

<https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.3.011>
УДК 616.28-008.14-053.2:612.6.052.4



Дайхес Н.А.^{1,2}, Мачалов А.С.^{1,2} ✉, Базанова М.В.¹, Владимирова Т.Ю.³, Кузнецов А.О.^{1,2}, Сапожников Я.М.¹, Балакина А.В.¹, Терехина Л.И.¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии
Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени
Н.И. Пирогова, Москва, Россия

³ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Дети с врожденной тугоухостью в слышащих семьях

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование – Дайхес Н.А., Мачалов А.С., Базанова М.В., Кузнецов А.О., Сапожников Я.М., Балакина А.В., Терехина Л.И.; концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Мачалов А.С., Базанова М.В., Балакина А.В., Владимирова Т.Ю.

Подана: 09.08.2022

Принята: 12.09.2022

Контакты: anton-machalov@mail.ru

Резюме

Введение. Наиболее частой генетической причиной тяжелой и глубокой аутосомно-рецессивной несиндромальной потери слуха является мутация в гене, кодирующем трансмембранный белок коннексин 26 (GJB2). В большинстве случаев родители ребенка являются носителями одной мутации и имеют нормальный слух.

Цель. Провести сопоставление аудиологических данных с клинической и молекулярно-генетической картиной семей, имеющих детей с несиндромальной сенсоневральной тугоухостью.

Материалы и методы. В статье представлены данные клинического и молекулярно-генетического обследования семей, имеющих детей с несиндромальной сенсоневральной тугоухостью. В клиническом наблюдении и обследовании приняли участие 13 семей (43 человека: 18 детей и 25 взрослых). Всем пациентам проводилось молекулярно-генетическое обследование – ПЦР в реальном времени, а также аудиологическое обследование.

Результаты. По данным аудиологического обследования у родителей пациентов (25 человек) снижения слуха не отмечалось, однако по результатам медико-молекулярного тестирования 19 человек имели мутации гена GJB2 в гетерозиготном состоянии. Согласно результатам медико-молекулярного тестирования детей (18 человек) у большинства (8 из 18 человек) была выявлена мутация 35delG в гомозиготном состоянии. Клинико-генетическая картина представлена следующим образом. По данным КСВП определялась двусторонняя сенсоневральная тугоухость IV степени и глухота. У 3 детей, которые являются родными сестрами, была выявлена мутация 358_360delGAG в гомозиготном состоянии. По результатам аудиологического обследования у данных пациентов выявлена двусторонняя сенсоневральная тугоухость разной степени – от II степени до глухоты. Нами были обследованы два пациента, у которых выявлены мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии. У одного ребенка с генотипом 35delG/358_360delGAG диагностирована легкая потеря слуха в

пределах I степени, у ребенка с генотипом 35delG/313_326del14 определялась III степень снижения слуха.

Заключение. Результаты проведенного исследования позволяют нам рекомендовать всем пациентам с подозрением на несиндромальную сенсоневральную тугоухость и членам их семей включить в алгоритм обследования проведение молекулярно-генетической диагностики для определения дальнейшей тактики ведения и прогноза течения заболевания. Результаты генетического анализа также могут использоваться для подготовки к преимплантационной диагностике и планированию рождения следующего (слышащего) ребенка.

Ключевые слова: нарушение слуха, сенсоневральная тугоухость, глухота, наследственная тугоухость, врожденная тугоухость, коннексин 26

Daikhes N.^{1,2}, Machalov A.^{1,2} ✉, Bazanova M.¹, Vladimirova T.³, Kuznetsov A.^{1,2}, Sapozhnikov Ya.¹, Balakina A.¹, Terekhina L.¹

¹ National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Samara State Medical University, Samara, Russia

Children with Congenital Hearing Loss in Hearing Families

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design, editing – Daikhes N., Machalov A., Bazanova M., Kuznetsov A., Sapozhnikov Ya., Balakina A., Terekhina L.; research concept and design, material collection, processing, text writing – Machalov A., Bazanova M., Balakina A., Vladimirova T.

Submitted: 09.08.2022

Accepted: 12.09.2022

Contacts: anton-machalov@mail.ru

Abstract

Introduction. The most common genetic cause of severe and profound autosomal recessive non-syndromic hearing loss is a mutation in the gene encoding the transmembrane protein connexin 26 (GJB2).

Purpose. To compare audiological data with the clinical and molecular genetic picture of families with children with non-syndromic sensorineural hearing loss.

Materials and methods. In most cases, the child's parents are carriers of one mutation and have normal hearing. The article presents data from a clinical and molecular genetic examination of families with children with non-syndromic sensorineural hearing loss. 13 families (43 people: 18 children and 25 adults) took part in the clinical observation and examination. All patients underwent a molecular genetic examination – real-time PCR and audiological examination.

Results. According to the audiological examination, the parents of the patients (25 people) did not have hearing loss, however, according to the results of medical and molecular testing, 19 people had mutations in the GJB2 gene in the heterozygous state.

According to the results of medical-molecular testing of children (18 people), the majority (8 out of 18 people) had a 35delG mutation in the homozygous state. The clinical and genetic picture is presented as follows. According to the ABR, bilateral sensorineural stiffness of the IV degree and deafness were determined. In 3 children who are siblings, the 358_360delGAG mutation was detected in the homozygous state. According to the results of an audiological examination, these patients had bilateral sensorineural hearing loss of varying degrees: from degree II to deafness. We examined two patients who had mutations in the compound-heterozygous state. One child with the genotype 35delG/358_360delGAG was diagnosed with mild hearing loss within the 1st degree, a child with the genotype 35delG/313_326del14 was diagnosed with the 3rd degree of hearing loss.

Conclusion. The results of the study allow us to recommend that all patients with suspected non-syndromic sensorineural hearing loss and their family members include molecular genetic diagnostics in the examination algorithm to determine further tactics of management and prognosis of the course of the disease, as well as the results of genetic analysis can be used to prepare for preimplantation diagnostics and the subsequent birth of a hearing child.

Keywords: hearing impairment, sensorineural hearing loss, deafness, registry, hereditary hearing loss, connexin 26

■ ВВЕДЕНИЕ

Распространенность нарушений слуха в Российской Федерации и во всем мире неуклонно растет [1, 5, 7–9, 14, 22]. Особую настороженность вызывает увеличение численности детей с нарушениями слуха [1, 5, 19]. Тугоухость в детском возрасте является не только медицинской, но и педагогической, социальной, экономической проблемой [2, 3, 5, 15]. К формированию тугоухости приводят многие причины [10, 14, 20].

