

Роль социально-демографической структуры сообществ глухих людей в распространенности наследуемых форм потери слуха

О.А. Посух^{1,2}, М.С. Бады-Хоо^{1,3}, М.В. Зыцарь^{1,2}, В.Ю. Михальская^{1,2}, С.А. Лашин^{1,2}, Н.А. Барашков^{4,5}, Г.П. Романов^{4,5}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Тыва «Перинатальный центр Республики Тыва», Кызыл, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск, Россия

⁵ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия

Потеря слуха, обусловленная как средовыми, так и генетическими причинами, в той или иной степени затрагивает более чем 10 % населения мира, приводит к инвалидности и существенно снижает качество жизни глухих людей. В среднем 1 из 1 000 новорожденных рождается глухим, и в 50–60 % случаев патология имеет генетическую причину. Несиндромальная наследственная потеря слуха – моногенное заболевание с уникально высокой генетической гетерогенностью. Частота форм «генетической глухоты» варьирует в разных регионах мира и может определяться, как и для многих других моногенных заболеваний, этническим составом населения, изоляцией, эффектами основателя и «бутылочного горлышка», долей близкородственных браков, возможным селективным преимуществом гетерозигот. Предполагается, что в распространенности наиболее частой генетической формы потери слуха, обусловленной мутациями гена *GJB2* (*Cx26*), важную роль играли и определенные социальные факторы: долговременная традиция заключения ассортативных браков между глухими людьми в сочетании с ростом их социальной адаптации и биологической приспособленности (*genetic fitness*). Тартом для этих событий явился «прорыв» глубокой социальной изоляции глухих людей, произошедший около 300 лет назад, когда в Европе (а позднее и в США) возникли школы для глухих с обучением жестовому языку как единому средству коммуникации (лингвистическая гомогамия). Компьютерное моделирование и сравнительное ретроспективное исследование показали, что в США за 200-летний период эти социальные процессы могли привести к удвоению частоты глухоты, обусловленной мутациями гена *GJB2*. Сведения о социально-демографической структуре сообществ глухих людей в прошлом крайне ограничены практически полным отсутствием соответствующих архивных данных. Тем не менее изучение социально-демографических и медико-генетических характеристик современных сообществ глухих людей имеет важное значение как для прогнозирования распространенности различных форм наследственной глухоты, так и понимания роли социальных факторов в эволюционных процессах, происходящих в популяциях человека.

Ключевые слова: наследственная глухота; социальные процессы; ассортативные браки; мутации гена *GJB2* (*Cx26*); имитационное (agent-based) моделирование.

Impact of socio-demographic structure of the deaf people communities in prevalence of hereditary hearing loss

O.L. Posukh^{1,2}, M.S. Bady-Khoo^{1,3}, M.V. Zytzar^{1,2}, V.Yu. Mikhalskaia^{1,2}, S.A. Lashin^{1,2}, N.A. Barashkov^{4,5}, G.P. Romanov^{4,5}

¹ Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

³ Perinatal Center of the Tyva Republic, Kyzyl, Russia

⁴ Yakut Scientific Center of Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia

⁵ M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

Hearing loss caused by environmental or genetic factors concerns more than 10 % of the world population. It leads to disability and considerably reduces the life quality of deaf people. On average, 1 in 1,000 newborns are born deaf, and 50-60 % of cases are due to genetic causes. Nonsyndromic hereditary deafness is a monogenic disease with uniquely high genetic heterogeneity. The prevalence of some forms of genetic deafness varies in different populations and could be determined, as for many other genetic diseases, by the ethnic composition of a population, isolation, founder and «bottleneck» effects, the proportion of consanguineous marriages, and probable heterozygote advantage. It is assumed that high prevalence of hearing loss due to mutations in the *GJB2* (*Cx26*) gene was also influenced by some social factors: a long-standing tradition of assortative marriages between deaf people, combined with growth of their social adaptation and genetic fitness. The start for these events was the breakdown of the deep social isolation of deaf people, which occurred about 300 years ago in Europe, and later in the US, when special schools for the deaf with learning sign language as a common tool for communication were established (linguistic homogamy). Computer simulations and comparative retrospective study showed that over the past 200 years these social processes can have doubled the frequency of deafness in the US caused by

REVIEW

Received 13.10.2015 г.

Accepted for publication 17.12.2015 г.

© AUTHORS, 2016

the *GJB2* gene mutations. Information about the socio-demographic structure of deaf communities in the past is extremely limited by an almost complete lack of relevant archival data. Nevertheless, studies of socio-demographic and medical-genetic characteristics of deaf people's contemporary communities are important for predicting the prevalence of inherited forms of deafness, as well as for understanding the impact of social factors on the evolutionary processes occurring in human populations.

Key words: hereditary deafness; social processes; assortative marriages, the *GJB2* gene mutations; agent-based modeling.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Посух О.Л., Бадь-Хоо М.С., Зыцарь М.В., Михальская В.Ю., Лашин С.А., Барашков Н.А., Романов Г.П. Роль социально-демографической структуры сообществ глухих людей в распространенности наследуемых форм потери слуха. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2016;20(1):7-15. DOI 10.18699/VJ16/098

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Posukh O.L., Bady-Khoo M.S., Zytsar M.V., Mikhalskaia V.Yu., Lashin S.A., Barashkov N.A., Romanov G.P. Impact of socio-demographic structure of the deaf people communities in prevalence of hereditary hearing loss. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2016;20(1):7-15. DOI 10.18699/VJ16/098

Потеря слуха, обусловленная средовыми или генетическими причинами, затрагивает значительную часть населения, приводит к инвалидности и существенно снижает качество жизни больных. Частота «генетической» глухоты составляет не менее 1 : 1 500–2 000 новорожденных (Marazita et al., 1993; Morton, Nance, 2006) и превышает частоты моногенных заболеваний, включенных в программы массового неонатального скрининга (фенилкетонурия ~ 1 : 10 000, врожденный гипотиреоз ~ 1 : 4 000–5 000, галактоземия ~ 1 : 15 000–20 000, муковисцидоз ~ 1 : 3 000–6 000, адреногенитальный синдром ~ 1 : 5 000–15 000), что, безусловно, делает эту патологию социально значимой проблемой.

Основными направлениями в исследованиях генетических форм потери слуха являются: 1) изучение разнообразия генетического контроля нарушений слуховой функции; 2) изучение распространенности наследуемых форм потери слуха в различных регионах мира и 3) выявление факторов, определяющих «накопление» тех или иных генетических форм патологии слуха.

Разнообразие генетического контроля и распространенность наследуемых форм потери слуха в различных регионах мира

Наследственная потеря слуха характеризуется клиническим разнообразием и уникальной генетической гетерогенностью. Известно не менее 300–400 синдромов, одним из клинических признаков которых является снижение/потеря слуха (Toriello, Smith, 2013), но преобладающей формой (~ 70 %) является несиндромальная (изолированная) нейросенсорная тугоухость/глухота, которая в 75–80 % случаев имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, в 15–20 % – аутосомно-доминантный и в 3–5 % случаев она либо сцеплена с X-хромосомой, либо обусловлена мутациями мтДНК (Morton, Nance, 2006). К настоящему времени в ассоциации с несиндромальной потерей слуха известно около 140 генетических локусов и идентифицировано несколько десятков генов, кодирующих разнообразные по структуре и функциям

белки (белки ионного транспорта, внеклеточного матрикса и цитоскелета, различные структурные белки, а также компоненты клеточных мембран, адгезивные белки, транскрипционные факторы и другие белки с неизвестными пока функциями) (Van Camp, Smith, 2015). Кроме того, в митохондриальном геноме выявлены мутации мтДНК, ассоциированные с нарушениями слуха, которые возникают в основном в генах, контролирующих белок-синтезирующий аппарат митохондрий – тРНК и рРНК (MITOMAP: <http://www.mitomap.org>). Данные о картировании локусов и идентификации генов, ответственных за потерю слуха, аккумулируются на Web-ресурсе Hereditary Hearing loss Homepage (<http://hereditaryhearingloss.org>), который в настоящее время является наиболее полной мировой базой данных о генетическом контроле нарушений слуха (Van Camp, Smith, 2015).

