



## Генетические аспекты тугоухости у детей

Лобанов М.Е., Чурсина Е.М., Послед Т.Е., Черненко Ю.В., Гуменюк О.И.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского», (ул. Большая Казачья, 112, г. Саратов, 410012, Россия)

**Для цитирования:** Лобанов М.Е., Чурсина Е.М., Послед Т.Е., Черненко Ю.В., Гуменюк О.И. Генетические аспекты тугоухости у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;221(1): 139–143. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-221-1-139-143

✉ Для переписки:

**Лобанов**

**Михаил**

**Евгеньевич**

mishalobanov2016@

bk.ru

Лобанов Михаил Евгеньевич, студент педиатрического факультета

Чурсина Екатерина Михайловна, студентка педиатрического факультета

Послед Татьяна Евгеньевна, студентка педиатрического факультета

### Научные руководители:

Черненко Юрий В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии и неонатологии

Гуменюк Ольга И., к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии

### Резюме

Изучение генетических аспектов тугоухости является важным направлением в медицинской генетике и педиатрии. Врожденная нейросенсорная тугоухость может проявляться в различных формах и степенях тяжести и в ряде случаев ассоциирована с различными генетическими синдромами. Изучение генетической природы тугоухости позволяет лучше понимать ее, разрабатывать эффективные диагностические и лечебные подходы.

**Цель исследования:** изучение генетических причин НСТ у детей.

**Материал и методы.** Проведено обследование, анализ историй болезни и результатов молекулярно-генетического исследования (клиническое секвенирование экзона, полное секвенирование экзона, полное секвенирование генома) пациентов в возрасте 1–18 лет (n=24) с НСТ.

По результатам работы установлено, что 79% случаев НСТ обусловлены генетическими причинами. Наиболее часто (n=3) встречались патогенными варианты в гене ARID, ассоциированные с синдромом Коффина-Сирус различных типов, для которого НСТ является характерным признаком. НСТ — типичный признак таких заболеваний, как синдром Кабуки, синдром Пендреда, KBG-синдром, мукополисахаридоз 1 типа, первичная цилиарная дискинезия, которые были диагностированы у обследованных пациентов. Также, довольно часто (n=6) встречались патогенные варианты различных генов, приводящие к нарушению развития нервной системы и энцефалопатии. В двух случаях выявлены мутации в генах SLC26A4 и GJB2, ответственные за развитие несиндромальной НСТ.

**Заключение.** Нейросенсорная тугоухость является показанием для проведения молекулярно-генетического обследования. Знание причины НСТ позволяет принимать персонализированные решения по лечению и коррекции данного заболевания у детей.

**Ключевые слова:** дети, тугоухость, нейросенсорная тугоухость, патогенный вариант гена

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

EDN: PRMYKP



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-221-1-139-143>

## Studying the genetic causes of hearing loss of children

M.E. Lobanov, E.M. Chursina, T.E. Posled, Yu.V. Chernenkov, O.I. Gumeniuk

Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation, (112, Bolshaya Kazachya str., Saratov, 410012, Russia)

**For citation:** Lobanov M.E., Chursina E.M., Posled T.E., Chernenkov Yu.V., Gumeniuk O.I. Studying the genetic causes of hearing loss of children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;221(1): 139–143. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-221-1-139-143

✉ *Corresponding author:*

**Mikhail E. Lobanov**  
mishalobanov2016@bk.ru

**Mikhail E. Lobanov**, student of the Pediatric Faculty; ORCID: 0000-0002-1388-1842  
**Ekaterina M. Chursina**, student of the Pediatric Faculty; ORCID: 0009-0005-7034-9747  
**Tatiana E. Posled**, student of the Pediatric Faculty; ORCID: 0000-0001-6089-9706

### Scientific supervisor

**Yuri V. Chernenkov**, D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology; ORCID: 0000-0002-6896-7563  
**Olga I. Gumeniuk**, C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology; ORCID: 0000-0001-5736-9624

### Summary

The study of the genetic aspects of hearing loss is an important area in medical genetics and pediatrics. Congenital sensorineural hearing loss can manifest itself in various forms and degrees of severity and in some cases is associated with various genetic syndromes. Studying the genetic nature of hearing loss makes it possible to better understand it and develop effective diagnostic and therapeutic approaches.

**The purpose of the study:** to study the genetic causes of SHL (sensorineural hearing loss of children).

**Material and methods.** The examination, analysis of medical histories and results of molecular genetic research (clinical exome sequencing, complete exome sequencing, complete genome sequencing) of patients aged 1–18 years (n=24) with SHL were carried out.