Считается, что у 1,33 на 1000 новорожденных выявляется двусторонняя врожденная тугоухость [19]. На сегодняшний день 34 миллиона детей страдают инвалидизирующими нарушениями слуха [1]. У 82% детей нарушения слуха возникают в доречевой период или в период становления речи [5, 12, 23]. Высокая распространенность и клинические последствия врожденного нарушения слуха стали важными проблемами общественного здравоохранения, в разрешении которых раннему выявлению нарушений и способам их профилактики отводится существенная роль.

Одним из первых вопросов при постановке диагноза является отграничение наследственных нарушений слуха от приобретенных. Основной причиной тугоухости (около 50% случаев) являются генетические нарушения [16, 18, 21, 22, 23]. К настоящему времени известно, что снижение слуха могут вызывать мутации более чем в 120 генах [8, 22]. Наиболее частой генетической причиной тяжелой и глубокой аутосомно-рецессивной несиндромальной потери слуха является мутация в гене, кодирующем трансмембранный белок коннексин 26 (GJB2) [8, 11, 22, 23]. Мутации в этом гене составляют ≤50% случаев аутосомно-рецессивной несиндромальной потери слуха среди белого населения Европы и США [23]. В Российской Федерации в группе детей с врожденной несиндромальной тугоухостью мутации гена GJB2 выявляются в 70% случаев [7, 8].

Распространенность отдельных мутаций более высока в определенных популяциях. Так, носительство мутации с.35delG широко распространено в популяциях европейского происхождения, мутация с.235delC часто встречается в ряде азиатских стран, с.167delT – у еврейского населения ашкенази [16, 18, 21, 23]. Из-за высокой частоты мутаций GJB2 анализ мутаций этого гена широко доступен в качестве диагностического теста [8, 16, 23].

Отягощенный семейный анамнез является одним из важных факторов риска тугоухости, которому врач – сурдолог-оториноларинголог уделяет большое значение в диагностике слуха. Однако результаты анализа, полученные коллегами из Австралии, показывают, что распространенность фактора риска составляет 1,09% среди детей с врожденной и послеродовой тугоухостью [17].

В большинстве случаев родители ребенка являются носителями одной мутации и имеют нормальный слух. 70% детей с врожденной тугоухостью имеют слышащих родителей, и в 67% случаев их семьи не имеют родственников с нарушением слуха [8, 17]. Наличие ребенка с потерей слуха оказывает давление на семью со слышащими родителями и может быть постоянным источником потенциального стресса [20].

Однако вне зависимости от этиологического фактора развития тугоухости врач – сурдолог-оториноларинголог использует одинаковые методы диагностики состояния слухового анализатора: тональную пороговую аудиометрию, акустическую импедансометрию, регистрацию различных классов отоакустической эмиссии, слуховых вызванных потенциалов.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сопоставление аудиологических данных с клинической и молекулярно-генетической картиной семей, имеющих детей с несиндромальной сенсоневральной тугоухостью.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все пациенты в данном клиническом исследовании были обследованы в соответствии с клиническими рекомендациями и протоколами диагностики пациентов с нарушениями слуха [2, 3, 6, 13]. Все пациенты в клиническом наблюдении были обследованы и в дальнейшем реабилитированы с применением технических средств реабилитации (слуховой аппарат, кохлеарный имплант) [6, 14].

Нами было обследовано 13 семей (43 человека), из них 18 детей (в возрасте от 1 до 8 лет) и 25 взрослых (родители в возрасте от 24 лет до 41 года). Аудиологическое обследование было выполнено в ФГБУ НМИЦО ФМБА России, оно включало в себя: для взрослых – регистрацию задержанной-вызванной отоакустической эмиссии (ТЕОАЕ), тональную пороговую аудиометрию и акустическую импедансометрию; для детей – регистрацию задержанной-вызванной отоакустической эмиссии (ТЕОАЕ), акустическую импедансометрию, регистрацию коротколатентных слуховых вызванных потенциалов с применением диагностических сигналов Chirp-LS и Click и регистрацию стационарных слуховых потенциалов. В ФГБУ «НМИЦАГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России всем пациентам проводилось молекулярно-генетическое обследование – ПЦР в реальном времени. Выделение ДНК проводилось из венозной крови пациентов.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным аудиологического обследования у родителей пациентов (25 человек) снижения слуха не отмечалось, что было подтверждено применяемыми методами диагностики. Задержанная-вызванная отоакустическая эмиссия была зарегистрирована с двух сторон, пример регистрации отоакустической эмиссии одного из участников исследования представлен на рис. 1. По данным акустической импедансометрии, патологических отклонений со стороны структур среднего и внутреннего уха не выявлено (рис. 2). Пороги слуха по данным тональной пороговой аудиометрии соответствовали нормативным значениям с двух сторон согласно международной классификации тугоухости (рис. 3).

В нашем клиническом наблюдении приняли участие 25 родителей детей с врожденным нарушением слуха по сенсоневральному типу. У шести родителей из 13 семей в ходе исследования не выявлено мутаций в гене GJB2. По результатам медико-молекулярного тестирования 19 родителей имели мутации гена GJB2 в гетерозиготном состоянии (35delG/N – 15 человек, 358_360delGAG/N – 3 человека,