Несмотря на широкое разнообразие генетического контроля нарушений слуховой функции, известно, что наибольший патогенетический вклад в развитие изолированной потери слуха во многих популяциях мира имеет ген *GJB2* (13q11-q12, MIM #121011). Так, например, в большинстве европейских стран мутации гена *GJB2* являются причиной потери слуха у ~ 30–50 % (Morton, Nance, 2006), а в азиатских популяциях – у ~ 5–20 % больных (Park et al., 2000; Liu et al., 2002; Ohtsuka et al., 2003; RamShankar et al., 2003; Wattanasirichaigoon et al., 2004; Dai et al., 2009; Tekin et al., 2010). Ген *GJB2* кодирует коннексин 26 (Cx26), белок щелевых контактов (gap junction protein), экспрессия которого была показана в тканях внутреннего уха, коже и других тканях. Молекулы коннексина 26 формируют межклеточные каналы, по которым в тканях внутреннего уха происходит ионный обмен, необходимый для нормального процесса звуковосприятия. Мутации в гене *GJB2* приводят к нарушению структуры и функции коннексина 26 и в конечном итоге к нарушению процесса звуковосприятия и необратимой потере слуха. В настоящее время известно более 300 мутаций, полиморфных вариантов и неклассифицированных пока вариаций последовательности гена *GJB2* (Stenson

et al., 2014; Van Camp, Smith, 2015). Выявлена этническая и территориальная специфичность мутационного спектра и распространенности отдельных мутаций гена *GJB2* в различных популяциях мира. Идентифицировано несколько «главных», мажорных, рецессивных мутаций этого гена, преобладающих в той или иной популяции. Так, например, мутация с.35delG широко распространена в Европе (Gasparini et al., 2000; Rabionet et al., 2000); мутация с.235delC – в ряде азиатских стран (Park et al., 2000; Liu et al., 2002; Ohtsuka et al., 2003; Dai et al., 2009); с.167delT характерна для евреев ашкенази (Morell et al., 1998; Lerer et al., 2000); p.Arg143Trp – для некоторых популяций Западной Африки (Brobby et al., 1998; Hamelmann et al., 2001); p.Val37Ile имеет большую распространенность в Юго-Восточной Азии (Wattanasirichaigoon et al., 2004); p.Trp24* – в Индии (RamShankar et al., 2003); с.-23+1G>A – у якутов (Barashkov et al., 2011; Пшенникова и др., 2015), а мутация p.Trp172Cys с высокой частотой выявляется у тувинцев (Бады-Хоо и др., 2014а).

В связи с тем что мутации гена *GJB2* являются наиболее важной причиной наследуемых форм потери слуха, во многих странах разработана и успешно применяется молекулярная диагностика случаев тугоухости/глухоты, основанная на поиске у пациентов мутаций этого гена.

В генетико-эпидемиологических исследованиях, проводимых в России, были выявлены этнические и региональные отличия распространенности наследуемых случаев потери слуха (Пузырев и др., 1999; Зинченко и др., 2003, 2007, 2009а, б, 2012а, б; Тарская и др., 2004; Шокарев и др., 2005; Бады-Хоо и др., 2014б; Пшенникова и др., 2015).

Молекулярная диагностика случаев потери слуха в России до недавнего времени ограничивалась скринингом только мутации с.35delG (ген *GJB2*) (Маркова и др., 2002, 2008; Некрасова и др., 2002; Хидиятова и др., 2002; Зинченко и др., 2003; Шокарев и др., 2005; Журавский и др., 2009; Шаронова и др., 2009), которая является основной причиной потери слуха в европейских странах. Такой подход с учетом этнической и географической специфичности мутационного спектра *GJB2* вряд ли может быть адекватной диагностической методологией в применении ко всему многонациональному населению России. В последние годы в связи с внедрением в молекулярную диагностику метода ДНК-секвенирования стало возможным выявление более широкого мутационного спектра гена *GJB2*, и для ряда российских популяций было показано, что доля пациентов с потерей слуха, обусловленной мутациями гена *GJB2* (варьирует в зависимости от региона исследования), может достигать 40–50 % (Posukh et al., 2005; Осетрова и др., 2010; Божкова и др., 2011; Близнач и др., 2012; Бады-Хоо и др., 2014а; Пшенникова и др., 2015).

Мутации в гене *SLC26A4* (*pendrin*, 7q22-q31, MIM 605646), вероятно, являются второй по значимости генетической причиной потери слуха по крайней мере в азиатских популяциях, в которых до 10 % всех генетических случаев глухоты обусловлено мутациями этого гена (Park et al., 2003; Tsukamoto et al., 2003; Lee et al., 2008; Du et al., 2013).

Имеется существенно меньше информации о распространенности генетических форм потери слуха,

определяемых мутациями других генов. Последовательное секвенирование по Сэнгеру всего множества генов, контролирующих нарушения слуха, пока неосуществимо на практике, и только в немногих лабораториях можно провести молекулярную диагностику нескольких других, кроме *GJB2*, ассоциированных с потерей слуха генов (*SLC26A4*, *MYO15*, *TMCI*, *CDH23* и *OTOF*). Во многих случаях этиология наследуемой глухоты и после тестирования наиболее значимых «генов глухоты» остается неясной. Тем не менее в последнее время для решения этой проблемы («много генов – один фенотип») применяются новейшие технологии секвенирования ДНК, включая экзомное секвенирование (Brownstein et al., 2011; Diaz-Horta et al., 2012; Sirmaci et al., 2012 и др.). Таким образом, со временем следует ожидать новых сведений о генах, ассоциированных с потерей слуха, и особенностях распространенности специфичных форм «генетической глухоты» в различных регионах мира.

Для некоторых форм наследственной потери слуха уже установлено, что, как и для многих других моногенных заболеваний, их «накопление» в той или иной популяции определяется такими факторами, как этнический состав населения, изоляция, доля близкородственных браков, эффекты основателя и «бутылочного горлышка» (Groce, 1985; Scott et al., 1995; Winata et al., 1995; Van Laer et al., 2001; RamShankar et al., 2003; Ben Arab et al., 2004; Lezirovitz et al., 2008; Sirmaci et al., 2009; Barashkov et al., 2011 и др.).

Но для случаев глухоты, обусловленной мутациями гена *GJB2*, была предложена гипотеза о том, что на широкую распространенность этой наследственной патологии, в отличие от большинства моногенных заболеваний, могли повлиять и определенные социальные факторы: существующая в ряде регионов мира долговременная традиция заключения ассортативных браков между глухими людьми (выбор брачного партнера по патологическому фенотипу) в сочетании с ростом их социальной адаптации и биологической приспособленности (*genetic fitness*) (Nance et al., 2000; Nance, 2003; Nance, Kearsey, 2004).

Социальные факторы в распространенности «генетической глухоты»

В прошлом потеря слуха, нарушая возможность восприятия предупреждающей и тревожной информации, ориентации и социальной коммуникации, резко снижала биологическую приспособленность глухого человека, и доля случаев с генетически детерминированной потерей слуха была сравнительно невелика.

