха, в том числе с применением NGS технологий, патогенный вариант m.1555A>G гена *MT-RNR1* входит не во все протоколы исследований [30]. В целом, несмотря на относительно низкую общемировую распространённость варианта m.1555A>G гена *MT-RNR1* (от 0,27% в Австралии до 2,43% в Азии), он представлен практически на всех континентах (рис. 3). Широкое распространение данного варианта в мире, вероятно, связано с тем, что m.1555A>G в гене *MT-RNR1* может возникать *de novo*, поскольку известны доказанные спорадические случаи с m.1555A>G [26, 31].

Несмотря на большую вероятность независимого происхождения m.1555A>G гена *MT-RNR1* в разных регионах мира, экстремально высокая распространенность данного варианта была идентифицирована в Испании, где был обнаружен наиболее крупный в мире очаг накопления данной митохондриальной формы потери слуха – 36,3% (1200/3302) (рис. 3) [32–36]. Повышенные частоты m.1555A>G гена *MT-RNR1* только в этом регионе Европы свидетельствуют о существовании других факторов, способствующих его распространению. Причина высокой доли варианта m.1555A>G в Испании по сравнению с другими европейскими странами, возможно, могла быть связана с воздействием усугубляющих факторов среды и лечением аминокликозидами [37]. Однако существенных различий

в питании, условиях жизни и методах лечения между Испанией и соседними странами Европы не было обнаружено [37]. В свою очередь, анализ распределения гаплогрупп мтДНК пациентов с m.1555A>G в Испании выявил, что большинство носителей данного варианта принадлежат к одной гаплогруппе H (76%), доминирующей в Европе [37]. В связи с этим, вероятно, повышенные частоты m.1555A>G, обнаруженные у пациентов с одной гаплогруппой H (три из шести исследованных гаплотипов были специфичны для m.1555A>G), могут быть связаны с эффектом основателя [37]. Второй мировой очаг накопления митохондриальной формы потери слуха, обусловленной вариантом m.1555A>G гена *MT-RNR1*, по-видимому, обнаружен нами в регионе озера Байкал, где доля m.1555A>G сре-

Таблица. Распространённость митохондриальной формы потери слуха, обусловленной вариантом m.1555A>G гена *MT-RNR1* в Республике Бурятия

Table. The prevalence of mitochondrial hearing loss caused by the m.1555A>G variant of the *MT-RNR1* gene in the Republic of Buryatia

№	Административные единицы (муниципальные районы, городские округа)	Численность населения (2020 г.)	Количество пациентов с m.1555A>G	Распространённость на 10 000 населения
1	Городской округ «город Улан-Удэ»	437 565	1	0,0229
2	Городской округ «город Северобайкальск»	24 233	–	–
3	Баргузинский муниципальный район	20 250	–	–
4	Баунтовский эвенкийский муниципальный район	8 252	–	–
5	Бичурский муниципальный район	21 504	2	0,9301
6	Джидинский муниципальный район	22 021	10	4,5411
7	Еравнинский муниципальный район	17 027	–	–
8	Заиграевский муниципальный район	50 726	–	–
9	Закаменский муниципальный район	24 556	–	–
10	Иволгинский муниципальный район	64 862	–	–
11	Кабанский муниципальный район	51 780	–	–
12	Кижингинский муниципальный район	14 798	1	0,6758
13	Курумканский муниципальный район	13 254	1	0,7545
14	Кяхтинский муниципальный район	32 238	3	0,9306
15	Муйский муниципальный район	8 970	–	–
16	Мухоршибирский муниципальный район	22 044	1	0,4536
17	Окинский муниципальный район	5 323	–	–
18	Прибайкальский муниципальный район	24 217	–	–
19	Северо-Байкальский муниципальный район	10 717	–	–
20	Селенгинский муниципальный район	41 433	–	–
21	Тарбагатайский муниципальный район	25 600	–	–
22	Тункинский муниципальный район	20 645	–	–
23	Хоринский муниципальный район	16 573	1	0,6034
Республика Бурятия		978 588	20	0,2044
1	Городской округ «город Чита»	334 427	1	0,0299
Забайкальский край*		1 011 559	1	0,0299

Примечание: * – пациент с m.1555A>G гена *MT-RNR1*, место рождения которого Забайкальский край, не включен в расчет по генетико-эпидемиологическому анализу для Республики Бурятия.