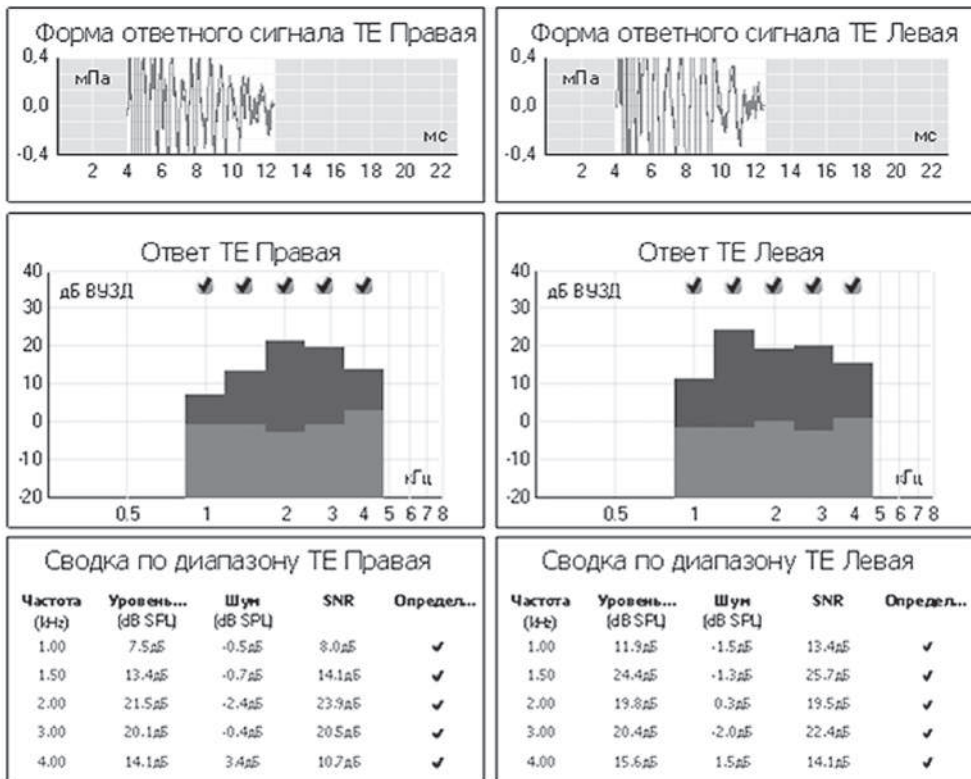


Рис. 1. Результат проведения регистрации задержанной-вызванной отоакустической эмиссии у родителя Р., 26 лет

Fig. 1. The result of registration of delayed-evoked otoacoustic emission from parent R., 26 years old

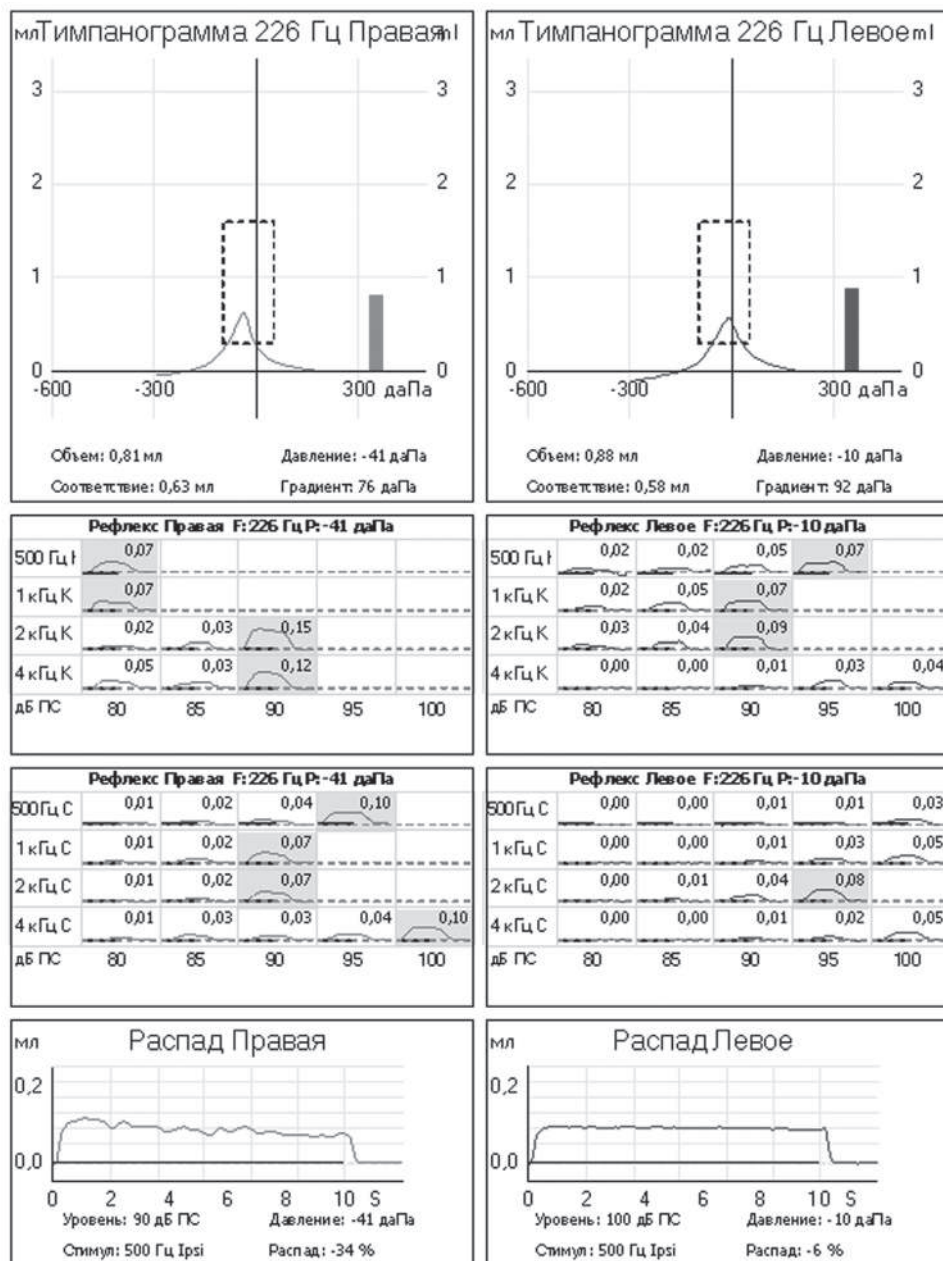


Рис. 2. Результат проведения акустической импедансометрии у родителя С., 32 года
Fig. 2. The result of acoustic impedance measurements in parent S., 32 years old