В настоящее время в ряде стран Европы и США наблюдается отчетливая тенденция к неуклонному росту «генетической глухоты», обусловленной мутациями в гене *GJB2* (Cx26) (Morton, Nance, 2006). Компьютерное имитационное моделирование показало, что в США число индивидуумов с глухотой, обусловленной рецессивными мутациями этого гена, могло бы увеличиться в два раза за 200 лет при росте доли ассортативных браков между глухими от 0 до 0,9 и возрастании их биологической приспособленности от 0 до 1 (Nance, Kearsey, 2004). Предполагается, что толчком для этих процессов послужило создание школ для глухих около 300 лет назад в ряде европейских стран (и несколько позднее – в США)

(Bender, 1981) и последующее активное развитие на их базе жестового языка – универсального способа коммуникации между глухими людьми (Nance, Kearsy, 2004).

Для справки. Жестовый язык (язык жестов) – самостоятельный, естественно возникший или искусственно созданный язык, состоящий из комбинации жестов, каждый из которых производится руками в сочетании с мимикой, формой или движением рта и губ, а также в сочетании с положением корпуса тела. Жестовый язык не является единым для всех глухих людей: в мире зафиксирован по меньшей мере 121 жестовый язык глухих (Ethnologue..., 2015). Первые учебно-воспитательные центры для детей с нарушениями слуха были созданы во Франции (в 1760 г.) и в Германии (в 1778 г.). Основой языков обучения стали естественные жестовые языки, развивавшиеся в национальных сообществах глухих людей. На их базе были созданы жестовые интерпретации французского и немецкого языков, которые были дополнены специальными «методическими» жестами (для обозначения предлогов, грамматического рода и т.п.). В дальнейшем французский и немецкий жестовые языки легли в основу многих других национальных жестовых языков. Например, в США основой для американского жестового языка («Амслен» – от American Sign Language, ASL) была французская школа. Надо заметить, что в настоящее время национальные жестовые языки обладают собственной структурой и историей и практически не зависят от соответствующих звучащих языков. В России первая сурдопедагогическая школа открылась в 1806 г. в г. Павловске и, как и в США, работала по французской методике. Позднее, в 1860 г., сурдопедагогическая школа, использующая немецкую методику, открылась в Москве. Современный русский (или российский) жестовый язык был сформирован на методической базе этих двух школ и в республиках бывшего СССР централизованно распространялся через создание школ и учреждений для глухих. Видимо, с этим связан феномен преобладания единого жестового языка на территории бывшего Советского Союза (Прозорова, 2007).

Сообщества глухих людей – «Deaf Culture»

Единое лингвистическое пространство (жестовый язык) способствовало улучшению условий жизни и консолидации глухих людей. В странах Европы и США это привело к формированию особых микросоциумов, «Deaf Culture» («Культура глухих», «Глухой мир»), со своим собственным, жестовым, языком, своеобразными традициями и культурой (Padden, Humphries, 1988; Andersson, 1991; Arnos et al., 1991; Christiansen, 1991; Ruben, 1991; Prezioso, 1995; Stern et al., 2002 и др.). В этих сообществах отсутствие слуха рассматривается в социокультурном аспекте, а не как отклонение от нормы. Самоопределение глухих людей, относящих себя к «Deaf Culture», выражается, в частности, в написании слова «deaf» (глухой) с прописной буквы – «Deaf» (Arnos et al., 1991). Важными социально-демографическими характеристиками этих микросоциумов являются высокая ассортативность браков между глухими партнерами, основанная на лингвистической гомогамии (использовании жестового языка), и, как показано в некоторых исследованиях, позитивное

отношение глухих супругов к рождению глухих детей (Middleton et al., 1998, 2001; Stern et al., 2002).

Так, в Великобритании было проведено анкетирование глухих людей, принадлежащих к «Deaf Culture». Анкета содержала ряд вопросов, позволяющих выяснить отношение глухих людей к генетическому тестированию, пренатальной диагностике и их предпочтения в отношении состояния слуха у их будущих детей (Middleton et al., 1998). Оказалось, что 55 % опрошенных негативно относятся к генетическому тестированию и считают, что оно может принести скорее вред, чем пользу; 46 % считают, что результаты генетического тестирования могут дискриминировать глухих людей. Пренатальные ДНК-тесты для диагностики слуха будущего ребенка отказались бы пройти 60 % респондентов, 16 % затруднились с ответом, 8 % вообще не ответили на этот вопрос и только 16 % опрошенных согласились бы пройти такое тестирование. В вопросе о предпочтениях состояния слуха у их ребенка 15 % респондентов ответили в пользу рождения глухого ребенка, 74 % затруднились с ответом о своих предпочтениях по этому вопросу, 5 % не захотели ответить на этот вопрос и только 6 % хотели бы ребенка с нормальным слухом. В более позднем исследовании (Middleton et al., 2001) среди трех категорий респондентов: (1) глухие, (2) плохо слышащие или поздно оглохшие и (3) нормально слышащие люди, которые уже имели глухого ребенка или являлись детьми глухих родителей, был проведен опрос для выяснения их отношения к пренатальной ДНК-диагностике и прерыванию беременности в зависимости от состояния слуха будущего ребенка (Middleton et al., 2001). Оказалось, что 21, 39 и 49 % из категорий (1), (2) и (3), соответственно, хотели бы пройти пренатальный генетический тест. Только 6 % глухих людей из категории (1), 11 % – из категории (2) и 16 % – из категории (3) выразили намерение прервать беременность, если будущий ребенок будет глухим. Среди глухих респондентов 2 % ответили, что они предпочитают иметь глухого ребенка и прервали бы беременность при выявлении у их будущего ребенка нормального слуха (Middleton et al., 2001).

В России существует общественная организация инвалидов (Всероссийское общество глухих, ВОГ (<http://www.voginfo.ru/>), которая была создана в РСФСР (СССР) в 1926 г. В настоящее время ВОГ насчитывает в своих рядах около 90 000 человек с нарушениями слуха, включает в себя 79 региональных и более 800 местных отделений на всей территории Российской Федерации. Главными задачами ВОГ являются защита прав и интересов людей с нарушениями слуха, их социальная реабилитация и интеграция в современное общество, обеспечение равных с другими гражданами возможностей.

Насколько нам известно, исследования, направленные на получение комплексных социо-демографических характеристик сообществ глухих людей и выяснение роли локальных и региональных отделений ВОГ в консолидации людей с потерей слуха, в России не проводились.

Ассортативные браки и уровень брачности глухих людей

Вероятно, благодаря улучшающейся социальной адаптации и консолидации глухих людей, владеющих жестовым

языком, во многих регионах Европы и США наблюдается отчетливая тенденция к увеличению доли ассортативных браков между глухими (Schein, Delk, 1974; Rose, 1975; Arnos et al., 2008; Blanton et al., 2010).

Одним из относительно немногочисленных комплексных исследований социо-демографических характеристик сообществ глухих людей в Европе является работа Carlsson с коллегами (2004), в которой был проведен сравнительный анализ двух наиболее крупных сообществ глухих людей Швеции, проживающих в округах Narke и Varmland (Carlsson et al., 2004/2005). Эти округа, сходные по основным демографическим характеристикам (общей численности, числу взрослых людей), отличаются по уровню «развития» сообщества глухих людей. В округе Narke в местной ассоциации глухих людей зарегистрировано 450 человек, из них 82 % сосредоточены в крупном городе Örebro. В округе Varmland в ассоциацию глухих людей входит около 100 человек и только 33 % живет в городе Karlstad, тогда как остальные рассредоточены по всему округу. В округе Narke для глухих детей доступны как дошкольное обучение, так и высшее образование, здесь отмечается самое большое в Швеции число глухих студентов, обучающихся в университете. В округе Varmland условия обучения глухих детей ограничены дошкольным образованием. Таким образом, в округе Narke имеется хорошо развитая социальная инфраструктура для глухих людей, уровень консолидации которых существенно выше, чем в округе Varmland. При практически равных уровнях брачности (37,1 % глухих людей состояло в браке в Narke и 35,1 % – в Varmland) были выявлены контрастные уровни брачной ассортативности: в округе Narke 99 % глухих людей имели глухого брачного партнера, а в округе Varmland зафиксировано только 10 % таких браков (Carlsson et al., 2004/2005).

