

<https://doi.org/10.34883/PI.2023.13.3.033>
УДК [616.28-008.14-02-07: 616.22-008.8-06]-053.2:575.224.22



Базанова М.В.¹, Мачалов А.С.^{1,2} ✉, Тарасова Н.В.¹, Кузнецов А.О.^{1,2}, Мареев В.В.¹

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

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

Заболевания спектра аудиторных нейропатий, ассоциированные с мутациями в гене OTOF, у членов одной семьи. Клинические случаи

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование – Мачалов А.С., Базанова М.В., Кузнецов А.О.; сбор материала, обработка, написание текста – Мачалов А.С., Базанова М.В., Тарасова Н.В., Мареев В.В.

Информированное согласие. Авторы получили подписанные информированные согласия пациентов, включенных в статью, на опубликование их данных в медицинском издании.

Подана: 15.06.2023

Принята: 11.09.2023

Контакты: anton-machalov@mail.ru

Резюме

В настоящее время мутации гена OTOF являются самой распространенной генетической причиной развития заболеваний спектра аудиторных нейропатий (ANSD – auditory neuropathy spectrum disorder) у пациентов с нарушениями слуха. Мутации в данном гене могут быть представлены двумя различными фенотипами: 1) прелингвальными несиндромальными ANSD; 2) чувствительными к температуре ANSD, которые встречаются реже. Поскольку ANSD была впервые выявлена чуть более 20 лет назад, диагностика и выявление остаются сложными задачами как для клиницистов, так и для лабораторных специалистов.

Основопологающей задачей врача – сурдолога-оториноларинголога является определение клинических и электрофизиологических признаков ANSD. В данной статье мы рассмотрели три варианта клинических и электрофизиологических признаков ANSD у членов одной семьи. В литературе описаны следующие основные признаки, указывающие на наличие у пациента ANSD: регистрация отоакустической эмиссии (ОАЭ), регистрация микрофонного потенциала (МПУ), отсутствие порога акустического рефлекса при проведении акустической импедансометрии вне зависимости от порогов слуха.

У наших пациентов с мутациями гена OTOF в компаунд-гетерозиготном состоянии даже после верификации диагноза продолжает регистрироваться ОАЭ. У одного из трех пациентов, несмотря на зарегистрированный хороший ответ от наружных волосковых клеток при проведении регистрации ОАЭ, микрофонный потенциал улитки регистрировался сомнительно, хотя в литературе есть четкие указания, что микрофонный потенциал улитки является основополагающим критерием определения у пациента ANSD, а у двух других членов семьи была выявлена типичная клиническая и электрофизиологическая картина ANSD.

В статье также представлен новый вариант нуклеотидной последовательности с.3021G>C гена OTOF. А также описаны аудиологические особенности трех случаев с ранее не описанным в литературе генотипом [с.3021G>C]+[с.4747C>T] гена OTOF. Таким образом, выявленные изменения позволяют нам расширить представление о пациентах с заболеваниями спектра аудиторных нейропатий, обусловленными мутациями в гене OTOF.

Ключевые слова: тугоухость, генетика, заболевания спектра аудиторных нейропатий, ANSD, мутации гена OTOF, отоферлин, микрофонный потенциал улитки, КСВП

Bazanova M.¹, Machalov A.^{1,2} ✉, Tarasova N.¹, Kuznetsov A.^{1,2}, Mareev V.¹

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

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Auditory Neuropathy Spectrum Disorder Associated with Mutations in the OTOF Gene in Members of the Same Family. Clinical Cases

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design, editing – Machalov A., Bazanova M., Kuznetsov A.; material collection, processing, text writing – Machalov A., Bazanova M., Tarasova N., Mareev V.

Informed consent. The authors obtained signed informed consent from the patients included in this article to publish their data in a medical publication.

Submitted: 15.06.2023

Accepted: 11.09.2023

Contacts: anton-machalov@mail.ru

Abstract

Currently, mutations in the OTOF gene are the most common genetic cause of auditory neuropathy spectrum disorder (ANSD) in patients with hearing impairment. Mutations in this gene can present with two distinct phenotypes: 1. prelingual nonsyndromic ANSD and 2. temperature sensitive ANSD, which are less common. Since ANSD was first identified just over 20 years ago, diagnosis and detection remain challenging for both clinicians and laboratory professionals.

The fundamental task of the audiologist-otorhinolaryngologist is to determine the clinical and electrophysiological signs of ANSD. In this article, we will consider three variants of clinical and electrophysiological signs of ANSD in members of the same family. The literature describes the following main signs indicating the presence of ANSD in a patient: registration of otoacoustic emission (OAE), registration of the cochlear microphonic (CM), the absence of an acoustic reflex threshold during acoustic impedancemetry, regardless of hearing thresholds.

In our patients with OTOF gene mutations in the compound-heterozygous state, OAE continues to be registered even after the verification of the diagnosis. In one of the three patients, despite a good response from the outer hair cells during OAE registration,

cochlear microphonic was recorded doubtfully, although there is clear evidence in the literature that cochlear microphonic is a fundamental criterion for determining the ANSD patient, and in two other family members a typical clinical and electrophysiological picture of ANSD was revealed.

The article also presents a new variant of the c.3021G>C nucleotide sequence of the OTOF gene. It also describes the audiological features of three cases with the genotype [c.3021G>C] + [c.4747C>T] of the OTOF gene not previously described in the literature. Thus, the identified changes allow us to expand our understanding of patients with auditory.

Keywords: hearing loss, genetics, auditory neuropathy spectrum disorder, ANSD, gene mutations OTOF, otoferlin, cochlea microphonic, ABR

■ ВВЕДЕНИЕ

Данные о распространенности заболеваний спектра аудиторных нейропатий (ANSD – auditory neuropathy spectrum disorder) у разных авторов имеют существенные различия и варьируют от менее 1% пациентов с нарушениями слуха до 10% [1–3]. Столь большой разброс отражает трудности диагностики заболевания; поскольку аудиологический скрининг новорожденных включает в себя регистрацию отоакустической эмиссии, пациенты с ANSD часто остаются незамеченными во время проведения первого его этапа [4–9].