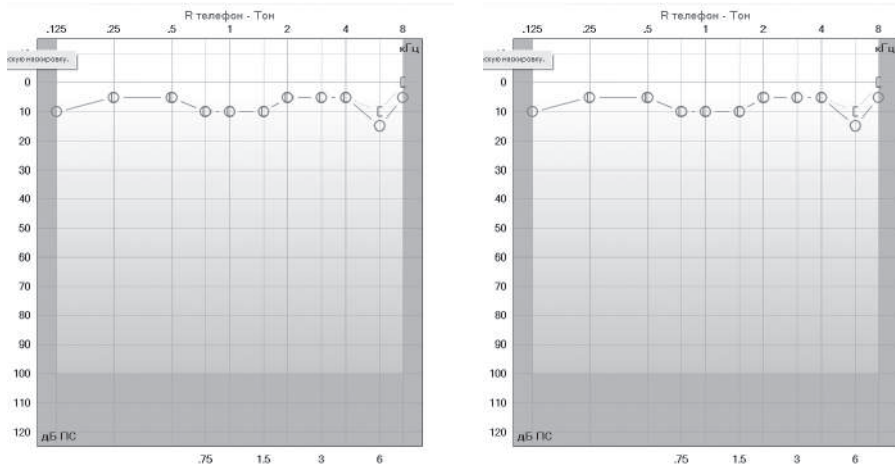


Рис. 3. Результат проведения тональной пороговой аудиометрии родителя Ш., 31 год
Fig. 3. The result of the tonal threshold audiometry of the parent Sh., 31 years old

313_326del14/N – 1 человек) (рис. 4). Как видно на рис. 4, в нашем клиническом наблюдении чаще всего встречалась мутация 35delG/N.

У всех обследованных детей задержанная-вызванная отоакустическая эмиссия (ТЕОАЕ) не регистрировалась, что свидетельствовало об отсутствии регистрации ответа от волосковых клеток внутреннего уха (рис. 5) и характерно для потери слуха разной степени и формы.

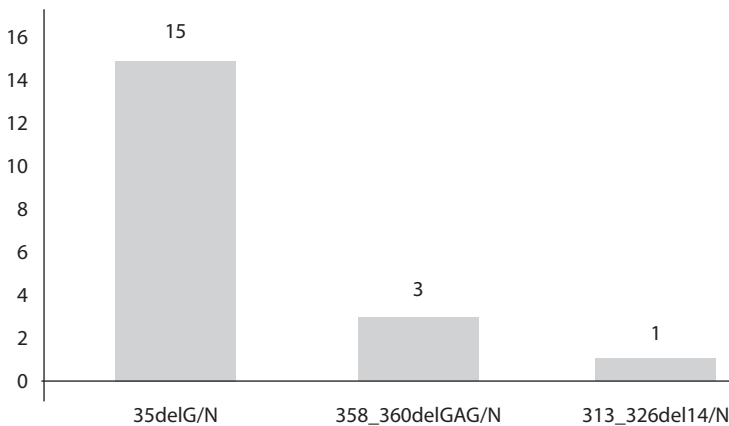


Рис. 4. Результат медико-молекулярного тестирования родителей пациентов с врожденным нарушением слуха
Fig. 4. The result of medical and molecular testing of parents of patients with congenital hearing impairment

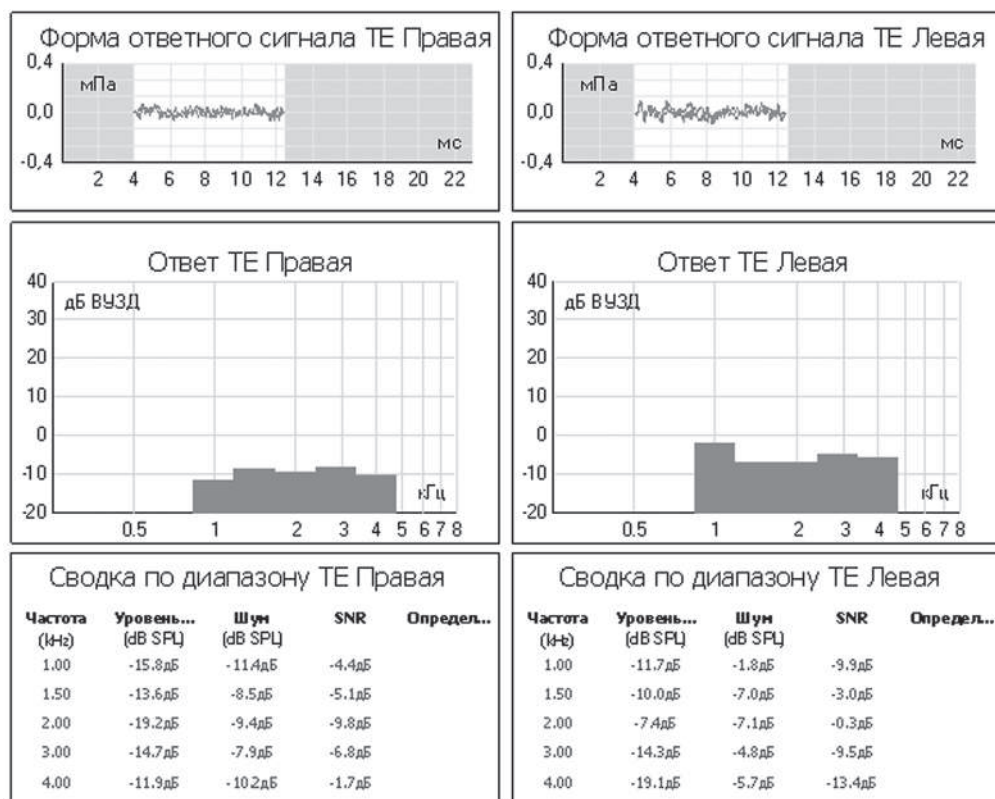


Рис. 5. Результат проведения регистрации задержанной-вызванной отоакустической эмиссии у ребенка С., 3 года

Fig. 5. The result of registration of delayed-evoked otoacoustic emission in child S., 3 years old

Среди детей у большинства (8 из 18 человек) была выявлена мутация 35delG в гомозиготном состоянии (35delG/35delG). Аудиологическая картина этих детей представлена следующим образом: по данным КСВП с применением диагностического сигнала Click (рис. 6) и Chirp-LS (рис. 7) определялась двусторонняя сенсоневральная тугоухость IV степени и глухота, среднее значение составило 95 дБ (n = 16 ушей). По результатам ASSR-теста среднее значение у пациентов с мутацией 35delG в гомозиготном состоянии составило 87,42 дБ (n = 16 ушей).