According to the results of the work, it was found that 79% of cases of NST are caused by genetic reasons. The most common (n=3) pathogenic variants in the ARID gene associated with Coffin-Siris syndrome of various types, for which NST is a characteristic feature, were found. NST is a typical sign of diseases such as Kabuki syndrome, Pendred syndrome, KBG syndrome, mucopolysaccharidosis of Type 1, primary ciliary dyskinesia which were diagnosed in the examined patients. Also, pathogenic variants of various genes were quite common (n=6), leading to impaired development of the nervous system and encephalopathy. In two cases, mutations in the genes SLC26A4 and GJB2, responsible for the development of nonsyndromic NST, were identified.

**Conclusion.** Sensorineural hearing loss is an indication for a molecular genetic examination. Knowing the cause of NST allows you to make personalized decisions on the treatment and correction of this disease in children.

**Keywords:** children, hearing loss, sensorineural hearing loss, the pathogenic variant of the gene

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

## Актуальность

Одним из важнейших аспектов жизнедеятельности человека на любом этапе возрастной периодизации является процесс слухового восприятия [1]. Этот процесс является одним из основных источников информации и играет важную роль в нашем понимании окружающей среды и коммуникации с другими людьми. Возможность слышать обращенную речь в окружающей среде формирует интеллектуальное и речевое развитие ребенка. На нарушение становления слуховых и речевых центров

головного мозга, оказывает влияние минимальное снижение остроты слуха, затрудняющее восприятие речи. Ранняя диагностика патологии слуха и выяснение причин нарушения слуховой функции является актуальным вопросом педиатрии.

Тугоухость — нарушение слуховой функции, самая распространенная сенсорная патология у детей [2]. Согласно докладу ВОЗ, свыше 1,5 миллиарда людей по всему миру имеют патологию слуха различной степени тяжести [1, 2]. Эта статистика

подчеркивает важность раннего обнаружения и коррекции тугоухости у детей. В Российской Федерации зарегистрировано около 1 миллиона детей и подростков с тугоухостью. Наиболее распространенная и клинически значимая в педиатрии форма тугоухости — нейросенсорная (НСТ), характеризующаяся дефектом звуковоспринимающего аппарата.

В настоящее время открыто и описано около 180 генов, мутации в которых могут приводить к развитию синдромальной и несиндромальной нейросенсорной тугоухости. Эти гены могут быть доминантными или рецессивными [3, 4, 5]. В структуре генетических причин нарушения слуха несиндромальная НСТ встречается в 70% и синдромальная НСТ — в 30% случаев. Различают несиндромальную (не ассоциированную с другими аномалиями) НСТ с аутосомно-доминантным (DFNA)(18%), аутосомно-рецессивным (DFNB)(70%) и X-сцепленным типом наследования (2%). Митохондриальные и пероксисомные заболевания (10%) могут также протекать с развитием НСТ. К настоящему времени изучены моногенные синдромы, протекающие с НСТ (синдромальная НСТ): синдром Стиклера, Ваарденбурга (Варденбурга), синдром Макла-Уэльса, Пендредда, Ушера, Жервелла-Ланге-Нильсена и др [4, 5]. А также синдромы, для которых характерно сочетание НСТ с патологией других органов: синдром Пендредда — с поражением щитовидной железы, синдром Мейер-Горлин — примордиальной карликовостью и другими врожденными аномалиями развития, CHARGE синдром — некротизирующим васкулитом, астмой и эозинофилией, синдром Йохансена — Близарда — панкреатической недостаточностью, нанизмом, различными пороками развития. Синдром Гольденхара (окуло — аурикуло — вертербральная дисплазия) — глухота, сочетающаяся с односторонней гипоплазией лица, аномалиями ушных раковин, век, зубов и позвоночника, синдром Вильдервранка — глухота и аномалия Дуэйна (косоглазие), синдром Кабуки — глухота и скелетные аномалии, синдром Фонтейна — глухота и признаки дисплазии соединительной ткани. Нарушения слуха встречаются при хромосомных аномалиях: трисомии по 13 (синдром Патау), 21 (синдром Дауна) и 22 хромосоме.

Наибольшее значение в патогенезе НСТ оказывает ген Gap Junction Beta 2 (GJB2), расположенный

в хромосоме 13q11–q13, обуславливающий кодирование трансмембранного белка коннексин-26. Белки — коннексины, лежат в основе формирования межклеточных каналов, скопления которых образуют щелевой контакт, таким образом определяя решающую роль в процессе транспорта среди низкомолекулярных соединений. НСТ может быть обусловлена появлением генетических мутаций в GJB2, GJB6 и GJB3, кодирующих коннексины 26, 30, 31 соответственно. Из описанных мутаций гена GJB2 можно выделить наиболее изученные: 35delG, 167delT, 235delC.