ди пациентов бурятов (20,2%) была сопоставима с данными по Испании (рис. 3). По аналогии с предположением о вероятном влиянии популяционных эффектов на распространение данного варианта высокий вклад м.1555A>G гена *MT-RNR1* в этиологию нарушений слуха у пациентов бурятов, возможно, обусловлен эффектом основателя. В пользу этого предположения свидетельствуют полученные данные о локальном накоплении идентифицированной митохондриальной формы потери слуха в южных районах Республики Бурятия (таблица). Учитывая эндогамность ряда популяций Сибири и неравномерное территориальное распространение м.1555A>G гена *MT-RNR1* в Бурятии, полученные результаты могут свидетельствовать о едином происхождении всех мутантных хромосом с данным вариантом в регионе озера Байкал.

Выводы

Таким образом, выявленная высокая доля случаев с м.1555A>G гена *MT-RNR1* у пациентов бурятов (20,2%) свидетельствуют о том, что в регионе озера Байкал нами обнаружен один из наиболее крупных

мировых очагов накопления митохондриальной формы потери слуха, который, вероятнее всего, обусловлен эффектом основателя. Мы надеемся, что последующие исследования идентифицированной митохондриальной формы потери слуха в этом регионе Сибири позволят расширить наши знания о популяционно-генетических механизмах ее распространения.

Литература

1. Morton C.C., Nance W.E. Newborn hearing screening – a silent revolution. *N Engl J Med.* 2006; 354(20):2151-64. doi: 10.1056/NEJMra050700.
2. Del Castillo F.J., Del Castillo I. DFNB1 Non-syndromic Hearing Impairment: Diversity of Mutations and Associated Phenotypes. *Front Mol Neurosci.* 2017; 10:428. doi: 10.3389/fmol.2017.00428.
3. Del Castillo I., Morin M., Domínguez-Ruiz M., Moreno-Pelayo M.A. Genetic etiology of non-syndromic hearing loss in Europe. *Hum Genet.* 2022; 141(3-4):683-696. doi: 10.1007/s00439-021-02425-6.
4. Smith R.J., Bale J.F., White K.R. Sensorineural hearing loss in children. *Lancet.* 2005; 365: 879–890. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71047-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71047-3)
5. Lott M.T., Leipzig, J.N., Derbeneva, O. et al. mtDNA variation and analysis using MITOMAP and MITOMASTER. *Current Protocols in Bioinformatics.* 2013; 1(123):1.23.1-26. URL: <http://www.mitomap.org>