ANSD могут быть связаны с генетическими причинами или могут иметь другую этиологию (например, инфекции, недоношенность и др.). ANSD представляют собой гетерогенное заболевание, которое может быть врожденным или приобретенным. Врожденная ANSD в основном вызывается генетическими аномалиями, которые могут быть как изолированными, так и связанными с другими синдромами [10].

У пациентов с ANSD мутации гена OTOF являются самой распространенной генетической причиной. Среди пациентов с несиндромальными ANSD мутации гена OTOF составляют 18% в китайской, 57% в японской, 20% в корейской, 27% в бразильской и 87% в испанской популяциях [11–15]. Патогенные варианты гена OTOF вызывают два различных типа пресинаптической ANSD, а именно прелингвальные несиндромальные ANSD и менее частый фенотип – ANSD, чувствительные к температуре. Поскольку ANSD была впервые выявлена чуть более 20 лет назад, диагностика и выявление остается сложной задачей для врача – сурдолога-оториноларинголога.

В данной статье мы представляем результаты аудиологического обследования трех родных братьев с выявленными мутациями гена OTOF.

■ КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

В октябре 2022 года в отделение сурдологии и слухоречевой реабилитации ФГБУ «НМИЦО» ФМБА России к врачу – сурдологу-оториноларингологу обратилась семья, в которой трое детей (родные братья) имели, со слов родителей, снижение слуха и задержку речевого развития. Пациент М. – 16 лет, пациент Б. – 14 лет, пациент М. – 7 лет. Дети рождены и ранее проживали на территории Республики Таджикистан. Аудиологический скрининг новорожденных не проводился ни одному из детей, документация из родильного дома не представлялась, на аудиологическое обследование

направлены впервые в возрасте 16, 14 и 7 лет соответственно. Следует отметить, что ранее дети у врача-сурдолога не обследовались.

Всем троим пациентам в ФГБУ «НМИЦО» ФМБА России был выполнен комплекс аудиологических обследований, который включал в себя регистрацию задержанной вызванной отоакустической эмиссии (ЗВОАЭ), проведение акустической импедансометрии, регистрацию коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП) сигналом Click переменной полярности (сгущения и разрежения), регистрацию ASSR-теста. Пациенту М., 16 лет, была проведена тональная пороговая аудиометрия. Все три пациента были направлены к сурдопедагогу для проведения педагогической оценки слуха без использования слуховых аппаратов.

Пациент М., 16 лет, с жалобами на значительное стойкое двустороннее снижение слуха с ранних лет, задержку речевого развития. Со слов родителей, рожден в срок, беременность и роды протекали без особенностей. Основной способ общения – русский жестовый язык (РЖЯ), в настоящее время обучается в 9-м классе специальной (коррекционной) школы для детей с нарушением слуха.

По результатам подробного аудиологического обследования: ЗВОАЭ – справа зарегистрирован сомнительный результат, достоверно ответ не получен при максимальном предъявляемом стимуле 83 дБ, слева ЗВОАЭ зарегистрирована (рис. 1).

При проведении акустической импедансометрии зарегистрирован тип «А» с двух сторон и констатируется отсутствие регистрации порога акустических рефлексов, что также является типичным признаком ANSD (рис. 2).

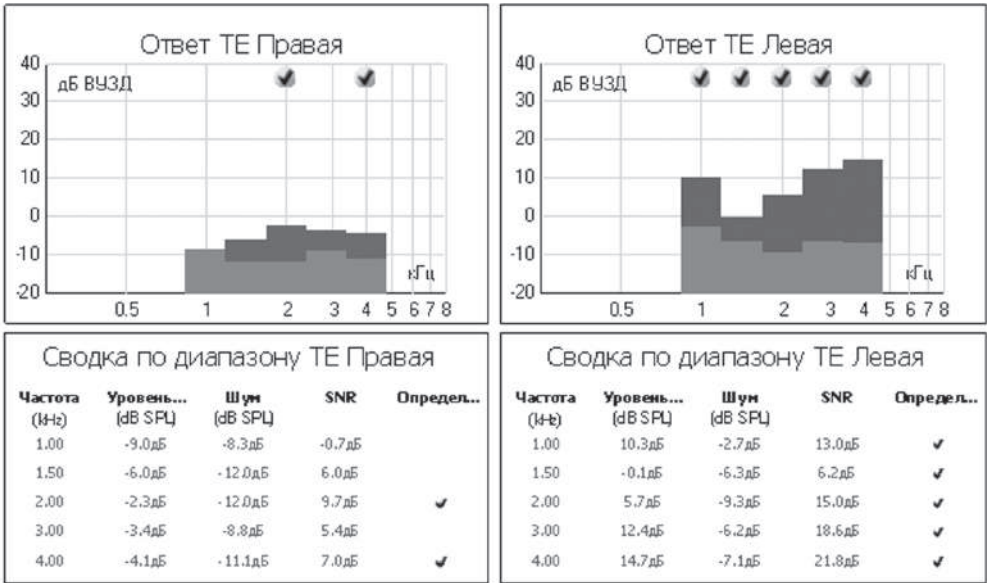


Рис. 1. Результат регистрации ЗВОАЭ пациента М., 16 лет, с OTOF-обусловленной ANSD
Fig. 1. Results of TEOAE in-patient M., 16 years old, with OTOF-induced ANSD