У 3 детей, которые являются родными сестрами, была выявлена мутация 358_360delGAG в гомозиготном состоянии (358_360delGAG/358_360delGAG). По результатам аудиологического обследования у данных пациентов выявлена двусторонняя сенсоневральная тугоухость разной степени – от II степени до глухоты; среднее значение по данным КСВП (Chirp-LS, Click) составило 72,5 дБ (n = 6 ушей). Две сестры являлись близнецами. У пациентки Ф., 8 лет, при регистрации КСВП V пик определялся при стимуле справа 70 и слева 80 дБ; по результатам ASSR-теста (рис. 8) среднее значение соответствовало III степени и составило 66,25 дБ с двух сторон.

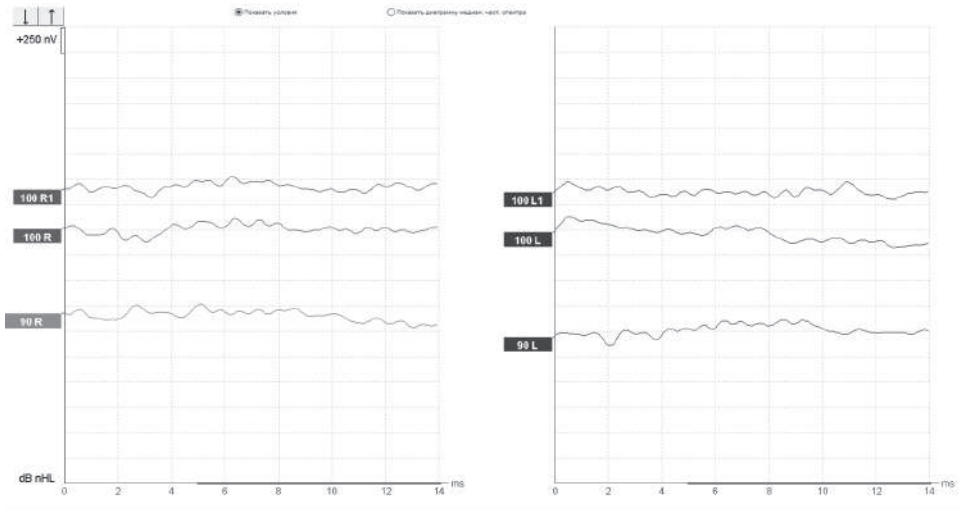


Рис. 6. Результат регистрации коротколатентных слуховых вызванных потенциалов с применением диагностического сигнала Click у пациента М., 4 года
Fig. 6. The result of registration of short-latency auditory evoked potentials using the Click diagnostic signal in patient M., 4 years old

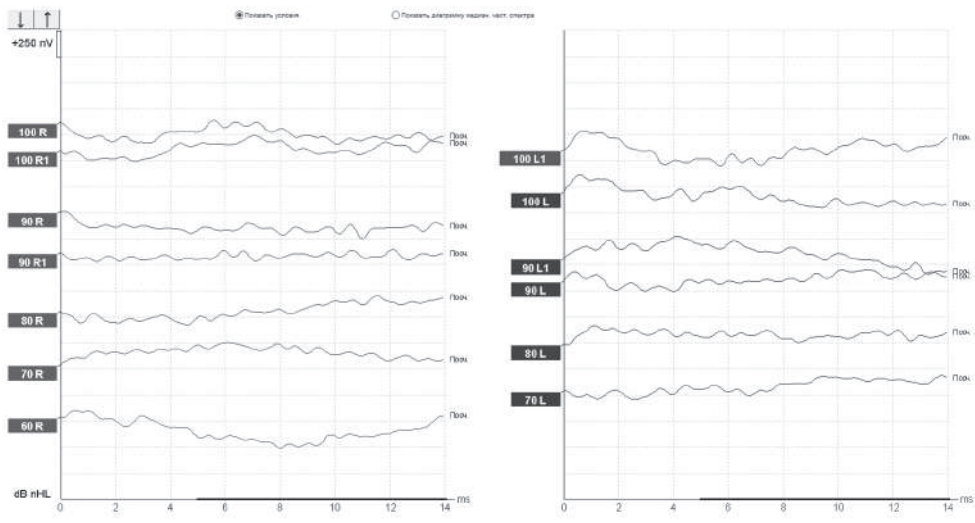


Рис. 7. Результат регистрации коротколатентных слуховых вызванных потенциалов с применением диагностического сигнала Chirp-LS у пациента Ф., 2 года
Fig. 7. The result of registration of short-latency auditory evoked potentials using the Chirp-LS diagnostic signal in patient F., 2 years old

У пациентки З., 8 лет, при регистрации КСВП V пик определялся при стимуле справа 80 и слева 90 дБ, пороги слуха по результатам расчетной аудиометрии (ASSR-теста) (рис. 9); среднее значение составило справа 95 дБ, слева пороги слуха не определились при максимальном стимуле 100 дБ. У младшей сестры К., 2 года, установлена II степень сенсоневральной тугоухости. На КСВП справа V пик визуализировался при стимуле 55 дБ, слева при стимуле 60 дБ. По данным ASSR-теста (рис. 10) среднее значение по основным частотам (500, 1000, 2000, 4000 Гц) справа составило 42,5 дБ,

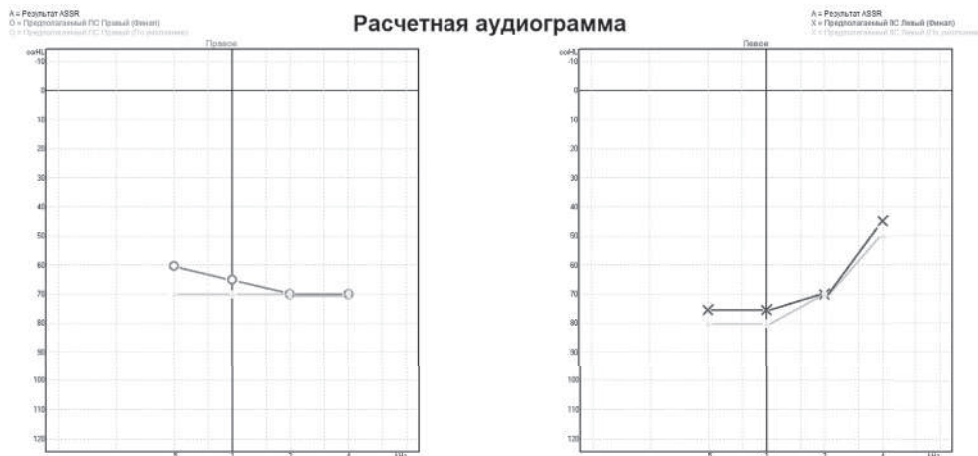


Рис. 8. Результат регистрации ASSR-теста у пациента Ф., 8 лет
Fig. 8. The result of registration of the ASSR test in patient F, 8 years old