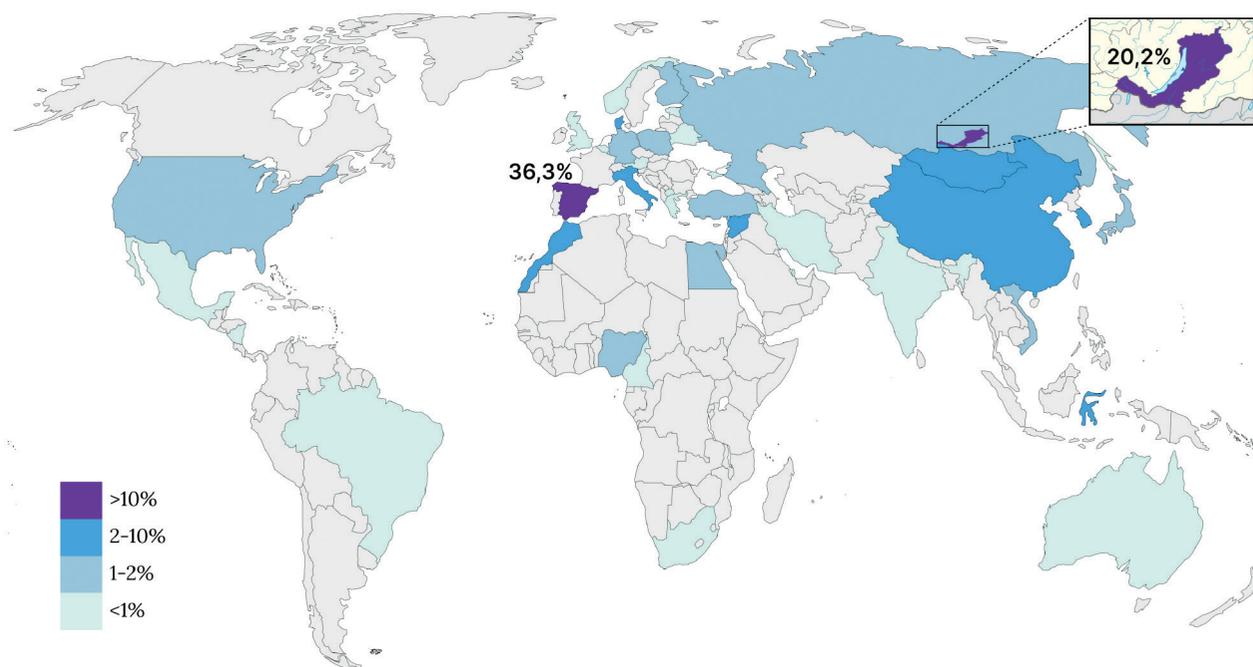


Рис. 3. Распространенность варианта м.1555A>G гена *MT-RNR1* в мире среди 43435 пациентов с нарушениями слуха.

Fig. 3. Prevalence of the m.1555A>G variant of the *MT-RNR1* gene in the world among 43435 patients with hearing loss.