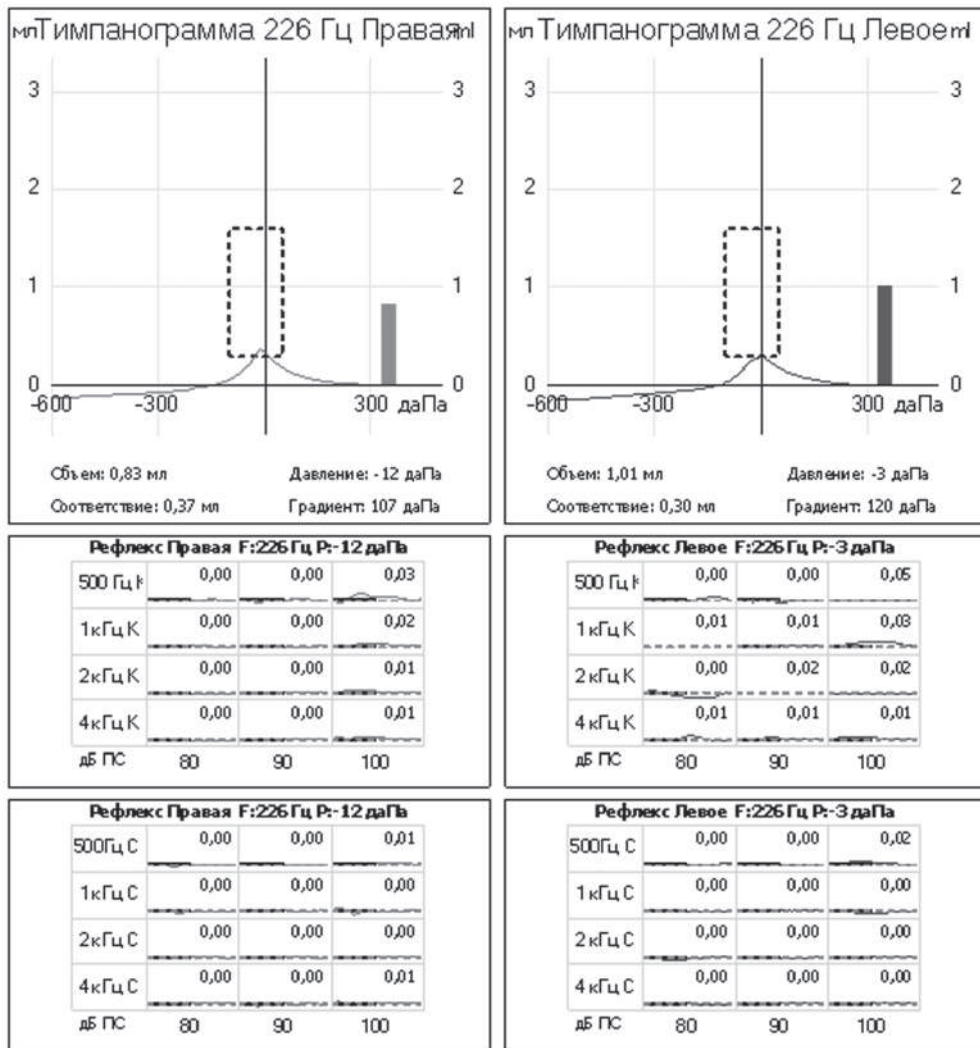


Рис. 2. Результаты проведения акустической импедансометрии пациента М., 16 лет, с ОТОФ-обусловленной ANSD

Fig. 2. The results of acoustic impedansometry of patient M., 16 years old, with OTOF-induced ANSD

На КСВП с применением диагностического сигнала Click отмечено появление МПУ справа на интенсивности 90 дБ, слева на интенсивности 80 дБ (рис. 3).

Полученные результаты ASSR-теста соответствуют IV степени тугоухости с двух сторон (рис. 4).

Данному пациенту также проведена тональная пороговая аудиометрия. Среднее значение порогов слуха по результатам тональной пороговой аудиометрии составило 86,25 дБ и 77,5 дБ соответственно справа и слева. Аудиометрическая кривая имеет

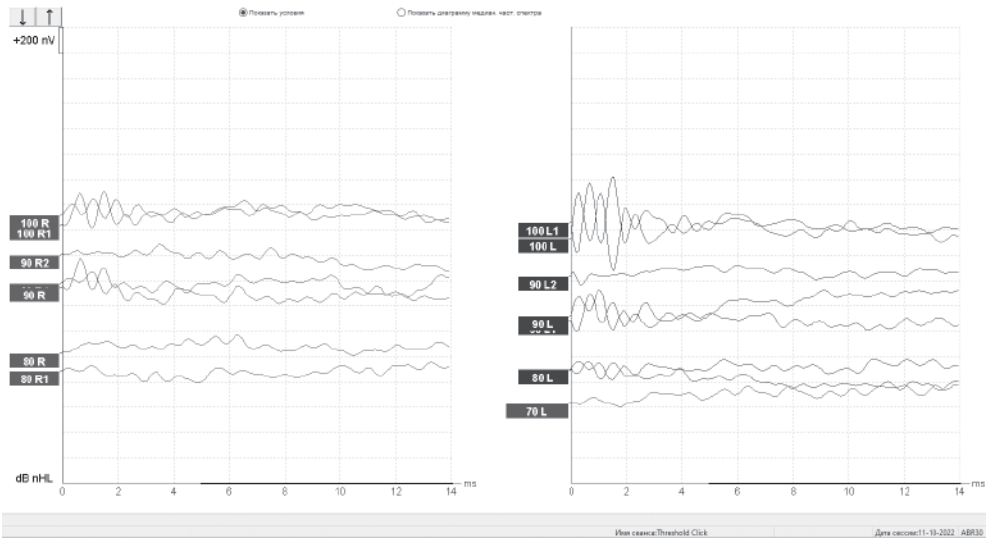


Рис. 3. Результаты регистрации КСВП сигналом Click пациента М., 16 лет, с OTOF-обусловленной ANSD
Fig. 3. The results of registration of ABR by the Click signal of patient M., 16 years old, with OTOF-induced ANSD

круто нисходящий тип с относительно сохранными низкими частотами, пороги слуха которых на 125 Гц определены при 20–25 дБ, на 250 Гц при 30 дБ (рис. 5).