В работе Blanton с коллегами (2010), в которой анализировались данные о выпускниках старейшего в США крупного образовательного учреждения для глухих (Gallaudet University, Галлодетский университет), сообщается о высоком уровне брачности глухих людей (0,88), сходном с таковым у их нормально слышащих братьев/сестер (0,89), а доля браков между глухими людьми (ассортативные браки) составила 79 % (Blanton et al., 2010). Национальная перепись глухих, проведенная в США в 1970 г. (The 1970 National Census of the Deaf Population), зафиксировала 80–90 %-й уровень брачной ассортативности глухих людей, соответствующий данным из других источников (Rapin, 1978; Schein, 1978). Таким образом, наблюдается определенный рост этого показателя по сравнению с аналогичными данными (75 %), полученными в начале XIX в. (Schein, Delk, 1974; Rose, 1975).

Существенно более низкий уровень брачной ассортативности между глухими людьми был выявлен в немногочисленных исследованиях, проведенных в других регионах мира (Chaabani et al., 1995; Tekin, Arici, 2007, Tekin et al., 2010). Так, в Тунисе частота ассортативных браков между глухими составляет около 10–30 % (Chaabani et al., 1995), в Турции – 46,8 % (Tekin, Arici, 2007), в Монголии – 37,5 % (Tekin et al., 2010).

Частота «генетической глухоты», обусловленной мутациями гена *GJB2* (Cx26), коррелирующая с уровнем

брачной ассортативности глухих людей в Европе и США, может достигать 40–50 % (Nance, 2003; Morton, Nance, 2006). Вклад мутаций гена *GJB2* в этиологию потери слуха в ряде азиатских регионов гораздо ниже. Например, у монголов – не более 5 %, что, как предполагает Tekin с коллегами (2010), определяется более низким уровнем консолидации и брачной ассортативности глухих людей в Монголии (37,5 %), где изучение жестового языка началось сравнительно недавно (Tekin et al., 2010). Действительно, первая школа для глухих детей открылась в Улан-Баторе в начале XX в., но жестовый язык оставался примитивным вплоть до 1995 г., когда волонтеры Американского корпуса мира (The American Peace Corps) разработали структурированный жестовый язык, адаптированный к монгольскому языку (Tekin et al., 2010). Косвенные свидетельства отсутствия традиции заключения браков между глухими в Китае были получены при проведении сегрегационного анализа в семьях с глухотой из Шанхая: только в 8 из 260 родительских пар обследованных глухих пробандов оба родителя были глухими (Hu et al., 1987).

Репродукция глухих людей

Параметры репродукции являются важной мерой для оценки биологической приспособленности (genetic fitness) как популяции в целом, так и групп индивидуумов с генетическими заболеваниями. В ряде работ были предприняты попытки сравнить параметры репродукции глухих людей (среднее число детей) с таковыми в общей популяции или же с их здоровыми братьями/сестрами (Schein, Delk, 1974; Hu et al., 1987; Liu et al., 1994; Carlsson et al., 2004/2005; Blanton et al., 2010; Tekin et al., 2010). В исследовании Blanton с коллегами (2010) было показано, что среднее число детей у выпускников Галлодетского университета, состоящих в браке, было значительно меньше по сравнению с таким же показателем у их здоровых братьев/сестер (2,06 и 2,26 соответственно). Но при рассмотрении типов браков глухих людей выяснилось, что в ассортативных браках между глухими среднее число детей было выше (2,11), чем в браках между глухим и нормально слышащим партнером (1,85). Тем не менее общая биологическая приспособленность (genetic fitness) глухих вне зависимости от их брачного статуса и с учетом бездетных индивидуумов оказалась сниженной (0,88) (Blanton et al., 2010). В работе Schein, Delk (1974), основанной на данных переписи глухих в США (1970 г.), биологическая приспособленность женщин варьировала от 0,31 до 0,77 (в зависимости от возрастной группы) в сравнении с общей популяцией США (Schein, Delk, 1974). Анализ параметров репродукции у глухих людей в двух округах Швеции выявил существенно более низкое среднее число детей на женщину (1,16 – в округе Varmland и 1,33 – в округе Narke) по сравнению с общепопуляционными данными для обоих округов (1,63–1,65), причем различия между округами, вероятно, были обусловлены значимым преобладанием бездетных глухих женщин в округе Varmland по сравнению с Narke (47,3 и 38,5 % соответственно) при популяционной доле бездетных женщин в Varmland – 18,8 % и в Narke – 19,7 % (Carlsson et al., 2004/2005). Значительное снижение биологической приспособленности глухих по сравнению с их здоровыми

братьями/сестрами было выявлено в двух исследованиях, проведенных в Китае (0,6 и 0,78) (Hu et al., 1987; Liu et al., 1994). В Монголии относительная биологическая приспособленность глухих людей (вне зависимости от брачного статуса и с учетом бездетных индивидуумов) составила 0,62 при значимо сниженном среднем числе детей у глухих, состоящих в браке (2,7), по сравнению с их слышащими братьями/сестрами (3,6) (Tekin et al., 2010).

Таким образом, несмотря на разные подходы, используемые в немногочисленных исследованиях параметров репродукции глухих людей, было показано, что биологическая приспособленность (genetic fitness) глухих людей, выражаемая в среднем числе детей, варьирует, как и для других человеческих групп, в зависимости от географической локализации, социо-культурной и этнической среды, но остается сниженной по сравнению с нормально слышащими индивидами.

Некомплементарные браки

Вероятность рождения глухих детей варьирует в различных вариантах брачных пар с генетическими и негенетическими причинами глухоты. У супругов, чья глухота обусловлена рецессивными мутациями одного и того же гена (некомплементарные браки), могут родиться только глухие дети, и с той же самой генетической причиной глухоты. Следовательно, такие браки могут существенно увеличить частоту какой-либо рецессивной мутации, вызывающей глухоту, в последующих поколениях.

В работе Arnos с коллегами (2008), выполненной на основе монументального труда «Marriages of the Deaf in America» (Fay, 1898), уникальной коллекции родословных глухих людей за период 1801–1894 гг., и соответствующих данных за период XX в., полученных с привлечением личных данных выпускников Галлодетского университета, был проведен сравнительный анализ брачной структуры глухих людей, показавший достоверный рост числа некомплементарных браков за прошедшие 100 лет (4,2 и 23,0 % соответственно) (Arnos et al., 2008). Кроме того, сравнительный анализ частоты мутаций в гене *GJB2* (Cx26) в когортах больных трех возрастных групп (1921–1940 г.р., 1941–1960 г.р., 1961–1980 г.р.) выявил достоверный рост частоты *GJB2*-мутаций на этом сравнительно коротком временном отрезке (60 лет) (Arnos et al., 2008).