6. Prezant T.R., Agapian J.V., Bohlman M.C. et al. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nat Genet.* 1993; 4(3):289-94. doi: 10.1038/ng0793-289.
7. Fischel-Ghodsian N., Prezant T.R., Bu X., Oztas S. Mitochondrial ribosomal RNA gene mutation in a patient with sporadic aminoglycoside ototoxicity. *Am J Otolaryngol.* 1993;14(6):399-403. doi: 10.1016/0196-0709(93)90113-1.
8. Fischel-Ghodsian N., Prezant T.R., Chaltraw W.E., Wendt K.A., Nelson R.A., Arnos K.S., Falk R.E. Mitochondrial gene mutation is a significant predisposing factor in aminoglycoside ototoxicity. *Am J Otolaryngol.* 1997;18(3):173-8. doi: 10.1016/s0196-0709(97)90078-8.
9. Estivill X., Govea N., Barceló E. et al. Familial progressive sensorineural deafness is mainly due to the mtDNA A1555G mutation and is enhanced by treatment of aminoglycosides. *Am J Hum Genet.* 1998; 62(1):27-35. doi: 10.1086/301676.
10. Hobbie S.N., Bruell C.M., Akshay S. et al. Mitochondrial deafness alleles confer misreading of the genetic code. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105(9):3244-9. doi: 10.1073/pnas.0707265105.
11. Hutchin T., Haworth I., Higashi K. et al. A molecular basis for human hypersensitivity to aminoglycoside antibiotics. *Nucleic Acids Res.* 1993; 21(18):4174-9. doi: 10.1093/nar/21.18.4174.
12. Guan M.X., Fischel-Ghodsian N., Attardi G. Biochemical evidence for nuclear gene involvement in phenotype of non-syndromic deafness associated with mitochondrial 12S rRNA mutation. *Hum Mol Genet.* 1996; 5(7):963-71. doi: 10.1093/hmg/5.7.963.
13. Hamasaki K., Rando R.R.. Specific binding of aminoglycosides to a human rRNA construct based on a DNA polymorphism which causes aminoglycoside-induced deafness. *Biochemistry.* 1997; 36(40):12323-8. doi: 10.1021/bi970962r.
14. Greber B.J., Bieri P., Leibundgut M. et al. Ribosome. The complete structure of the 55S mammalian mitochondrial ribosome. *Science.* 2015; 348(6232):303-8. doi: 10.1126/science.aaa3872.
15. Rovcanin B., Jancic J., Samardzic J. et al. In silico model of mtDNA mutations effect on secondary and 3D structure of mitochondrial rRNA and tRNA in Leber's hereditary optic neuropathy. *Exp Eye Res.* 2020; 201:108277. doi: 10.1016/j.exer.2020.108277.
16. Kalapala S.K., Hobbie S.N., Böttger E.C., Shcherbakov D. Mutation K42R in ribosomal protein S12 does not affect susceptibility of *Mycobacterium smegmatis* 16S rRNA A-site mutants to 2-deoxystreptomines. *PLoS One.* 2010; 5(8):e11960. doi: 10.1371/journal.pone.0011960.
17. O'Sullivan M., Rutland P., Lucas D. Mitochondrial m.1584A 12S m62A rRNA methylation in families with m.1555A>G associated hearing loss. *Hum Mol Genet.* 2015; 24(4):1036-44. doi: 10.1093/hmg/ddu518.
18. Пшенникова В.Г., Терютин Ф.М., Барашков Н.А., и др. Клинико-аудиологический и генеалогический анализ случаев нарушения слуха в Республике Бурятия. *Якутский медицинский журнал.* 2020.; 4:44-49.
19. Pshennikova V.G., Teryutin F.M., Cherdonova A.M. et al. The *GJB2* (Cx26) Gene Variants in Patients with Hearing Impairment in the Baikal Lake Region (Russia). *Genes.* 2023; 14: 1001. <https://doi.org/10.3390/genes14051001>.
20. Ye J., Coulouris G., Zaretskaya I., Cutcutache I., Rozen S., Madden T.L. Primer-BLAST: a tool to design target-specific primers for polymerase chain reaction. *BMC Bioinformatics.* 2012;13:134. doi: 10.1186/1471-2105-13-134.
21. Данильченко В.Ю. Анализ генетического контроля наследственной потери слуха в популяциях ряда регионов Сибири: Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук. — Новосибирск, 2022.