Согласно сурдопедагогическому исследованию пациент относится к группе слабослышащих детей со средней степенью тугоухости. Согласно методике «звучащих

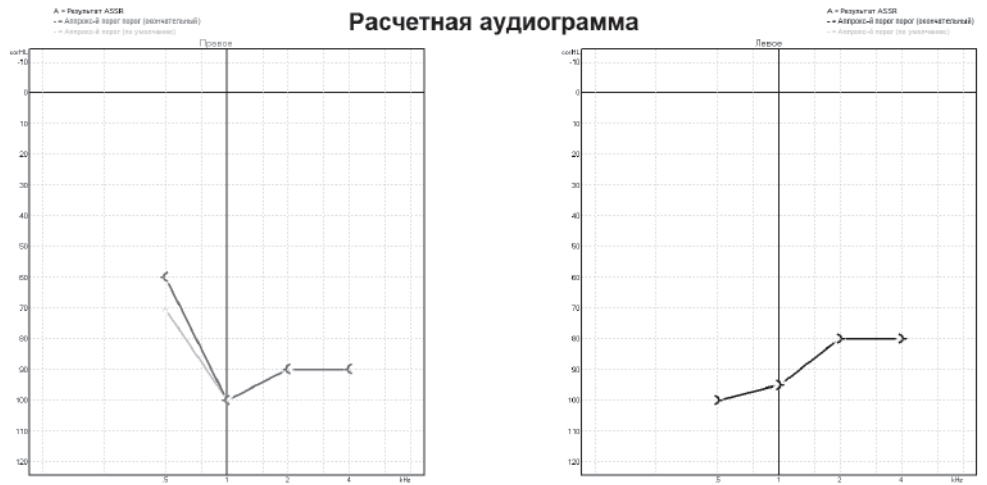


Рис. 4. Результаты регистрации ASSR-теста пациента М., 16 лет, с OTOF-обусловленной ANSD
Fig. 4. ASSR test results of patient M., 16 years old, with OTOF-induced ANSD

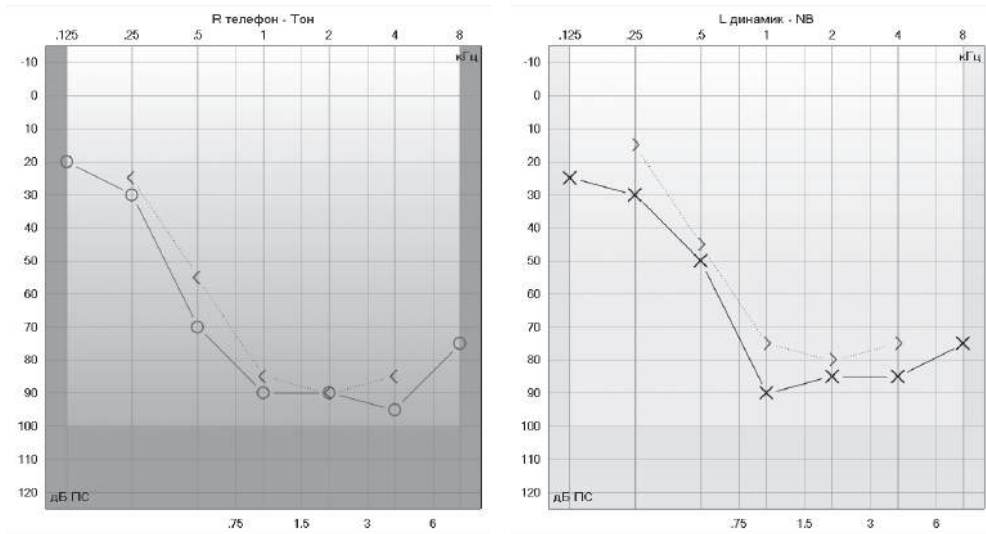


Рис. 5. Результаты тональной пороговой аудиометрии пациента М., 16 лет, с ОТОФ-обусловленной ANSD

Fig. 5. The results of tone threshold audiometry of patient M., 16 years old, with OTOF-induced ANSD

игрушек» (Н.Д. Шматко, Т.В. Пелымская) были отмечены устойчивые положительные ответные реакции обнаружения звуков музыкальных инструментов: средне-низкие и низкие звучания – на расстоянии до 6 метров, остальные (средние, средне-высоко-частотные, высокочастотные звучания) – до 3–5 метров справа, до 5–6 метров слева соответственно. Тест «6 звуков LING» показал наличие реакции обнаружения основных фонем русского языка до 6 метров [М, У], до 4–5 метров [А, И], около ушной раковины – до 0–1 метра [С, Ш] справа. До 6 метров [М, У, С], до 5 метров [И], до 4,5–5 метров [А, Ш] слева. Ребенок узнает звуки [У, И] всегда, [А] иногда, [М] редко, [Ш, С] не узнает справа. Ребенок узнает звуки [У, С, Ш] всегда, [А, М, И] иногда слева. Ребенок справился с заданием по различению слов различной слоговой структуры слева и справа только при выборе из трех слов. С заданием по различению слов одинаковой слоговой структуры при выборе из трех слов не справился. Устная речь – на уровне отдельных звуков и слов. Основной способ общения – РЖЯ и дактиль. Обращенную речь понимает в ситуации резко ограниченного выбора.

Пациент Б., 14 лет, с жалобами на задержку речевого развития. По предоставленному заключению невролога ребенок наблюдается с диагнозом: фокальная эпилепсия с гипермоторными пароксизмами, структурная. ДЦП, левосторонний гемипарез, средней степени тяжести. Ребенок обучается в специализированной (коррекционной) школе для глухих и слабослышащих детей в 5-м классе, для детей с нарушением интеллекта. Слуховыми аппаратами не пользуется.

У пациента Б., 14 лет, ЗВОАЭ зарегистрирована с двух сторон (рис. 6), что свидетельствует о сохранной функции наружных волосковых клеток внутреннего уха. При исследовании акустической импедансометрии зарегистрирован тип «А» и констатирован факт отсутствия регистрации порога акустических рефлексов на различных частотах.