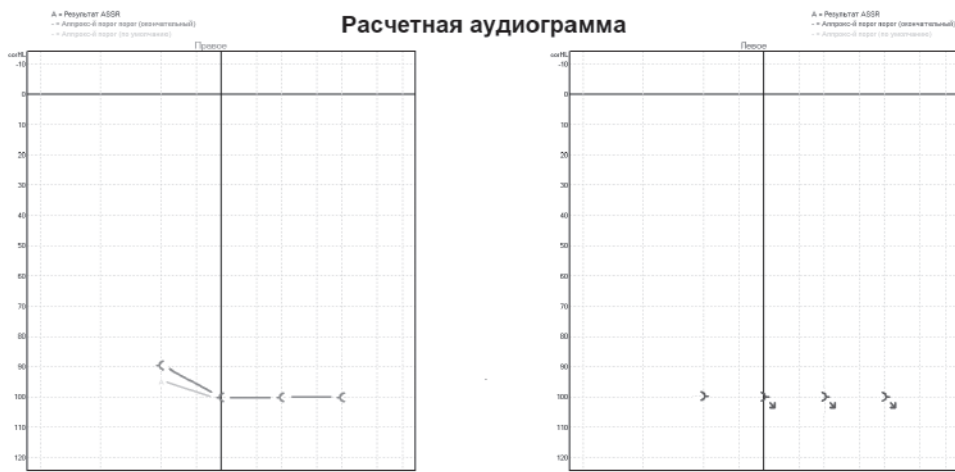


Рис. 9. Результат регистрации ASSR-теста у пациента З., 8 лет
Fig. 9. The result of registration of the ASSR test in patient Z., 8 years old

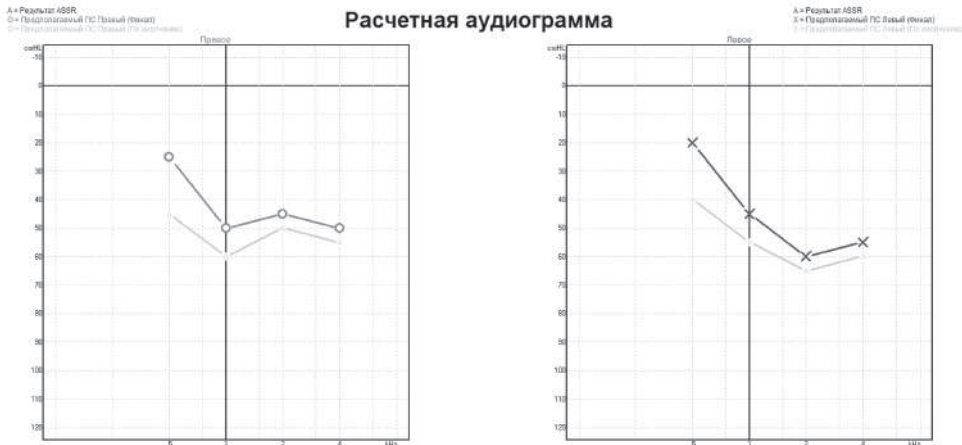


Рис. 10. Результат регистрации ASSR-теста у пациента К., 2 года
Fig. 10. The result of registration of the ASSR test in patient K., 2 years old

слева – 52,5 дБ. При одной и той же мутации у детей отмечаются разные степени потери слуха.

Нами были обследованы два пациента, у которых выявлены мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии. У ребенка с генотипом 35delG/358_360delGAG по результатам КСВП диагностирована легкая потеря слуха в пределах I степени (рис. 11) – 35 дБ (n = 2 уха), по результатам ASSR-теста (рис. 12) – 36,25 дБ (n = 2 уха).

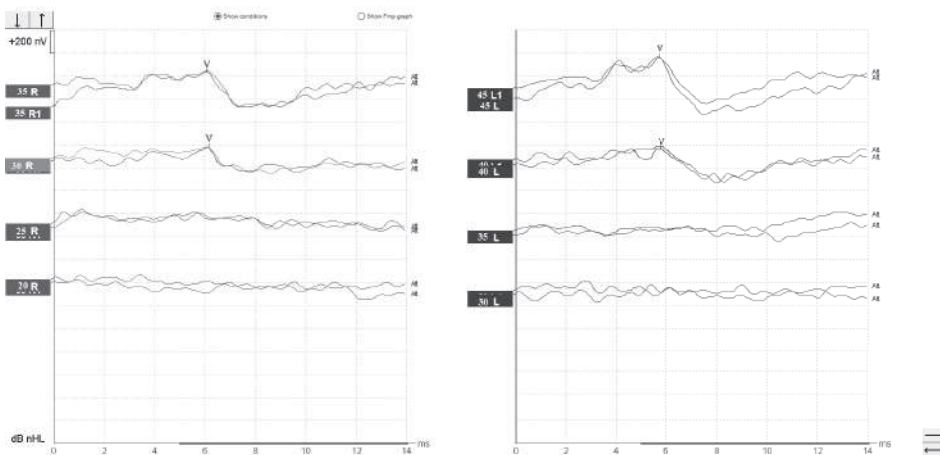


Рис. 11. Результат регистрации коротколатентных слуховых вызванных потенциалов с применением диагностического сигнала Chirp-LS у пациента А., 3 года
Fig. 11. The result of registration of short-latency auditory evoked potentials using the Chirp-LS diagnostic signal in patient A., 3 years old