Помимо мутаций в гене GJB2, также описаны мутации в гене GJB3, ответственного за синтез коннексина-31, расположенного на хромосоме 1p34.3. GJB3 наиболее активно экспрессируется в верхнем дифференцирующемся эпидермисе и улитке, а его мутации могут приводить к различным заболеваниям, включая варибельную эритрокератодермию (ЕКВ) и несиндромальную тугоухость (НСТ) [6, 7].

На ряду с генами кодирующими коннексины, существенную роль на слуховое развитие оказывают гены ответственные за синтез белков калиевых каналов, к которым относятся: KCNQ1, KCNQ4 и KCNE1, осуществляющие прямой обмен ионами калия между соседними клетками посредством щелевого контакта, сформированным белками-коннексинами. Гены KCNQ1 и KCNE1 кодируют белки калиевого канала — Kv7.1 и MinK соответственно, экспрессируемые в маргинальных клетках сосудистой полоски улитки и опосредующие секрецию ионов калия в эндолимфу, а также принимающие участие в установлении эндокохлеарного потенциала, при возникновении мутаций в котором развивается синдром Романо-Уорда (RWS), Джервелла и синдром Ланге-Нильсена (JLNS). НСТ наблюдается при синдроме Ланге-Нильсена. Ген KCNQ4 ответственен за синтез белков Kv7.4, экспрессирующихся в наружных волосковых клетках Кортнева органа. Его основная функция заключается в реполяризации клеток после вызванной звуком деполяризации. Появление мутаций в гене приводит к доминантному наследованию прогрессирующей несиндромальной потери слуха [7].

**Цель исследования:** изучение генетических причин НСТ у детей.

## Пациенты и методы

Проведено обследование, анализ историй болезни и результатов молекулярно-генетического исследования (клиническое секвенирование экзона,

полное секвенирование экзона, полное секвенирование генома) пациентов в возрасте 1–18 лет (n=24) с НСТ.

## Результаты

При молекулярно-генетическом исследовании у пациентов с НСТ выявлены различные патогенные варианты в генах (табл. 1). У пяти пациентов патогенных вариантов в геноме не обнаружено.

У пяти пациентов выявлены патогенные варианты в двух генах, у одного пациента — в трех генах. У двух пациентов с синдромами с аутосомно-рецессивным

типом наследования обнаружены мутации в гетерозиготном состоянии; еще у двух — в компауд-гетерозиготном состоянии (мукополисахаридоз 1 типа и первичная цилиарная дискинезия), у остальных пациентов диагностированы синдромы с аутосомно-доминантным типом наследования с мутациями в гетерозиготном состоянии. Всем пациентам и их

**Таблица 1.**  
Патогенные варианты генов, выявленные при молекулярно-генетическом обследовании у детей с НСТ  
Table 1.  
Pathogenetic variants identified in children with sensorineural hearing loss

№	Ген	Синдром (OMIM)
1	FIG4	Синдром Юниса-Варона (216340)
2	PHF6	Синдром Борьесона-Форсмана-Лемана (301900)
3	ARID2	Синдром Коффина-Сириса, тип 6 (617808);
4	ANKRD11	КВГ-синдром (148050)
5	ARID1B	Синдром Коффина-Сириса, тип 1 (135900)
6	CUX2; CDK19; CACNA1F	Ранняя младенческая энцефалопатия, тип 67 (618141); Энцефалопатия развития и эпилептическая энцефалопатия, тип 87 (618916); CACNA1-ассоциированные заболевания глаз (300600,300476,300071), врожденная стационарная ночная слепота, тип 2А (300071)
7	SHANK3; ARID1A	Синдром Фелан-МакДермид (606232); Синдром Коффина-Сириса, тип 2 (614607)
8	MED13L	Нарушение интеллектуального развития и особенные черты лица с/без пороками сердца (616789)
9	CIT	Аутосомно-рецессивная первичная микроцефалия, тип 17 (617090)
10	CTNNA1	Нарушение развития нервной системы со спастической диплегией и нарушением зрения (615075)
11	DNAH5	Первичная цилиарная дискинезия, тип 3 (608644)
12	FGFR3; CDK19	Синдром Мюнке (602849); Эпилептическая энцефалопатия и энцефалопатия развития, тип 87 (618916)
13	SLC26A4; GJB2	Несиндромальная нейросенсорная тугоухость (600791); Несиндромальная нейросенсорная тугоухость (220290)
14	KMT2D	Синдром Кабуки, тип 1 (147920)
15	DYNC1H1; UBE2A	Аутосомно-доминантная умственная отсталость, тип 13 (614563); Х-сцепленная умственная отсталость, тип 30 (300860)
16	NBEA	Нарушение развития нервной системы с или без ранней генерализованной эпилепсии (619157)
17	SLC26A4	Синдром Пендреда (274600)
18	IDUA	Мукополисахаридоз 1 типа (607015)