Компьютерное моделирование влияния социальных факторов на распространенность наследуемых форм потери слуха

Математическое и компьютерное моделирование широко используется при исследовании эпидемических (Sattenspiel, Dietz, 1995; Hethcote, 2006; Mossong et al., 2008) и неэпидемических (Di Rienzo, Hudson, 2005; Peng et al., 2007; Hoban et al., 2012) болезней для анализа и прогнозирования их распространенности в популяциях. Имитационное или агентное (agent-based) моделирование в настоящее время является одним из наиболее популярных подходов для построения компьютерных моделей в биологии, в том числе и в области моделирования различных болезней. Подобные подходы позволяют строить составные иерархические (многоуровневые, multiscale) модели, в настоящее время считающиеся одним из ос-

новных инструментов системной биологии (Ayton et al., 2007; Ferrer, 2007; Ferrer et al., 2008; Martins et al., 2010; Twycross et al., 2010; Qu et al., 2011). С помощью имитационного моделирования впервые было показано, что существенный рост доли «генетической» глухоты, обусловленной рецессивными мутациями гена *GJB2* (Cx26), может определяться долговременной традицией ассортативных браков между глухими людьми и их возросшей биологической приспособленностью (genetic fitness) (Nance, Kearsley, 2004).

Наряду с известными факторами, влияющими на частоту многих моногенных генетических заболеваний (этнический состав населения, изоляция, эффекты основателя и «бутылочного горлышка», доля близкородственных браков), предполагается, что в распространенности по крайней мере наиболее частой генетической формы потери слуха, обусловленной мутациями гена *GJB2* (Cx26), важную роль играли и определенные социальные факторы: долговременная традиция заключения ассортативных браков между глухими людьми в сочетании с ростом их социальной адаптации и биологической приспособленности (genetic fitness).

Сообщества глухих людей существуют во многих странах мира, но структура и степень консолидации этих микросоциумов в разных популяциях, вероятно, различны. Отношение общества к глухим также широко варьирует: от признания «Deaf Culture» как особого социокультурного сообщества и жестового языка в качестве официального до выраженной социальной дискриминации людей с ограниченным или утраченным слухом. Социально-демографические характеристики (уровень брачности, брачная структура, репродукция, коммуникативные возможности, уровень и качество жизни, социальный статус глухих людей, степень изоляции/внутренней консолидации) сообществ людей с потерей слуха достаточно активно изучаются в основном только в странах Европы и США. Исследования такого рода на основе современных данных в других регионах мира очень редки, а возможность ретроспективного анализа соответствующей информации ограничена крайне малым числом подобных исследований в прошлом. В России такие исследования не проводились.

Оценка потенциальной роли социально-демографической структуры современных сообществ глухих людей в совокупности с молекулярно-генетическими исследованиями наследуемой потери слуха, компьютерное моделирование возможной причинно-следственной взаимосвязи социально-демографических параметров сообществ глухих людей и частоты определенных форм «генетической» глухоты имеют фундаментальное и практическое значение. Такие данные могут внести весомый вклад в понимание роли социальных факторов в эволюционных процессах, происходящих в популяциях человека, и могут быть использованы для долгосрочного прогноза распространенности наследуемых форм потери слуха в изучаемых регионах.

Коллектив авторов работает над получением структурированных данных об уровне брачности, особенностях брачной структуры и параметрах репродукции людей с тяжелой потерей слуха, проживающих в ряде регионов Сибири (Тува, Алтай, Якутия), и сопоставлением их

с распределением генотипов по гену *GJB2*, выявленных у глухих индивидуумов в результате эпидемиологических и молекулярно-генетических исследований (Posukh et al., 2005; Barashkov et al., 2011; Бады-Хоо и др., 2014а, б; Пшенникова и др., 2015). Мы предполагаем, что такой комплексный подход даст уникальную возможность впервые оценить потенциальную роль социально-демографических факторов, отражающих современное состояние сообществ глухих людей в различных регионах Сибири, в формировании специфики генетической компоненты и ее вклада в этиологию потери слуха. Компьютерное имитационное моделирование, которое будет проведено на основе совокупности полученных социально-демографических, молекулярно-генетических и популяционно-генетических данных, позволит определить возможные тренды распространенности наследуемой потери слуха в изучаемых регионах Сибири.

Acknowledgments

This work was supported by Budgeted Project 0324-2015-0004; the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, State Contract 6.656.2014/K «The genetic history of East Siberian peoples and endemic forms of hereditary impaired hearing»; and the Russian Foundation for Basic Research, project 15-04-04860_a.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