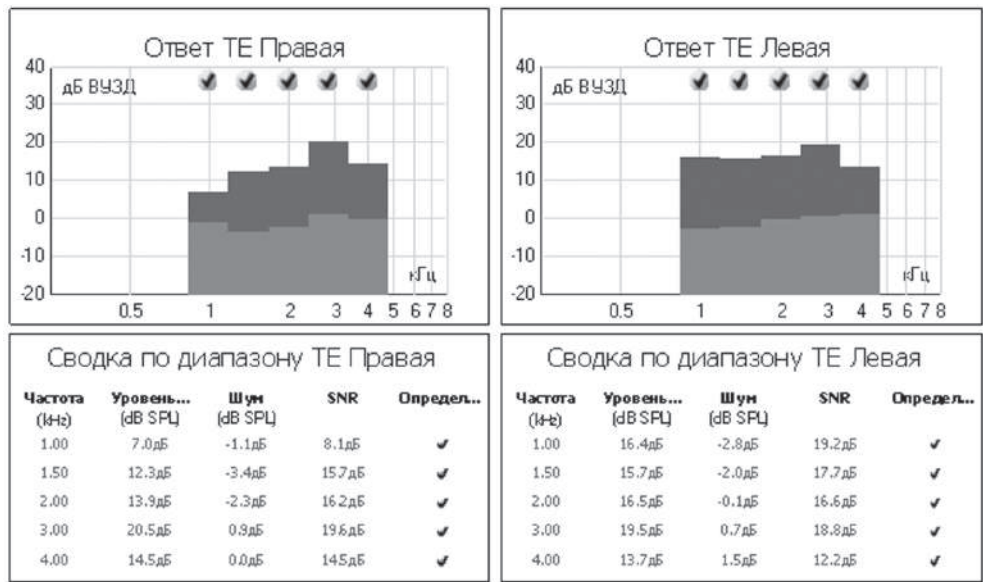


Рис. 6. Результаты проведения ЗВОАЭ пациента Б., 14 лет, с OTOF-обусловленной ANSD
Fig. 6. Results of TEOAE in patient B., 14 years old, with OTOF-induced ANSD

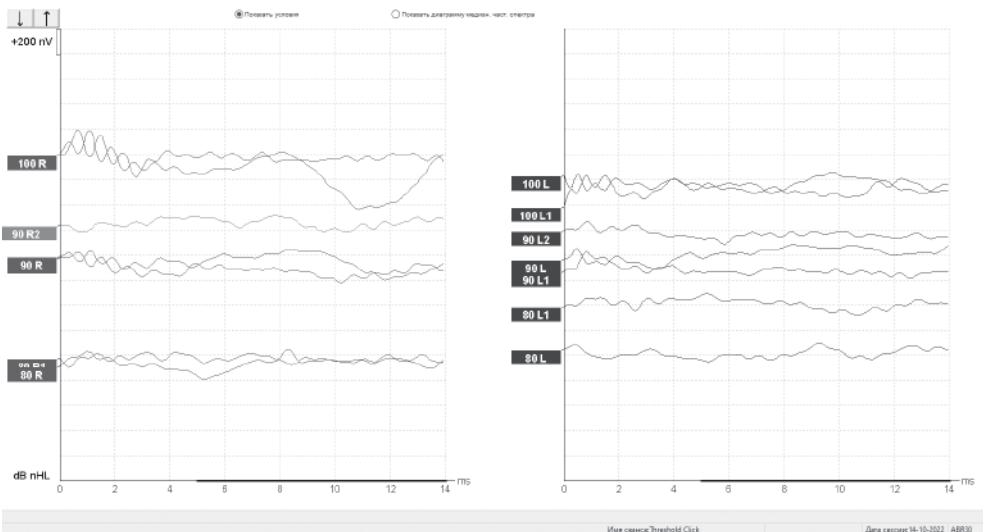


Рис. 7. Результаты регистрации КСВП сигналом Click пациента Б., 14 лет, с OTOF-обусловленной ANSD
Fig. 7. The results of registration of ABR by the Click signal of patient B., 14 years old, with OTOF-induced ANSD

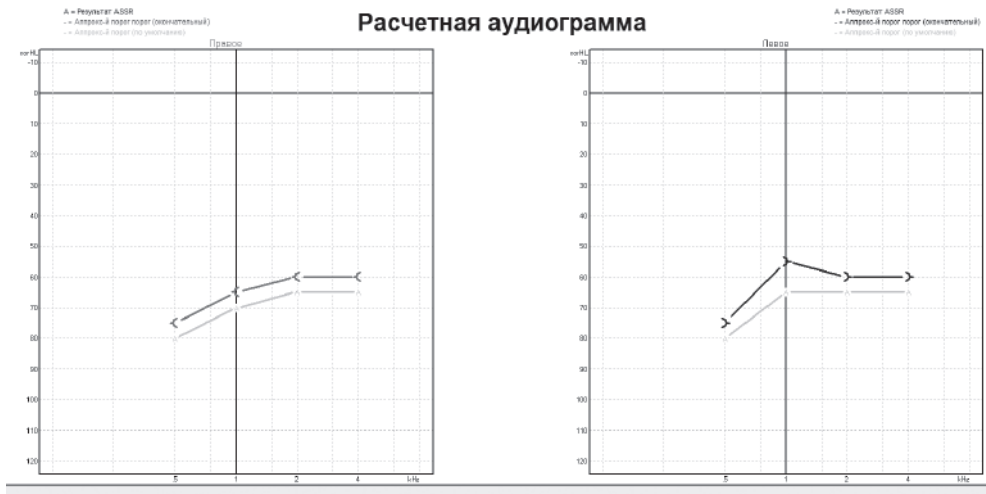


Рис. 8. Результаты регистрации ASSR-теста пациента Б., 14 лет, с OTOF-обусловленной ANSD
Fig. 8. ASSR test results of patient B., 14 years old, with OTOF-induced ANSD

На КСВП сигналом Click микрофонный потенциал улитки регистрировался сомнительно с двух сторон, несмотря на зарегистрированный хороший ответ от наружных волосковых клеток на ЗВОАЭ (рис. 7).