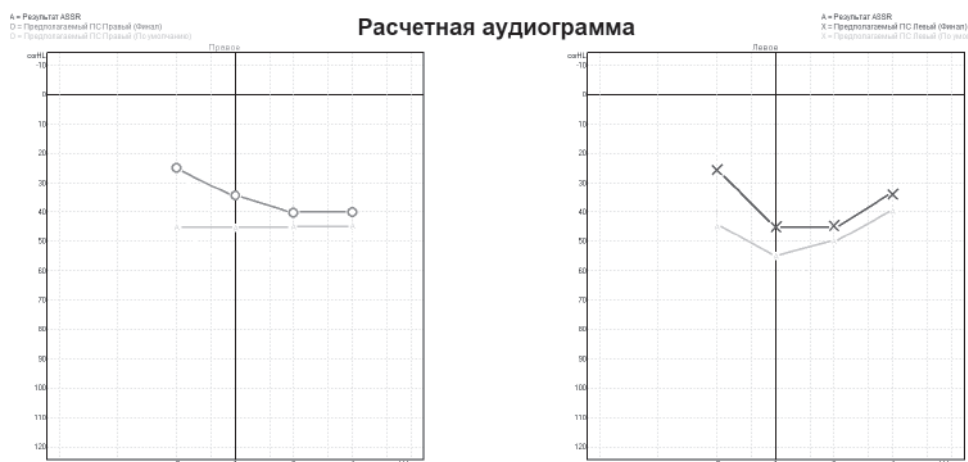


Рис. 12. Результат регистрации ASSR-теста у пациента А., 3 года
Fig. 12. The result of registration of the ASSR test in patient A., 3 years old

У ребенка с генотипом 35delG/313_326del14 при регистрации КСВП (рис. 13) V пик визуализировался с двух сторон при стимуле 70 дБ, при регистрации ASSR-теста (рис. 14) – 65 дБ (n = 2 уха).

У всех детей (шесть пациентов) с негенетическими факторами риска V пик не определялся при стимуле 100 дБ. Во время регистрации КСВП (рис. 15) расчетная аудиометрия по данным ASSR-теста соответствовала глухоте.

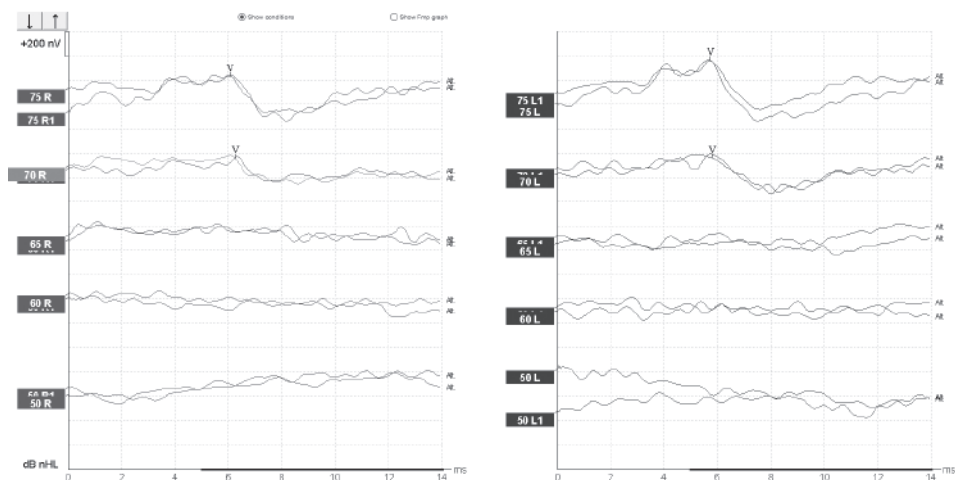


Рис. 13. Результат регистрации коротколатентных слуховых вызванных потенциалов с применением диагностического сигнала Chirp-LS у пациента А., 2 года
Fig. 13. The result of registration of short-latency auditory evoked potentials using the Chirp-LS diagnostic signal in patient A., 2 years old

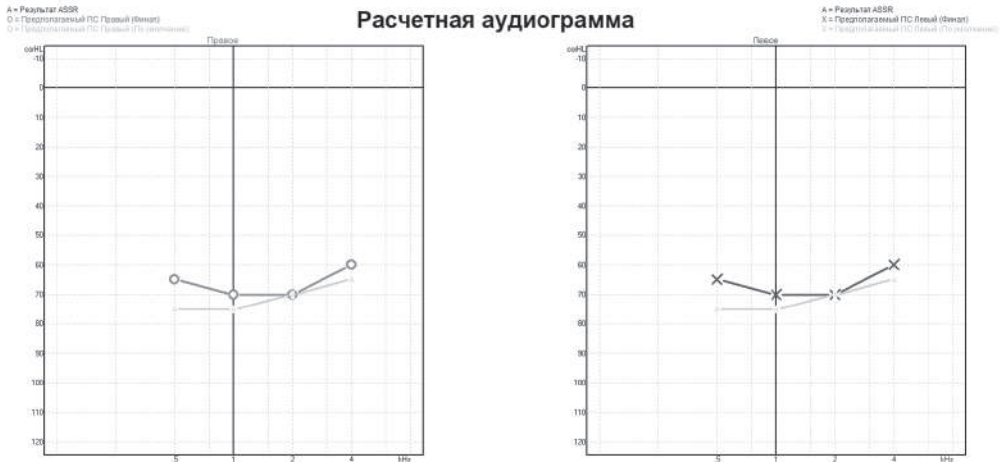


Рис. 14. Результат регистрации ASSR-теста у пациента А., 2 года
Fig. 14. The result of registration of the ASSR test in patient A., 2 years old

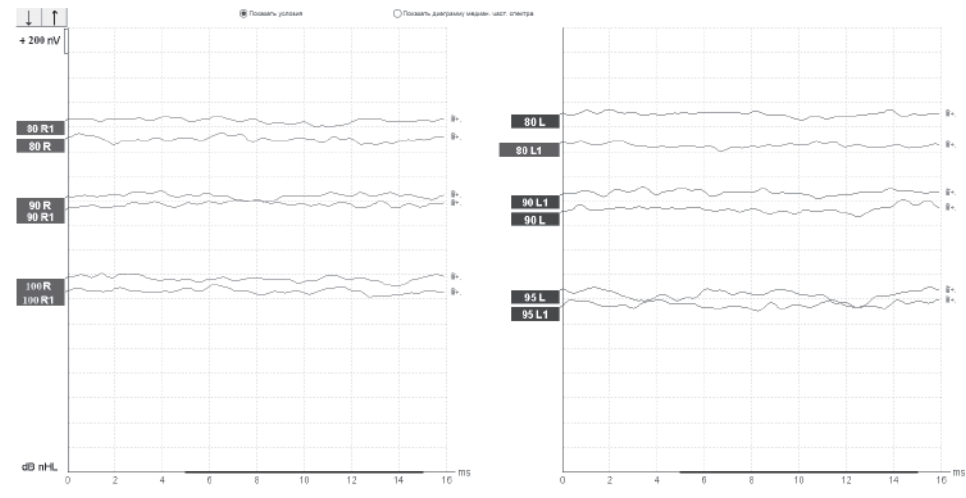


Рис. 15. Результат регистрации коротколатентных слуховых вызванных потенциалов с применением диагностического сигнала Chirp-LS у пациента М., 4 года
Fig. 15. The result of registration of short-latency auditory evoked potentials using the Chirp-LS diagnostic signal in patient M., 4 years old