- Andersson Y. Sociological implications of genetic deafness. *Am. J. Hum. Genet. Suppl.* 1991;49:5.
- Arnos K.S., Israel J., Cunningham M. Genetic counselling for the deaf: medical and cultural considerations. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1991;630:212-222. DOI 10.1111/j.1749-6632.1991.tb19590.x
- Arnos K.S., Welch K.O., Tekin M., Norris V.W., Blanton S.H., Pandya A., Nance W.E. A comparative analysis of the genetic epidemiology of deafness in the United States in two sets of pedigrees collected more than a century apart. *Am. J. Hum. Genet.* 2008;83(2):200-207. DOI 10.1016/j.ajhg.2008.07.001
- Ayton G.S., Noid W.G., Voth G.A. Multiscale modeling of biomolecular systems: in serial and in parallel. *Curr. Opin. in Struc. Biol.* 2007; 17(2):192-198. DOI 10.1016/j.sbi.2007.03.004
- Bady-Khoo M.S., Bondar A.A., Morozov I.V., Zytsar M.V., Mikhalskaya V.Yu. Skidanova O.V., Barashkov N.A., Mongush R.Sh., Omzar O.S., Tukar V.M., Posukh O.L. Study of hereditary forms of hearing loss in the Republic of Tuva. II. Evaluation of the mutational spectrum of the *GJB2* (*Cx26*) gene and its contribution to the etiology of hearing loss. *Meditsinskaya Genetika=Medical Genetics (Moscow)*. 2014a;13(11):30-40.
- Bady-Khoo M.S., Posukh O.L., Zorkoltseva I.V., Skidanova O.V., Barashkov N.A., Omzar O.S., Mongush R.Sh., Bamba O.M., Tukar V.M., Zytsar M.V., Mikhalskaya V.Yu. Study of hereditary hearing loss in the Republic of Tuva. I. Epidemiology of hearing impairments in the Republic of Tuva. *Meditsinskaya Genetika=Medical Genetics (Moscow)*. 2014b;13(1):17-26.
- Barashkov N.A., Dzhemileva L.U., Fedorova S.A., Teryutin F.M., Posukh O.L., Fedotova E.E., Lobov S.L., Khusnutdinova E.K. Autosomal recessive deafness 1A (DFNB1A) in Yakut population isolate in Eastern Siberia: extensive accumulation of the splice site mutation IVS1+1G>A in *GJB2* gene as a result of founder effect. *J. Hum. Genet.* 2011;56:631-639. DOI 10.1038/jhg.2011.72
- Ben Arab S., Masmoudi S., Beltaief N., Hachicha S., Ayadi H. Consanguinity and endogamy in Northern Tunisia and its impact on non-syndromic deafness. *Genet. Epidemiol.* 2004;27:74-79. DOI 10.1002/gepi.10321
- Bender R. The conquest of deafness: a history of the long struggle to make possible normal living to those handicapped by lack of normal hearing. 3rd ed.: Danville, Ill.: Interstate Printers & Publishers, 1981.
- Blanton S.H., Nance W.E., Norris V.W., Welch K.O., Burt A., Pandya A., Arnos K.S. Fitness among individuals with early childhood deafness: Studies in alumni families from Gallaudet University. *Ann. Hum. Genet.* 2010;74(1):27-33. DOI 10.1111/j.1469-1809.2009.00553.x
- Bliznets E.A., Galkina V.A., Matiushchenko G.N., Kisina A.G., Markova T.G., Poliakov A.V. Changes in the connexin 26 (*GJB2*) gene in Russian patients with hearing disorders: results of long-term molecular diagnostics of hereditary nonsyndromic deafness. *Genetika=Genetics (Moscow)*. 2012;48(1):112-124.
- Bozhkova V.P., Khashaev Z.Kh., Magomedov Sh.M. The study of inherited hearing loss for the children from Republic Dagestan. *Fundamentalnye Issledovaniya=Fundamental Research*. 2011;5:23-27.
- Brobby G.W., Müller-Muhsok B., Horstmann R.D. Connexin 26 R143W mutation associated with recessive nonsyndromic sensorineural deafness in Africa. *N. Engl. J. Med.* 1998;19(338):548-550. DOI 10.1056/NEJM199802193380813
- Brownstein Z., Friedman L.M., Shahin H., Oron-Karni V., Kol N., Abu Rayyan A., Parzefall T., Lev D., Shalev S., Frydman M., Davidov B., Shohat M., Rahile M., Lieberman S., Levy-Lahad E., Lee M.K., Shomron N., King M.C., Walsh T., Kanaan M., Avraham K.B. Targeted genomic capture and massively parallel sequencing to identify genes for hereditary hearing loss in middle eastern families. *Genome Biol.* 2011;12(9):R89. DOI 10.1186/gb-2011-12-9-r89
- Carlsson P.I., Danermark B., Borg E. Marital status and birthrate of deaf people in two Swedish counties: the impact of social environment in terms of deaf community. *Am. Ann. Deaf.* 2004/2005;149(5): 415-420.
- Chaabani H., Ben Arab S., Chebbi K. Genetic heterogeneity study of non-syndromic autosomal recessive sensorineural deafness within the Tunisian population. *Ann. Genet.* 1995;38:158-161.
- Christiansen J.B. Sociological implications of hearing loss. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1991;630:230-235. DOI 10.1111/j.1749-6632.1991.tb19592.x
- Dai P., Yu F., Han B., Liu X., Wang G., Li Q., Yuan Y., Liu X., Huang D., Kang D., Zhang X., Yuan H., Yao K., Hao J., He J., He Y., Wang Y., Ye Q., Yu Y., Lin H., Liu L., Deng W., Zhu X., You Y., Cui J., Hou N., Xu X., Zhang J., Tang L., Song R., Lin Y., Sun S., Zhang R., Wu H., Ma Y., Zhu S., Wu B.L., Han D., Wong L.J. *GJB2* mutation spectrum in 2,063 Chinese patients with nonsyndromic hearing impairment. *J. Transl. Med.* 2009;7:26. DOI 10.1186/1479-5876-7-26
- Diaz-Horta O., Duman D., Foster J., Sirmaci A., Gonzalez M., Mahdieh N., Fotouhi N., Bonyadi M., Cengiz F.B., Menendez I., Ulloa R.H., Edwards Y.J., Züchner S., Blanton S., Tekin M. Whole-exome sequencing efficiently detects rare mutations in autosomal recessive nonsyndromic hearing loss. *PLoS One*. 2012;7(11):e50628. DOI 10.1371/journal.pone.0050628
- Di Rienzo A., Hudson R.R. An evolutionary framework for common diseases: the ancestral-susceptibility model. *Trends Genet.* 2005; 21(11):596-601. DOI 10.1016/j.tig.2005.08.007
- Du W., Guo Y., Wang C., Wang Y., Liu X. A systematic review and meta-analysis of common mutations of *SLC26A4* gene in Asian populations. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2013;77(10):1670-1676. DOI 10.1016/j.ijporl.2013.07.023
- Ethnologue: Languages of the World, Eds. Lewis M.P., Simons G.F., Fennig C.D. 18th ed. Dallas, Texas: SIL International. Available at <http://www.ethnologue.com>. 2015.
- Fay E.A. Marriages of the Deaf in America. Washington, DC: Volta Bureau, 1898.
- Ferrer P. Systems biology and biological systems diversity for the engineering of microbial cell factories. *Microb. Cell Fact.* 2007;6:35. DOI 10.1186/1475-2859-6-35.
- Ferrer J., Prats C., López D. Individual-based modelling: an essential tool for microbiology. *J. Biol. Phys.* 2008;34(1-2):19-37. DOI 10.1007/s10867-008-9082-3