22. Пшенникова В.Г., Терютин Ф.М., Романов Г.П. и др. Локальный очаг накопления митохондриальной формы потери слуха в Эвено-Быгантайском районе Якутии. *Якутский медицинский журнал.* 2022. 4(80): 91-95. DOI 10.25789/УМЖ.2022.80.24.
23. Журавский С.Г. Сенсоневральная тугоухость: молекулярно-генетические, структурные и лечебно-профилактические аспекты (клинико-экспериментальное исследование): диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. — Санкт-Петербург, 2006.
24. Джемилева Л.У., Посух О.Л., Тазетдинов А.М. и др. Анализ генов 12S rRNA и tRNA^{Ser}(UCN) мтДНК у больных несиндромальной сенсоневральной тугоухостью/глухотой из различных регионов России. *Генетика.* 2009. 7(45):982-991.
25. Романов Г.П., Барашков Н.А., Терютин Ф.М. и др. Частота мутации M.1555A>G гена MT-RNR1 митохондриальной ДНК у индивидуумов с нарушениями слуха в Якутии. *Якутский медицинский журнал.* 2017; 3(59):49-51.
26. Abe S., Usami S., Shinkawa H. et al. Phylogenetic analysis of mitochondrial DNA in Japanese pedigrees of sensorineural hearing loss associated with the A1555G mutation. *Eur J Hum Genet.* 1998; 6(6):563-9. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200239.
27. Usami S., Abe S., Akita J. et al. Prevalence of mitochondrial gene mutations among hearing impaired patients. *J Med Genet.* 2000; 37(1):38-40. doi: 10.1136/jmg.37.1.38.
28. Guo Y.F., Liu X.W., Xu B.C. et al. Analysis of a Large-Scale Screening of Mitochondrial DNA m.1555A>G Mutation in 2417 Deaf-Mute Students in Northwest of China. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers.* 2010; 4(14):527-531. <http://doi.org/10.1089/gtmb.2010.0020>
29. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0209797.
30. Elander J., Ullmark T., Ehrencrona H. et al. Extended genetic diagnostics for children with profound sensorineural hearing loss by implementing massive parallel sequencing. Diagnostic outcome, family experience and clinical implementation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2022; 159:111218. doi: 10.1016/j.ijporl.2022.111218.
31. Gu P., Wang G., Gao X. et al. Clinical and molecular findings in a Chinese family with a de novo mitochondrial A1555G mutation. *BMC Med Genomics.* 2022; 15(1):121. doi: 10.1186/s12920-022-01276-y.
32. Bravo O., Ballana E., Estivill X. Cochlear alterations in deaf and unaffected subjects carrying the deafness-associated A1555G mutation in the mitochondrial 12S rRNA gene. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 344(2):511-6. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.03.143.
33. López-Bigas N., Rabionet R., Martinez E. et al. Mutations in the mitochondrial tRNA Ser(UCN) and in the GJB2 (connexin 26) gene are not modifiers of the age at onset or severity of hearing loss in Spanish patients with the 12S rRNA A1555G mutation. *Am J Hum Genet.* 2000; 66(4):1465-7. doi: 10.1086/302870.
34. Gallo-Terán J., Morales-Angulo C., del Castillo I. et al. Incidencia de las mutaciones A1555G en el ADN mitocondrial y 35delG en el gen GJB2 (conexina 26) en familias con hipoacusia neurosensorial postlocutiva no sindrómica en Cantabria [Incidence of A1555G mutations in the mitochondrial DNA and 35delG in the GJB2 gene (connexin-26) in families with late onset non-syndromic sensorineural hearing loss from Cantabria]. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2002; 53(8):563-71. Spanish. doi: 10.1016/s0001-6519(02)78349-0.
35. Gallo-Terán J., Arellano B., Morales-Angulo C. et al. Prevalencia de la mutación A1555G en el ADN mitocondrial en pacientes con