Всем пациентам (12 детей) с выявленной глухотой была проведена кохлеарная имплантация в ФГБУ НМИЦО ФМБА России, пациенты со II–IV степенью тугоухости успешно слухопротезированы и продолжают наблюдаться в центре.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Всем пациентам с подозрением на несиндромальную сенсоневральную тугоухость или без четко определенной этиологии возникновения тугоухости для определения дальнейшей тактики ведения и прогноза течения заболевания рекомендуется включить в алгоритм обследования проведение молекулярно-генетической диагностики, результаты генетического анализа могут использоваться для подготовки к преимплантационной диагностике.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. *Deafness and hearing loss [website]*. Available at: [who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss) (accessed 7 October 2022).
2. Daihes N.A., Machalov A.S., Kuznetsov A.O. *Acoustic impedancemetry. Tutorial*. Moscow: GEOTAR-Media. 2022; 96 p. (in Russian)
3. Daikhes N.A., Guz E.V., Dergachev V.S. Register of diagnostics and treatment of hearing disorders in residents of the Russian Federation. *Russian otorhinolaryngology*. 2007;3(28):16–19. (in Russian)
4. Daihes N.A., Machalov A.S., Kuznetsov A.O. Register of persons with a high degree of hearing impairment and deafness in the Russian Federation. *Otolaryngology. Eastern Europe*. 2021;11(3):348–355. Available at: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.3.023>. (in Russian)
5. Kolokolov O.V., Kuznetsov A.S., Machalov A.S. On the issue of the history of the modernization of audio signal coding strategies by cochlear implantation systems. *Journal of scientific articles Health and education in the XXI century*. 2018;20(12):82–86. (in Russian)
6. Lalayants M.R., Markova T.G., Bakshshinyan V.V. Audiological pattern and prevalence of GJB2-mediated sensorineural hearing loss among infants with hearing impairment. *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2014;2:37–43. (in Russian)
7. Markova T.G., Bliznets E.A., Polyakov A.V. 20 years of studying the clinical manifestations of GJB2-related hearing loss in Russia. *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2018;84(4):31–36. Available at: <https://doi.org/10.17116/otorino201883431>. (in Russian)
8. Machalov A.S. *Functional state of the middle and inner ear in patients with sensorineural hearing loss after cochlear implantation* (PhD Thesis). First Moscow State Medical University. THEM. Sechenov. M. 2015; 239 p. (in Russian)
9. Machalov A.S., Starokha A.V., Litvak M.M. On the issue of assessing the state of the middle and inner ear in patients with sensorineural hearing loss after cochlear implantation. *Sat. Topical issues of otorhinolaryngology. Proceedings of the Interregional scientific-practical conference of otorhinolaryngologists of Siberia and the Far East with international participation*. 2012:18–21. (in Russian)
10. Mestnikova A.Z., Gogolev I.I., Diab Kh. The results of cochlear implantation operations performed in the RS (Y). *Yakut Medical Journal*. 2018;3(63):69–71. doi: 10.25789/YMJ.2018.63.23. (in Russian)
11. Sapozhnikov Ya.M., Bogomilsky M.R. *Modern methods of diagnosis, treatment and correction of hearing loss and deafness in children*. Moscow: AGAT. 2001; 215 p. (in Russian)
12. Sapozhnikov Ya.M., Daikhes N.A., Machalov A.S. Possibilities of broadband tympanometry in the differential diagnosis of some forms of hearing loss. *Russian otorhinolaryngology*. 2019;18(6):59–65. Available at: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-6-59-65>. (in Russian)
13. Tavartkiladze G.A., Machalov A.S., Boboshko M.Yu., Sapozhnikov Ya.M., Karneeva O.V., Kuznetsov A.O., Kh. Klimantsev S.A. *Sensorineural hearing loss in adults. Clinical guidelines*. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/518_2. (in Russian)
14. Tarasova N.V., Machalov A.S., Kravchenko O.Yu. Psychological and pedagogical support of adults after cochlear implantation – five years of observational experience. *Otolaryngology. Eastern Europe*. 2021;11(4):480–485. (in Russian)
15. Ohtsuka A., Yuge I., Kimura S. GJB2 deafness gene shows a specific spectrum of mutations in Japan, including a frequent founder mutation. *Human Genetics*. 2003;112:329–333. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00439-002-0889-x>
16. Driscoll C., Beswick R., Doherty E. The validity of family history as a risk factor in pediatric hearing loss. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2015;79:654–659. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.02.007>
17. Dai P., Yu F., Han B. The prevalence of the 235delC GJB2 mutation in a Chinese deaf population. *Genetics in Medicine*. 2007;9:283–289. Available at: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31804d2371>
18. Davis A., Bamford J., Wilson I. A critical review of the role of neonatal hearing screening in the detection of congenital hearing impairment. *Health Technol Assess*. 1997;1:1–177.
19. Feher-Prout T. Stress and coping in families with deaf children. *Journal of Deaf Studies and Deaf Education*. 1996;1:155–166. Available at: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.deafed.a014291>
20. Gasparini P., Rabionet R., Barbujani G. High carrier frequency of the 35delG deafness mutation in European populations. *European Journal of Human Genetics*. 2000;8:19–23. Available at: <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200406>
21. Morton N.E. Genetic epidemiology of hearing impairment. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1991;630(suppl. 1):16–31. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1991.tb19572.x>
22. Snoeckx R.L., Huygen P.L., Feldmann D. GJB2 Mutations and Degree of Hearing Loss: A Multicenter Study. *The American Journal of Human Genetics*. 2005;77(6):945–957. Available at: <https://doi.org/10.1086/497996>
23. Morell R.J., Kim H.J. Mutations in the Connexin 26 Gene (GJB2) among Ashkenazi Jews with Nonsyndromic Recessive Deafness. *The New England Journal of Medicine*. 1998;339:1500–1505. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJM199811193392103>