



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.¹, Котляров П.М.³, Барашков Н.А.^{1,2}

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

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

³ - ФГБУ «Российский научный центр Рентгенодиагностики» Минздрава России, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86, 117997

Источники финансирования: Работа выполнена в рамках базовой части госзадания Министерства науки и высшего образования РФ (СВФУ им. М.К. Аммосова), а также и при поддержке грантов РФФИ (№18-05-600035 Арктика и №20-015-00326 А).



ВВЕДЕНИЕ

Аутосомно-рецессивная глухота 4 типа (DFNB4, MIM 600791) является наследственным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования, для которого характерны нейросенсорная потеря слуха и аномалии развития внутреннего уха, которые ранее упоминались в литературе как аномалии «Mondini» и «EVA» (Enlargement of Vestibular Aqueduct). 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 «Mondini») и EVA (Enlargement of Vestibular Aqueduct-расширение водопровода преддверья) [Jackler et al., 1987; Sennaroglu; 2002; 2017; Кларов и др., 2020]. В половине всех случаев у пациентов с данными типами аномалий выявляются мутации в гене *SLC26A4* [Everett et al., 1997]. Показано, что мутации в гене *SLC26A4* могут приводить как к формированию DFNB4 (MIM 600791), так и к синдрому Пендредда (MIM 274600), при котором нейросенсорная потеря слуха сочетается с дисфункцией щитовидной железы (преимущественно гипотиреоз). Целью настоящей работы являлось изучение молекулярно-генетической этиологии, связанной с мутациями гена *SLC26A4* у пациентов с аномалиями внутреннего уха IP-I, IP-II (Mondini) и/или EVA в Якутии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2010-2017гг. обследовано 165 пациентов с врожденным нарушением слуха. Психофизиологическое исследование слуха проведено с помощью пороговой тональной аудиометрии на аппарате. Анализ пирамид височных костей проведен на компьютерных томографах: Somatom Sensation 4 (Siemens, Germany) и Somatom Definition AS (Siemens, Germany) в аксиальной проекции с толщиной томографического слоя 1 мм, шаг продвижения стола 1мм. Мутационный анализ проведен с помощью прямого секвенирования по Сэнгеру кодирующих районов гена *SLC26A4* (21 экзон) с захватом интрон-экзонных областей с помощью олигонуклеотидных праймеров описанных ранее. С помощью компьютерной томографии пирамиды височных костей у 9 из 165 обследованных пациентов с врожденными нарушениями слуха (степень потери слуха: от III степени тугоухости до глухоты) были обнаружены аномалии внутреннего уха: IP-I, IP-II (Mondini) и/или EVA. Частота данных аномалий составила 6% (9/165). С помощью прямого секвенирования по Сэнгеру у данных 9 пациентов было проведено определение нуклеотидной последовательности кодирующих районов гена *SLC26A4*.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в гене *SLC26A4* обнаружено 5 различных вариантов, среди которых 4 варианта относились к миссенс-мутациям: с.85G>C (p.Glu29Gln), с.441G>A (p.Met147Ile), с.757G>A (p.Ile253Val), с.2027T>A (p.Leu676Gln) и один вариант располагался в районе донорного сайта сплайсинга - с.2089+1G>A (IVS18+1G>A). Все обнаруженные варианты ранее были известны, и заявлены в базах данных как патогенные (4 варианта) или полиморфные (одна замена - с.757G>A, p.Ile253Val). У 4-х из 9 человек патогенные варианты гена *SLC26A4* обнаружены в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии. Общий вклад биаллельных мутаций гена *SLC26A4* составил 45% (у 4 из 9 пациентов был подтвержден диагноз DFNB4). У пациентов с DFNB4, обусловленных мутациями гена *SLC26A4* (4 пациента – 8 височных костей) обнаружены аномалии внутреннего уха: IP-II (Mondini)+EVA – 62,5% (5 из 8 височных костей), EVA – 25% (2/8) и IP-II (Mondini) – 12,5% (1/8). Аномалии типа IP-I не были выявлены ни у одного пациента с мутациями гена *SLC26A4* (0/8).

№	Пол	Национальность	Степень потер слуха /зоб	Сторона	Генотипы			
					Улитка	ВП	Аллель 1	Аллель 2
1	ж	Якутка	ДТ IV / -	R	IP-I	Норма	с.757G>A (p.Ile253Val)	wt
				L	IP-I	EVA, P-2,4 мм		
2	ж	Якутка	ДТ IV / -	R	IP-I	Норма	с.757G>A (p.Ile253Val)	wt
				L	IP-II (Mondini)	Норма		
3	ж	Русская	ДТ IV / -	R	IP-II (Mondini)	EVA, P-3,5 мм	IVS18+1G>A	с.85G>C (p.Glu29Gln)
				L	IP-II (Mondini)	EVA P-3,6 мм		
4	ж	Русская	ДТ IV / -	R	IP-II (Mondini)	EVA, P-2,9 мм	IVS18+1G>A	с.85G>C (p.Glu29Gln)
				L	IP-II (Mondini)	EVA, P-2,7 мм		
5	м	Якут	ДТ IV / -	R	IP-II (Mondini)	Норма	wt	wt
				L	IP-II (Mondini)	Норма		
6	ж	Русская	ДТ IV / -	R	IP-II (Mondini)	EVA, P -2,5 мм	с.441G>A (p.Met147Ile)	с.441G>A (p.Met147Ile)
				L	IP-II (Mondini)	Норма		
7	м	Якут	ДТ IV / -	R	IP-II (Mondini)	Норма	с.441G>A (p.Met147Ile)	wt
				L	IP-II (Mondini)	Норма		
8	ж	Бурятка	ДТ III/ Оперирована по поводу узлового зоба	R	Норма	EVA, P-5,4 мм	с.2027T>A (p.Leu676Gln)	с.2027T>A (p.Leu676Gln)
				L	Норма	EVA, P-5,7 мм		
9	ж	Якутка	ДТ IV / -	R	Норма	EVA, P-2 мм	wt	wt
				L	Норма	EVA, P-1,9 мм		
Вклад мутаций гена <i>SLC26A4</i>							44.4% (4 из 9)	

Примечание: ДТ – двухсторонняя тугоухость, (-) - зоб не выявлен, либо информация отсутствует.

ВЫВОДЫ

Частота аномалий внутреннего уха по типу IP-I, IP-II и/или EVA в Якутии составила 5,5% (9 из 165 обследованных пациентов). Общий вклад биаллельных мутаций гена *SLC26A4* у пациентов с выявленными аномалиями составил 45% (4 из 9). В исследованной выборке доминирующим типом аномалий была IP-II (Mondini)+EVA - 62,5% (5 из 8 височных костей).