- Gasparini P., Rabionet R., Barbuji G., Melzhionda S., Petersen M., Bruundum-Nielsen K., Metspalu A., Oitmaa E., Pisano M., Fortina P., Zelante L., Estivill X. High carrier frequency of the 35delG deafness mutation in European populations. Genetic Analysis Consortium of *GJB2* 35delG. Eur. J. Hum. Genet. 2000;8:19-23.
- Groce N.E. Everyone here spoke sign language: hereditary deafness on Martha's Vineyard. Cambridge, Massachusetts, Harvard Univ. Press, 1985.
- Hamelmann C., Amedofu G.K., Albrecht K., Muntau B., Gelhaus A., Brobby G.W., Horstmann R.D. Pattern of connexin 26 (*GJB2*) mutations causing sensorineural hearing impairment in Ghana. Hum. Mutat. 2001;18:84-85. DOI 10.1002/humu.1155
- Hethcote H.W. The mathematics of infectious diseases. SIAM Rev. 2006;42(4):599-653. DOI 10.1137/S0036144500371907
- Hoban S., Bertorelle G., Gaggiotti O.E. Computer simulations: tools for population and evolutionary genetics. Nat. Rev. Genet. 2012;13(2):110-122. DOI 10.1038/nrg3130
- Hu D.N., Qiu W.Q., Wu B.T., Fang L.Z., Zhou F., Gu Y.P., Zhang Q.H., Yan J.H. Prevalence and genetic aspects of deaf mutism in Shanghai. J. Med. Genet. 1987;24:589-592.
- Khidiiatova I.M., Dzhemileva L.U., Khabibullin R.M., Khusnutdinova E.K. Frequency of the 35delG mutation of the connexin 26 gene (*GJB2*) in patients with non-syndromic autosomal-recessive deafness from Bashkortostan and in ethnic groups of the Volga-Ural region. Molekulyarnaya Biologiya=Molecular Biology (Moscow). 2002;36(3):438-441.
- Lee K.Y., Choi S.Y., Bae J.W., Kim S., Chung K.W., Drayna D., Kim U.K., Lee S.H. Molecular analysis of the *GJB2*, *GJB6* and *SLC26A4* genes in Korean deafness patients. Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 2008;72(9):1301-1309. DOI 10.1016/j.ijporl.2008.05.007
- Lerer I., Sagi M., Malamud E., Levi H., Raas-Rothschild A., Abeliovich D. Contribution of connexin 26 mutations to nonsyndromic deafness in Ashkenazi patients and the variable phenotypic effect of the mutation 167delT. Am. J. Med. Genet. 2000;95(1):53-56. DOI 10.1002/1096-8628(20001106)95:1<53::AID-AJMG11>3.0.CO;2-2
- Lezirovitz K., Pardono E., de Mello Auricchio M.T., de Carvalho E., Silva F.L., Lopes J.J., Abreu-Silva R.S., Romanos J., Batisso A.C., Mingroni-Netto R.C. Unexpected genetic heterogeneity in a large consanguineous Brazilian pedigree presenting deafness. Eur. J. Hum. Genet. 2008;16(1):89-96. DOI 10.1038/sj.ejhg.5201917
- Liu X.Z., Xia X.J., Ke X.M., Ouyang X.M., Du L.L., Liu Y.H., Angeli S., Telischi F.F., Nance W.E., Balkany T., Xu L.R. The prevalence of connexin 26 (*GJB2*) mutations in the Chinese population. Hum. Genet. 2002;111:394-397. DOI 10.1007/s00439-002-0811-6
- Liu X., Xu L., Zhang S., Xu Y. Epidemiological and genetic studies of congenital profound deafness in the general population of Sichuan, China. Am. J. Med. Genet. 1994;53(2):192-195.
- Marazita M.L., Ploughman L.M., Rawlings B., Remington E., Arnos K.S., Nance W.E. Genetic epidemiological studies of early-onset deafness in the U.S. school-age population. Am. J. Med. Genet. 1993;46:486-491.
- Markova T.G., Megrelishvili S.M., Zaitseva N.G., Shagina I.A., Poliakov A.V. DNA diagnosis in congenital and early childhood hypoacusis and deafness. Vestnik Otorinolaringologii=Bulletin of Otorhinolaryngology. 2002;6:12-15.
- Markova T.G., Poliakov A.V., Kunelskaia N.L. Clinical picture of hearing defects caused by Cx26 gene mutations. Vestnik Otorinolaringologii=Bulletin of Otorhinolaryngology. 2008;2:4-9.
- Martins M.L., Ferreira S.C., Vilela M.J. Multiscale models for biological systems. Curr. Opin. Colloid & Interface Sci. 2010;15(1-2):18-23. DOI 10.1016/j.cocis.2009.04.004
- Middleton A., Hewison J., Mueller R.F. Attitudes of deaf adults toward genetic testing for hereditary deafness. Am. J. Hum. Genet. 1998;63:1175-1180. DOI 10.1086/302060
- Middleton A., Hewison J., Mueller R. Prenatal diagnosis for inherited deafness – What is the potential demand? J. Genet. Couns. 2001;10:121-131.
- Morell R.J., Kim H.J., Hood L.J., Goforth L., Friderici K., Fisher R., Van Camp G., Berlin C.I., Oddoux C., Ostrer H., Keats B., Friedman T.B. Mutations in the connexin 26 gene (*GJB2*) among Ashkenazi Jews with nonsyndromic recessive deafness. N. Engl. J. Med. 1998;339:1500-1505. DOI 10.1056/NEJM199811193392103
- Morton C.C., Nance W.E. Newborn hearing screening – a silent revolution. N. Engl. J. Med. 2006;354(20):2151-2164. DOI 10.1056/NEJMra050700
- Mossong J., Hens N., Jit M., Beutels P., Auranen K., Mikolajczyk R., Edmunds W.J. Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. PLoS Med. 2008;5(3):e74. DOI 10.1371/journal.pmed.0050074
- Nance W.E. The genetics of deafness. Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev. 2003;9(2):109-119.
- Nance W.E., Liu X.Z., Pandya A. Relation between choice of partner and high frequency of connexin-26 deafness. Lancet. 2000;356(9228):500-501. DOI 10.1016/S0140-6736(00)02565-4
- Nance W.E., Kearsy M.J. Relevance of connexin deafness (*DFNB1*) to human evolution. Am. J. Hum. Genet. 2004;74(6):1081-1087. DOI 10.1086/420979
- Nekrasova N.Y., Shagina I.A., Petrin A.N., Polyakov A.V. The frequency of mutation 35delG in the connexin 26 gene in children with early childhood sensorineural hearing loss. Meditsinskaya Genetika=Medical Genetics (Moscow). 2002;1(6):290-294.
- Ohtsuka A., Yuge I., Kimura S., Namba A., Abe S., Van Laer L., Van Camp G., Usami S. *GJB2* deafness gene shows a specific spectrum of mutations in Japan, including a frequent founder mutation. Hum. Genet. 2003;112:329-333. DOI 10.1007/s00439-002-0889-x
- Osetrova A.A., Sharonova Ye.I., Rossinskaya T.G., Galkina V.A., Zinchenko R.A. Investigation of genetic aspects of congenital and early childhood deafness in specialized schools for children with impaired hearing of Kirov region, Russia. Meditsinskaya Genetika=Medical Genetics (Moscow). 2010;9:30-40.
- Padden C., Humphries T. Deaf in America: voices from a culture. Cambridge, MA: Harvard Univ. Press, 1988.
- Park H.J., Hahn S.H., Chun Y.M., Park K., Kim H.N. Connexin26 mutations associated with nonsyndromic hearing loss. Laryngoscope. 2000;110(9):1535-1538. DOI 10.1097/00005537-200009000-00023
- Park H.J., Shaukat S., Liu X.Z., Hahn S.H., Naz S., Ghosh M., Kim H.N., Moon S.K., Abe S., Tukamoto K., Riazuddin S., Kabra M., Erdenetungalag R., Radnaabazar J., Khan S., Pandya A., Usami S.I., Nance W.E., Wilcox E.R., Riazuddin S., Griffith A.J. Origins and frequencies of *SLC26A4* (*PDS*) mutations in east and south Asians: global implications for the epidemiology of deafness. J. Med. Genet. 2003;40(4):242-248. DOI 10.1136/jmg.40.4.242
- Peng B., Amos C.I., Kimmel M. Forward-time simulations of human populations with complex diseases. PLoS Genet. 2007;3(3):e47. DOI 10.1371/journal.pgen.0030047
- Posukh O., Pallares-Ruiz N., Tadinova V., Osipova L., Claustres M., Roux A.F. First molecular screening of deafness in the Altai Republic population. BMC Med. Genet. 2005;6(1):12. DOI 10.1186/1471-2350-6-12
- Prezioso C.T. Cultural aspects of deafness (the Deaf community). Ed. J. Israel. An Introduction to Deafness: a Manual for Genetic Counselors. Washington DC: Gallaudet Research Institute, Gallaudet Univ., 1995.
- Prozorova E.V. Russian sign language as a subject of linguistic research. Voprosy Yazykoznaniiya=Topics in the Study of Language. 2007;1:44-61.
- Pshennikova V.G., Barashkov N.A., Teryutin F.M., Solovyev A.V., Klarov L.A., Romanov G.P., Gotovtsev N.N., Savvinova K.E., Kozhevnikov A.A., Sidorova O.G., Vasilyeva L.M., Fedotova E.E., Morozov I.V., Bondar A.A., Solovyova N.A., Kononova S.K., Raifailov A.M., Sazonov N.N., Alekseev A.N., Posukh O.L., Dzhemileva L.U., Khusnutdinova E.K., Fedorova S.A. *GJB2* mutation spectrum in patients with congenital hearing loss in Yakutia. Meditsinskaya Genetika=Medical Genetics (Moscow). 2015;6:10-21.
- Puzirev V.P., Erdyniyeva L.S., Kucher A.N., Nazarenko L.P. Genetiko-epidemiologicheskoe issledovanie naseleniya Tuvy [Genetic epidemiological study of the Tyva population]. Tomsk, STT, 1999.