- patología auditiva o vestibular debida a la ototoxicidad de los aminoglicósidos [Prevalence of the A1555G mutation in the mitochondrial DNA in patients with cochlear or vestibular damage due to aminoglycoside-induced ototoxicity]. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2004; 55(5):212-7. Spanish. doi: 10.1016/s0001-6519(04)78511-8.
36. Morales Angulo C., Gallo-Terán J., Señaris B. et al. Prevalencia de la mutación A1555G del gen MTRNR1 en pacientes con hipoacusia postlocutiva sin antecedentes familiares de sordera [Prevalence of the A1555G MTDNA mutation in sporadic hearing-impaired patients without known history of aminoglycoside treatment]. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2011; 62(2):83-6. Spanish. doi: 10.1016/j.otorri.2010.08.003.
 37. Torroni A., Cruciani F., Rengo C. et al. The A1555G mutation in the 12S rRNA gene of human mtDNA: recurrent origins and founder events in families affected by sensorineural deafness. *Am J Hum Genet.* 1999; 65(5):1349-58. doi: 10.1086/302642.
- ### References
1. Morton C.C., Nance W.E. Newborn hearing screening – a silent revolution. *N Engl J Med.* 2006; 354(20):2151-64. doi: 10.1056/NEJMra050700.
 2. Del Castillo F.J., Del Castillo I. DFNB1 Non-syndromic Hearing Impairment: Diversity of Mutations and Associated Phenotypes. *Front Mol Neurosci.* 2017; 10:428. doi: 10.3389/fnmol.2017.00428.
 3. Del Castillo I., Morin M., Dominguez-Ruiz M., Moreno-Pelayo M.A. Genetic etiology of non-syndromic hearing loss in Europe. *Hum Genet.* 2022; 141(3-4):683-696. doi: 10.1007/s00439-021-02425-6.
 4. Smith R.J., Bale J.F., White K.R. Sensorineural hearing loss in children. *Lancet.* 2005; 365: 879–890. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71047-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71047-3)
 5. Lott M.T., Leipzig, J.N., Derbeneva, O. et al. mtDNA variation and analysis using MITOMAP and MITOMASTER. *Current Protocols in Bioinformatics.* 2013; 1(123):1.23.1-26. URL: <http://www.mitomap.org>
 6. Prezant T.R., Agopian J.V., Bohlman M.C. et al. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nat Genet.* 1993; 4(3):289-94. doi: 10.1038/ng0793-289.
 7. Fischel-Ghodsian N., Prezant T.R., Bu X., Oztas S. Mitochondrial ribosomal RNA gene mutation in a patient with sporadic aminoglycoside ototoxicity. *Am J Otolaryngol.* 1993;14(6):399-403. doi: 10.1016/0196-0709(93)90113-1.
 8. Fischel-Ghodsian N., Prezant T.R., Chaltraw W.E., Wendt K.A., Nelson R.A., Arnos K.S., Falk R.E. Mitochondrial gene mutation is a significant predisposing factor in aminoglycoside ototoxicity. *Am J Otolaryngol.* 1997;18(3):173-8. doi: 10.1016/s0196-0709(97)90078-8.
 9. Estivill X., Govea N., Barceló E. et al. Familial progressive sensorineural deafness is mainly due to the mtDNA A1555G mutation and is enhanced by treatment of aminoglycosides. *Am J Hum Genet.* 1998; 62(1):27-35. doi: 10.1086/301676.
 10. Hobbie S.N., Bruell C.M., Akshay S. et al. Mitochondrial deafness alleles confer misreading of the genetic code. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105(9):3244-9. doi: 10.1073/pnas.0707265105.
 11. Hutchin T., Haworth L., Higashi K. et al. A molecular basis for human hypersensitivity to aminoglycoside antibiotics. *Nucleic Acids Res.* 1993; 21(18):4174-9. doi: 10.1093/nar/21.18.4174.
 12. Guan M.X., Fischel-Ghodsian N., Attardi G. Biochemical evidence for nuclear gene involvement in phenotype of non-syndromic deafness associated with mitochondrial 12S rRNA mutation. *Hum Mol Genet.* 1996 ;5(7):963-71. doi: 10.1093/hmg/5.7.963.