Полученные результаты ASSR-теста соответствуют III степени тугоухости с двух сторон (рис. 8).

Педагогическое обследование слухового восприятия у пациента на момент осмотра снижения слуха не выявило. Пациент реагировал на все предъявляемые стимулы (методика «гороховых проб») на расстоянии от 0,5 до 2 метров. Отмечались положительные устойчивые реакции на голос (слоги: ПА, ПИ, ПУ) на расстоянии до 6 метров слева и справа, в том числе и включая глухие согласные русского языка. Согласно педагогическому обследованию устной речи выявлено системное недоразвитие речи у ребенка с заболеваниями спектра аудиторных нейропатий.

Данный пациент наглядно демонстрировал расхождение поведенческих и электрофизиологических порогов слуха, что позволило отнести его к группе пациентов с ANSD, и отмечены поздние сроки выявления данного заболевания.

Пациент М., 7 лет, с жалобами на значительное стойкое двустороннее снижение слуха с ранних лет, задержку речевого развития. Со слов родителей ребенка, рожден в срок 38 недель, вес при рождении 2900 граммов. Ребенок общается жестовой речью, на момент осмотра в дошкольное образовательное учреждение не организован.

У пациента М., 7 лет, ЗВОАЭ зарегистрирована с двух сторон, соотношение сигнал/шум составило 8 дБ и более на всем исследуемом диапазоне частот (рис. 9).

На КСВП диагностическим сигналом Click зарегистрирован МПУ на интенсивности 80 дБ с двух сторон (рис. 10).

Зарегистрированные ответы на ASSR-тесте соответствуют IV степени тугоухости с двух сторон.

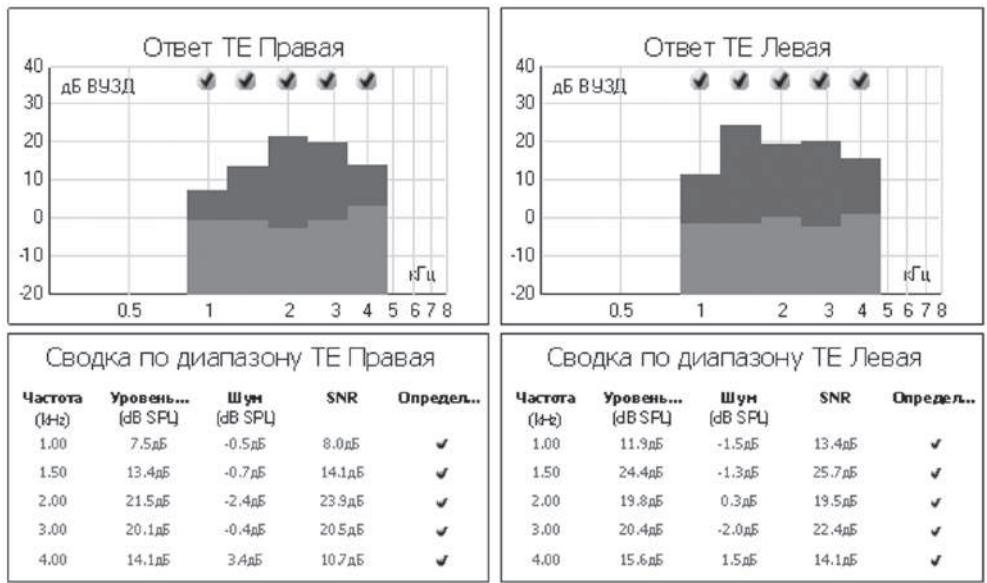


Рис. 9. Результаты регистрации ЗВОАЭ пациента М., 7 лет, с OTOF-обусловленной ANSD
Fig. 9. Results of TEOAE in-patient M., 7 years old, with OTOF-induced ANSD

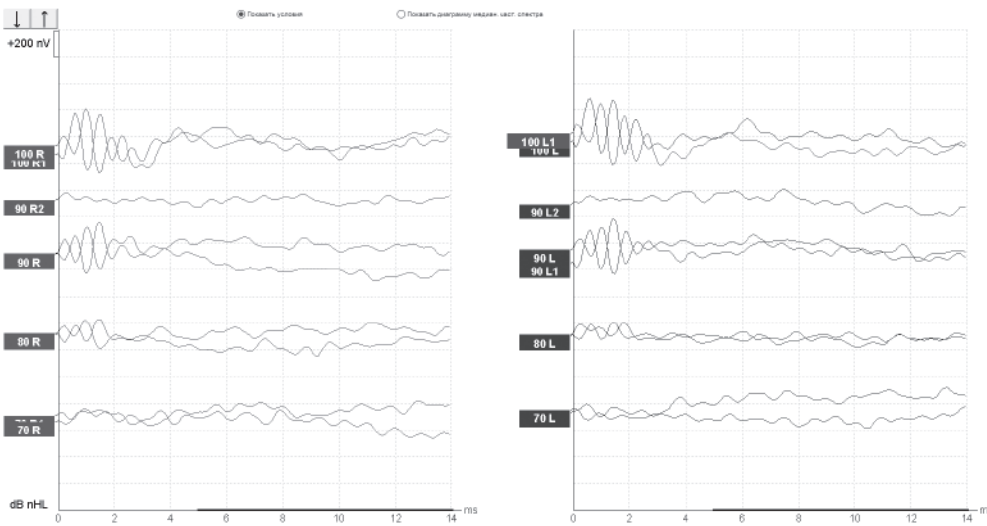


Рис. 10. Результаты регистрации КСВП сигналом Click пациента М., 7 лет, с OTOF-обусловленной ANSD
Fig. 10. The results of registration of ABR by the Click signal of patient M., 7 years old, with OTOF-induced ANSD