родителям проводились подтверждающие исследования — секвенирование по Сэнгеру. Четыре пациента унаследовали мутации от родителей, в остальных случаях мутации развились *de novo*.

Патогенные варианты в геноме не выявлены у двух пациентов, мальчиков из двойни, имеющих

специфические черты лица, нейросенсорную тугоухость 2 степени, с фетальным алкогольным синдромом; у одной пациентки с умственной отсталостью и тугоухостью и двух пациентов из одной семьи с тугоухостью, частичной атрофией зрительных нервов и миопатией.

## Обсуждение

По результатам работы установлено, что 79% случаев НСТ обусловлены генетическими причинами. Наиболее часто ( $n=3$ ) встречались патогенными варианты в гене ARID, ассоциированные с синдромом Коффина-Сириса различных типов, для которого НСТ является характерным признаком. НСТ — типичный признак таких заболеваний, как синдром Кабуки, синдром Пендреда, КВГ-синдром,

мукополисахаридоз 1 типа, первичная цилиарная дискинезия, которые были диагностированы у обследованных пациентов. Также, довольно часто ( $n=6$ ) встречались патогенные варианты различных генов, приводящие к нарушению развития нервной системы и энцефалопатии. В двух случаях выявлены мутации в генах SLC26A4 и GJB2, ответственные за развитие несиндромальной НСТ.

## Выводы

Нейросенсорная тугоухость является показанием для проведения молекулярно-генетического обследования. Знание причины НСТ позволяет

принимать персонализированные решения по лечению и коррекции данного заболевания у детей.

## Литература | References

1. World report on hearing loss. WHO, 2021. (in Russ.) Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/339956/9789240027497-rus.pdf> (Accessed 05.05.2023)

Всемирный доклад по проблемам слуха. ВОЗ. 2021. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/339956/9789240027497-rus.pdf>

2. Tufatulin G.Sh., Koroleva I.V., Mefodovskaya E.K. Epidemiology of hearing impairment in children: prevalence, structure, aspects of hearing replacement and social factors. *Otorhinolaryngology Bulletin*. 2021; 86(3): 28-35. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino20218603128.  
Туфатулин Г.Ш., Королева И.В., Мefодовская Е.К. Эпидемиология нарушений слуха у детей: распространенность, структура, аспекты слухопротезирования и социальные факторы. Вестник оториноларингологии. 2021; 86(3): 28–35. doi: 10.17116/otorino20218603128.
3. Human Genome Project. The most important biomedical research undertaking of the 20th Century. Fact Sheet. Available at: <https://www.genome.gov/about-genomics/educational-resources/fact-sheets/human-genome-project> (Accessed 05.05.2023.)
4. Posled T.E., Chursina E.M.M., Lobanov M.E., Gumeniuk O.I., Chernenkov Y.V., Sumina E.A., Groznova O.S. Genetic aspects of hearing loss in children. *Russian Pediatric Journal*. 2023; 26(4): 60-61. (In Russ.)  
Послед Т.Е., Чурсина Е.М., Лобанов М.Е., Гумениук О.И., Черненко Ю.В., Сумина Е.А., Грознова О.С. Генетические аспекты тугоухости у детей. Российский педиатрический журнал. 2023; 26(4): 60-61.
5. Gao Y, Zhang Q, Zhang S, Yang L, Liu Y, Liu Y, Wang T. A Connexin Gene (*GJB3*) Mutation in a Chinese Family With Erythrokeratoderma Variabilis, Ichthyosis and Nonsyndromic Hearing Loss: Case Report and Mutations Update. *Front Genet*. 2022; 13: 797124. doi: 10.3389/fgene.2022.797124.
6. Defourny J, Thiry M. Recent insights into gap junction biogenesis in the cochlea. *Dev Dyn*. 2023; 252(2): 239-246. doi: 10.1002/dvdy.538.
7. Homma K. The Pathological Mechanisms of Hearing Loss Caused by KCNQ1 and KCNQ4 Variants. *Biomedicines*. 2022; 10(9): 2254. doi: 10.3390/biomedicines10092254.