 13. Hamasaki K., Rando R.R.. Specific binding of aminoglycosides to a human rRNA construct based on a DNA polymorphism which causes aminoglycoside-induced deafness. *Biochemistry.* 1997; 36(40):12323-8. doi: 10.1021/bi970962r.
 14. Greber B.J., Bieri P., Leibundgut M. et al. Ribosome. The complete structure of the 55S mammalian mitochondrial ribosome. *Science.* 2015; 348(6232):303-8. doi: 10.1126/science.aaa3872.
 15. Rovcanin B., Jancic J., Samardzic J. et al. In silico model of mtDNA mutations effect on secondary and 3D structure of mitochondrial rRNA and tRNA in Leber's hereditary optic neuropathy. *Exp Eye Res.* 2020; 201:108277. doi: 10.1016/j.exer.2020.108277.
 16. Kalapala S.K., Hobbie S.N., Böttger E.C., Shcherbakov D. Mutation K42R in ribosomal protein S12 does not affect susceptibility of *Mycobacterium smegmatis* 16S rRNA A-site mutants to 2-deoxystreptomines. *PLoS One.* 2010; 5(8):e11960. doi: 10.1371/journal.pone.0011960.
 17. O'Sullivan M., Rutland P., Lucas D. Mitochondrial m.1584A 12S m62A rRNA methylation in families with m.1555A>G associated hearing loss. *Hum Mol Genet.* 2015; 24(4):1036-44. doi: 10.1093/hmg/ddu518.
 18. Pshennikova V.G., Teryutin F.M., Barashkov N.A. et al. Kliniko-audiologicheskii i genealogicheskii analiz sluchayev narusheniya slukha v Respublike Buryatiya [Clinical, audiological and genealogical analysis of hearing disorders in the Republic of Buryatia]. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal [Yakut Medical Journal].* 2020. 4(72): 44-48. (In Russ.) DOI 10.25789/YMJ.2020.72.12
 19. Pshennikova V.G., Teryutin F.M., Cherdonova A.M. et al. The *GJB2* (Cx26) Gene Variants in Patients with Hearing Impairment in the Baikal Lake Region (Russia). *Genes.* 2023; 14: 1001. <https://doi.org/10.3390/genes14051001>
 20. Ye J., Coulouris G., Zaretskaya I., Cutcutache I., Rozen S., Madden T.L. Primer-BLAST: a tool to design target-specific primers for polymerase chain reaction. *BMC Bioinformatics.* 2012;13:134. doi: 10.1186/1471-2105-13-134.
 21. Danil'chenko V.Y. Analiz geneticheskogo kontrolya nasledstvennoy poteri slukha v populyatsiyakh ryada regionov Sibiri: Avtoreferat dissertatsii na soiskaniye uchenoy stepeni kandidata biologicheskikh nauk [Analysis of the genetic control of hereditary hearing loss in the populations of a number of Siberian regions: Abstract of the dissertation for the degree of Candidate of Biological Sciences]. – Novosibirsk, 2022. (In Russ.)
 22. Pshennikova V.G., Teryutin F.M., Romanov G.P. et al. Lokal'nyy ochag nakopleniya mitokhondrial'noy formy poteri slukha v Eveno-Bytantayskom rayone Yakutii [A local focus of accumulation of the mitochondrial form of hearing loss in Even-Bytantaysky district of Yakutia]. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal [Yakut Medical Journal].* 2022 4(80): 86-90. (In Russ.) DOI 10.25789/YMJ.2022.79.19
 23. Zhuravskiy S.G. Sensonevral'naya tugoukhost': molekulyarno-geneticheskiye, strukturnyye i lechebno-profilakticheskiye aspekty (kliniko-eksperimental'noye issledovaniye): dissertatsiya na soiskaniye uchenoy stepeni doktora meditsinskikh nauk [Sensorineural hearing loss: molecular-genetic, structural and treatment-and-prophylactic aspects (clinical and experimental study): dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences]. St. Petersburg, 2006. (In Russ.)
 24. Dzhemileva L.U., Posukh O.L., Tazetdinov A.M. et al. Analiz genov 12S rRNA i tRNASer(UCN) mtDNK u bol'nykh nesindromal'noy sensonevral'noy tugoukhost'yu/glukhotoy iz razlichnykh regionov Rossii. [Analysis of mitochondrial 12S rRNA and tRNA(Ser(UCN)) genes in patients with nonsyndromic sensorineural hearing loss from