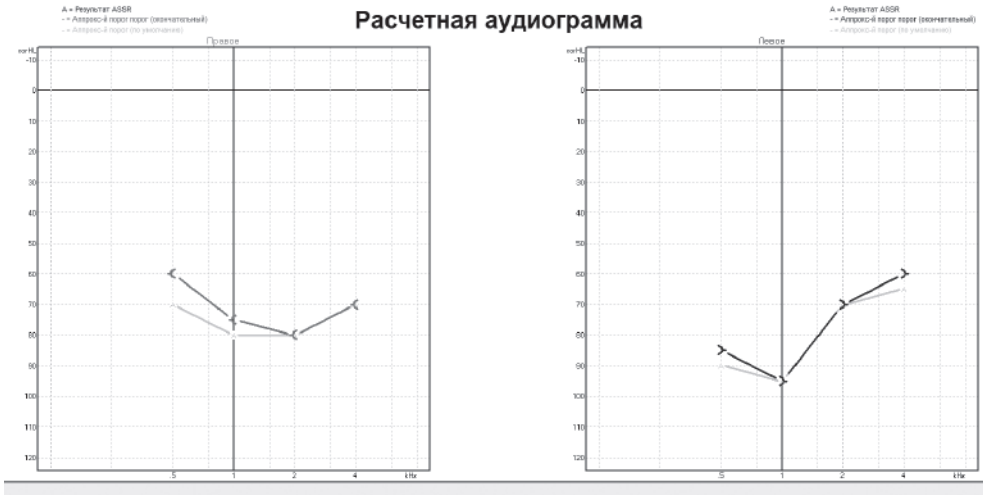


Рис. 11. Результаты регистрации ASSR-теста пациента М., 7 лет, с OTOF-обусловленной ANSD
Fig. 11. ASSR test results of patient M., 7 years old, with OTOF-induced ANSD

По результатам сурдопедагогического обследования у ребенка выявлено нарушение слуха средней степени тяжести и системное недоразвитие речи. Условно-рефлекторная двигательная реакция (УРДР) на звуки у ребенка не сформирована. Проверка слуха проводилась на голое ухо путем выработки УРДР на различные звуковые стимулы. Получены положительные ответы на неречевые звучания (интенсивность около 50 дБ) на расстоянии до 3–4 метров и на речевые звуки (интенсивность около 40–50 дБ) до 1 метра. С заданием по узнаванию слов различной слоговой структуры не справился. При сравнении двух слов опирался на длительность слова и видимую артикуляцию.

По результатам обследований на основании клинической картины и полученных электрофизиологических данных всем трем пациентам установлен диагноз «заболевания спектра аудиторных нейропатий». Следует отметить, что полученные нами расхождения результатов субъективных и объективных исследований расширили представление о данном заболевании, что должно учитываться врачами-сурдологами в клинической практике.

После установки диагноза на основании аудиологической картины, а также поиска возможной причины развития заболевания пациентам выполнено секвенирование генной панели из 208 генов, которые могут быть ассоциированы с диагнозом «аудиторная нейропатия» или «глухота», составленной на основании Human Phenotype Ontology (HPO) и Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)) [16]. Медико-генетическое тестирование, выполненное в геномном центре НИИ трансляционной медицины ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, выявило два варианта нуклеотидной последовательности гена OTOF [17]. Первый патогенный вариант нуклеотидной последовательности с.4747C>T описан ранее в литературе у одного ребенка с несиндромальной ANSD, проживающего в Китае [18]. Второй вариант нуклеотидной последовательности с.3021G>C ранее не описан в российской и

зарубежной литературе. Мутации в гене OTOF в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с ANSD.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Характерными для ANSD аудиологическими признаками являются:

- 1) регистрация ОАЭ, которая может иметь тенденцию к ее угасанию или иметь сомнительный результат регистрации;
- 2) отсутствие регистрации акустических рефлексов у пациентов вне зависимости от порогов слуха, а также с субъективно хорошими порогами слуха на тональной аудиометрии или при сурдопедагогическом тестировании;
- 3) несоответствие данных КСВП данным ASSR-теста и тональной пороговой аудиометрии, а также в некоторых случаях – флюктуация порогов слуха, в связи с чем необходимо тщательно изучать предшествующие результаты электрофизиологических методов диагностики;
- 4) регистрация МПУ при записи КСВП на стимул Click различной интенсивности; в представленных клинических случаях МПУ регистрировался при 80 и более дБ [19–22].

У наших пациентов с мутациями гена OTOF в компаунд-гетерозиготном состоянии, несмотря на возраст, когда впервые установлен диагноз (16, 14, 7 лет соответственно), продолжает регистрироваться ЗВОАЭ. У пациента Б., 14 лет, несмотря на зарегистрированный хороший ответ от наружных волосковых клеток на ЗВОАЭ, на КСВП сигналом Click микрофонный потенциал улитки регистрировался сомнительно, что следует учитывать специалистам при проведении диагностики слуха у пациентов с ANSD.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье представлены подробные данные и анализ клинико-аудиологической картины членов одной семьи, имеющих верифицированный диагноз ANSD, а также новый вариант нуклеотидной последовательности с.3021G>C гена OTOF, вызывающий ANSD. Подробно описаны аудиологические особенности трех клинических случаев диагностики ANSD, в том числе случай с ранее не представленным в литературе генотипом [с.3021G>C]+[с.4747C>T] гена OTOF, вызывающим у пациента ANSD. Клинико-аудиологическая картина описанных пациентов с ANSD наглядно демонстрирует вариацию течения и диагностики данного заболевания, что указывает на необходимость проведения более тщательного обследования врачом – сурдологом-оториноларингологом пациента с подозрением на ANSD. Таким образом, собранные и представленные нами клинико-аудиологические данные о пациентах с ANSD, обусловленными мутациями в гене OTOF, дают новые представления о данной патологии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Foerst A., Beutner D., Lang-Roth R. Prevalence of auditory neuropathy/synaptopathy in a population of children with profound hearing loss. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2006;70:1415–1422. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2006.02.010>
2. Vignesh S.S., Jaya V., Muraleedharan A. Prevalence and audiological characteristics of auditory neuropathy spectrum disorder in pediatric population: a retrospective study. *Indian Journal Otorhinolaryngology and Head Neck & Surgery*. 2016;68:196–201. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12070-014-0759-6>