- various regions of Russia]. *Genetika [Genetics]*. 2009 Jul;45(7):982-91. (In Russ.).
25. Romanov G.P., Barashkov N.A., Teryutin F.M. et al. Chastota mutatsii M.1555A>G gena MT-RNR1 mitokhondrial'noy DNK u individuumov s narusheniyami slukha v Yakutii [Frequency of m.1555a>g mutation in MT-RNR1 gene of mitochondrial DNA among deaf individuals in Yakutia]. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal [Yakut Medical Journal]*. 2017. 3(59):49-51. (In Russ.)
26. Abe S., Usami S., Shinkawa H. et al. Phylogenetic analysis of mitochondrial DNA in Japanese pedigrees of sensorineural hearing loss associated with the A1555G mutation. *Eur J Hum Genet*. 1998; 6(6):563-9. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200239.
27. Usami S., Abe S., Akita J. et al. Prevalence of mitochondrial gene mutations among hearing impaired patients. *J Med Genet*. 2000; 37(1):38-40. doi: 10.1136/jmg.37.1.38.
28. Guo Y.F., Liu X.W., Xu B.C. et al. Analysis of a Large-Scale Screening of Mitochondrial DNA m.1555A>G Mutation in 2417 Deaf-Mute Students in Northwest of China. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2010; 4(14):527-531. <http://doi.org/10.1089/gtmb.2010.0020>
29. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0209797.
30. Elander J., Ullmark T., Ehrencrona H. et al. Extended genetic diagnostics for children with profound sensorineural hearing loss by implementing massive parallel sequencing. Diagnostic outcome, family experience and clinical implementation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2022; 159:111218. doi: 10.1016/j.ijporl.2022.111218.
31. Gu P., Wang G., Gao X. et al. Clinical and molecular findings in a Chinese family with a de novo mitochondrial A1555G mutation. *BMC Med Genomics*. 2022; 15(1):121. doi: 10.1186/s12920-022-01276-y.
32. Bravo O., Ballana E., Estivill X. Cochlear alterations in deaf and unaffected subjects carrying the deafness-associated A1555G mutation in the mitochondrial 12S rRNA gene. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006; 344(2):511-6. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.03.143.
33. López-Bigas N., Rabionet R., Martínez E. et al. Mutations in the mitochondrial tRNA Ser(UCN) and in the GJB2 (connexin 26) gene are not modifiers of the age at onset or severity of hearing loss in Spanish patients with the 12S rRNA A1555G mutation. *Am J Hum Genet*. 2000; 66(4):1465-7. doi: 10.1086/302870.
34. Gallo-Terán J., Morales-Angulo C., del Castillo I. et al. Incidencia de las mutaciones A1555G en el ADN mitocondrial y 35delG en el gen GJB2 (conexina 26) en familias con hipoacusia neurosensorial postlocutiva no sindrómica en Cantabria [Incidence of A1555G mutations in the mitochondrial DNA and 35delG in the GJB2 gene (connexin-26) in families with late onset non-syndromic sensorineural hearing loss from Cantabria]. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2002; 53(8):563-71. Spanish. doi: 10.1016/s0001-6519(02)78349-0.
35. Gallo-Terán J., Arellano B., Morales-Angulo C. et al. Prevalencia de la mutación A1555G en el ADN mitocondrial en pacientes con patología auditiva o vestibular debida a la ototoxicidad de los aminoglicósidos [Prevalence of the A1555G mutation in the mitochondrial DNA in patients with cochlear or vestibular damage due to aminoglycoside-induced ototoxicity]. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2004; 55(5):212-7. Spanish. doi: 10.1016/s0001-6519(04)78511-8.
36. Morales Angulo C., Gallo-Terán J., Señaris B. et al. Prevalencia de la mutación A1555G del gen MTRNR1 en pacientes con hipoacusia postlocutiva sin antecedentes familiares de sordera [Prevalence of the A1555G MTDNA mutation in sporadic hearing-impaired patients without known history of aminoglycoside treatment]. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2011; 62(2):83-6. Spanish. doi: 10.1016/j.otorri.2010.08.003.
37. Torroni A., Cruciani F., Rengo C. et al. The A1555G mutation in the 12S rRNA gene of human mtDNA: recurrent origins and founder events in families affected by sensorineural deafness. *Am J Hum Genet*. 1999; 65(5):1349-58. doi: 10.1086/302642.