3. Penido R.C., Isaac M.L. Prevalence of auditory neuropathy spectrum disorder in an auditory health care service. *Brazilian Journal Otorhinolaryngology*. 2013;79:429–433. Available at: <https://doi.org/10.5935/1808-8694.20130077>
4. Daikhes N., Machalov A., Sapozhnikov Ya. *Hearing screening in children of the first year of life*. Moscow: GEOTAR-Media, 2022. p. 64. (in Russian)
5. Tavartkiladze G., Yunusov A., Machalov A., Boboshko M., Markova T., Sapozhnikov Ya., Saveleva E., Toropchina L., Karneeva O., Kuznecov A., Tsygankova E. Sensorineural hearing loss in children: Clinical guidelines. *Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation*. 2021. 52 p. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/22_2 (25 April 2023). (in Russian)
6. Tavartkiladze G., Machalov A., Nikitin M., Boboshko M., Sapozhnikov Y., Karneeva O., Kuznecov A., Abdulkherimov H., Kovlen D., Abusev G., Tsygankova E., Klimancev S. Sensorineural hearing loss in adults. Clinical Recommendations. *Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation*. 2021. 37 p. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/518_2 (in Russian)
7. Machalov A., Sapozhnikov Ya., Kreisman M., Balakina A. The results of hearing impairment diagnostics in schoolchildren of 1–11 forms. *Science & Innovations in Medicine*. 2020;5(1):53–57. Available at: <https://doi.org/10.35693/2500-1388-2020-5-1-53-57>. (in Russian)
8. Machalov A. System of comprehensive hearing-speech rehabilitation. *Extended abstract of Doctor's thesis*. Moscow, 2022; 202 p. (in Russian)
9. Daikhes N., Machalov A., Kuznetsov A., Balakina A., Sapozhnikov Ya., Tarasova N., Terekhina L., Karpov V., Nayandina E., Bazanova M. Registry of Persons with High Degree Hearing Impairment and Deafness in the Russian Federation. *Otolaryngology. Eastern Europe*. 2021;11(3):348–355. Available at: <https://doi.org/10.34883/PL2021.11.3.023> (in Russian)
10. Boboshko M., Savenko I., Savenko E. *Practical audiology*. St. Petersburg: Dialogue, 2021, p. 420. (in Russian)
11. Chiu Y.H., Wu C.C., Lu Y.C. Mutations in the *OTOF* gene in Taiwanese patients with auditory neuropathy. *Audiology and Neurotology*. 2010;15(6):364–374. Available at: <https://doi.org/10.1159/000293992>
12. Matsunaga T., Mutai H., Kunishima S. A prevalent founder mutation and genotype-phenotype correlations of *OTOF* in Japanese patients with auditory neuropathy. *Clinical Genetics*. 2012;82(5):425–432. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2012.01897.x>
13. Jin Y.J., Park J., Kim A.R., Rah Y.C. Identification of a novel splice site variant of *OTOF* in the Korean nonsyndromic hearing loss population with low prevalence of the *OTOF* mutations. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2014;78(7):1030–1035. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.03.033>
14. Romanos J., Kimura L., Fávoro M.L. Novel *OTOF* mutations in Brazilian patients with auditory neuropathy. *Journal of Human Genetics*. 2009;54(7):382–385. Available at: <https://doi.org/10.1038/jhg.2009.45>
15. Rodríguez-Ballesteros M., Reynoso R., Olarte M. A multicenter study on the prevalence and spectrum of mutations in the otoferlin gene (*OTOF*) in subjects with nonsyndromic hearing impairment and auditory neuropathy. *Human Mutation*. 2008;29(6):823–831. Available at: <https://doi.org/10.1002/humu.20708>
16. Rebrikov D., Korostin D., Shubina E. *NGS: high-throughput sequencing*. Moscow: BINOMIAL. Knowledge Lab, 2014, p. 232. (in Russian)
17. Ryzhkova O., Kardymon O., Prokhorchuk E. A guide to increasing mass by mass of human DNA, mass production mass sequencing (MPS). *Medical genetics*. 2019;18(2):3–23. Available at: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23> (in Russian)
18. Zhang Q.J., Han B., Lan L. High frequency of *OTOF* mutations in Chinese infants with congenital auditory neuropathy spectrum disorder. *Clinical Genetics*. 2016;90(3):238–246. Available at: <https://doi.org/10.1111/cge.12744>
19. Daiches N., Machalov A., Kuznetsov A., Khristenko N. *Acoustic impedansometry. Textbook*. Moscow: GEOTAR-Media, 2022;96. (in Russian)
20. Machalov A. *Functional state of the middle and inner ear in patients with sensorineural hearing loss after cochlear implantation* (PhD Thesis). I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. M., 2015. P. 239. On the rights of manuscript (sechenov.ru). (in Russian)
21. Machalov A. Functional state of the middle and inner ear in patients with sensorineural hearing loss after cochlear implantation. *Extended abstract of candidate's thesis*. Moscow, 2015; 23 p. (in Russian)
22. Machalov A., Starokha A., Litvak M. On the assessment of the middle and inner ear in patients with sensorineural hearing loss after cochlear implantation. Topical issues of otorhinolaryngology. *Materials of the interregional scientific-practical conference of otorhinolaryngologists of Siberia and the Far East with international participation*. Blagoveshchensk, 2012;18–21. (in Russian)