- Qu Z., Garfinkel A., Weiss J. N., Nivala M. Multi-scale modeling in biology: how to bridge the gaps between scales? *Progr. Biophys. Mol. Biol.* 2011;107(1):21-31. DOI 10.1016/j.pbiomolbio.2011.06.004
- Rabionet R., Zelante L., López-Bigas N., D'Agruma L., Melchionda S., Restagno G., Arbonés M.L., Gasparini P., Estivill X. Molecular bases of childhood deafness resulting from mutations in the *GJB2* (connexin 26) gene. *Hum. Genet.* 2000;106:40-44. DOI 10.1007/s004399900192
- RamShankar M., Girirajan S., Dagan O., Ravi Shankar H.M., Jalvi R., Rangasayee R., Avraham K.B., Anand A. Contribution of connexin26 (*GJB2*) mutations and founder effect to non-syndromic hearing loss in India. *J. Med. Genet.* 2003;40:e68. DOI 10.1136/jmg.40.5.e68
- Rapin I. Consequences of congenital hearing loss: A long-term view. *J. Otolaryngol.* 1978;7(6):473-483.
- Rose S.P. Genetic Studies of Profound Prelingual Deafness. PhD Thesis (Indiana Univ.). 1975.
- Ruben R.J. The history of the genetics of hearing impairment. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1991;630:6-15. DOI 10.1111/j.1749-6632.1991.tb19571.x
- Sattenspiel L., Dietz K. A structured epidemic model incorporating geographic mobility among regions. *Math. Biosci.* 1995;128(1-2): 71-91. DOI 10.1016/0025-5564(94)00068-B
- Schein J. The Deaf community. Eds H. Davis, S.R. Silverman. *Hearing and Deafness*. 4th ed. N.Y.: Holt, Rinehart, Winston, 1978.
- Schein J., Delk M. The Deaf Population of the United States. Silver Spring, MD: National Association of the Deaf, 1974.
- Scott D.A., Carmi R., Elbedour K., Duyk G.M., Stone E.M., Sheffield V.C. Nonsyndromic autosomal recessive deafness is linked to the DFNB1 locus in a large inbred Bedouin family from Israel. *Am. J. Hum. Genet.* 1995;57:965-968.
- Sharonova E.I., Osetrova A.A., Zinchenko R.A. Hereditary hearing loss in the Kirov region. *Yakutskiy Meditsinskiy Zhurnal=Yakut Medical Journal.* 2009;2(29):28-31.
- Shokarev R.A., Amelina S.S., Kriventsova N.V., Khlebnikova O.V., Bliznetz E.A., Polyakov A.V., Zinchenko R.A. Genetic-epidemiological and molecular-genetic study of hereditary deafness in the Rostov province. *Meditsinskaya Genetika=Medical Genetics (Moscow).* 2005;4(12):556-567.
- Sirmaci A. A founder TMIE mutation is a frequent cause of hearing loss in southeastern Anatolia. *Clin. Genet.* 2009;75(6):562-567. DOI 10.1111/j.1399-0004.2009.01183.x
- Sirmaci A., Edwards Y.J., Akay H., Tekin M. Challenges in whole exome sequencing: an example from hereditary deafness. *PLoS One.* 2012;7(2):e32000. DOI 10.1371/journal.pone.0032000
- Stenson P.D., Mort M., Ball E.V., Shaw K., Phillips A., Cooper D.N. The Human Gene Mutation Database: building a comprehensive mutation repository for clinical and molecular genetics, diagnostic testing and personalized genomic medicine. *Hum. Genet.* 2014;133(1):1-9. DOI 10.1007/s00439-013-1358-4
- Stern S.J., Arnos K.S., Murrelle L., Welch K.O., Nance W.E., Pandya A. Attitudes of Deaf and hard of hearing subjects toward genetic testing and prenatal diagnosis of hearing loss. *J. Med. Genet.* 2002;39:449-453. DOI 10.1136/jmg.39.6.449
- Tarskaia L.A., Zinchenko R.A., Elchinova G.I., Egorova A.G., Korotov M.N., Basova E.V., Prokopeva A.M., Sivtseva E.N., Nikolaeva E.E., Bانشchinkova E.S., Samarkina M.V., Sannikova A.N., Danilova G.I., Zhelobtsova A.F., Danilova A.P., Popova G.N. The structure and diversity of hereditary pathology in Sakha Republic (Yakutia). *Genetika=Genetics (Moscow).* 2004;40(11):1530-1539.
- Tekin M., Arici Z.S. Genetic epidemiological studies of congenital/prelingual deafness in Turkey: population structure and mating type are major determinants of mutation identification. *Am. J. Med. Genet. A.* 2007;143A:1583-1591. DOI 10.1002/ajmg.a.31702
- Tekin M., Xia X.J., Erdenetungalag R., Cengiz F.B., White T.W., Radnaabazar J., Dangaasuren B., Tastan H., Nance W.E., Pandya A. *GJB2* mutations in Mongolia: complex alleles, low frequency, and reduced fitness of the deaf. *Ann. Hum. Genet.* 2010;74(2):155-164. DOI 10.1111/j.1469-1809.2010.00564.x
- Toriello H.V., Smith S.D. *Hereditary Hearing Loss and Its Syndromes/Third Edition.* USA Oxford Monographs on Medical Genetics, 2013.
- Tsukamoto K., Suzuki H., Harada D., Namba A., Abe S., Usami S. Distribution and frequencies of PDS (*SLC26A4*) mutations in Pendred syndrome and nonsyndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct: a unique spectrum of mutations in Japanese. *Eur. J. Hum. Genet.* 2003;11:916-922. DOI 10.1038/sj.ejhg.5201073
- Twycross J., Band L.R., Bennett M.J., King J.R., Krasnogor N. Stochastic and deterministic multiscale models for systems biology: an auxin-transport case study. *BMC Systems Biol.* 2010;4(1):34. DOI 10.1186/1752-0509-4-34
- Van Camp G., Smith R.J.H. Hereditary Hearing Loss Homepage. Available at <http://hereditaryhearingloss.org>, last update: May 13th, 2015.
- Van Laer L., Coucke P., Mueller R.F., Caethoven G., Flothmann K., Prasad S.D., Chamberlin G.P., Houseman M., Taylor G.R., Van de Heyning C.M., Fransen E., Rowland J., Cucci R.A., Smith R.J., Van Camp G. A common founder for the 35delG *GJB2* gene mutation in connexin 26 hearing impairment. *J. Med. Genet.* 2001;38(8):515-518. DOI 10.1136/jmg.38.8.515
- Wattanasirichaigoon D., Limwongse C., Jariengprasert C., Yenchtisomanus P.T., Tocharoenthanaphol C., Thongnoppakhun W., Thawil C., Charoenpipop D., Pho-iam T., Thongpradit S., Duggal P. High prevalence of V37I genetic variant in the connexin-26 (*GJB2*) gene among non-syndromic hearing-impaired and control Thai individuals. *Clin. Genet.* 2004;66(5):452-460. DOI 10.1111/j.1399-0004.2004.00325.x
- Winata S., Arhya I.N., Moeljopawiro S., Hinnant J.T., Liang Y., Friedman T.B., Asher J.H.Jr. Congenital non-syndromal autosomal recessive deafness in Bengkala, an isolated Balinese village. *J. Med. Genet.* 1995;32(5):336-343.
- Zhuravskiy S.G., Ivanov S.A., Taraskina A.E., Grinchik O.V., Kurus A.A. Prevalence of *GJB2* gene mutation 35delG among healthy population of Northwest Region of Russia. *Meditsinskiy Akademicheskij Zhurnal=Medical Academic Journal.* 2009;9(2):41-45.
- Zinchenko R.A., Elchinova G.I., Osipova E.V., Petrova N.V., Ginter E.K. Population Genetics of Hereditary Diseases in the Udmurt Republic. *Vestnik Udmurtskogo Universiteta=Bulletin of Udmurt University.* 2009a;1:43-57.
- Zinchenko R.A., Galkina V.A., Bessonova L.A., Dadali E.L., Khlebnikova O.V., Mikhailova L.K., Kadishev V.V., Petrin A.N., Sharonova E.I., Vafina Z.I., Elkanova L.A., Havrilina S.G., Bolotov V.A., Polyakov A.V., Strelnikov V.V., Zacharova E.U., Zaletaev D.V., Ginter E.K. Medical-genetic study of the Tatarstan Republic. II. Diversity of hereditary diseases in three Districts of Republic Kazan-Tatar. *Meditsinskaya Genetika=Medical Genetics (Moscow).* 2012a;9:31-40.
- Zinchenko R.A., Murzabaeva S.Sh., Grinberg Ia.I., Galkina V.A., Khlebnikova O.V., Dadali E.L., Fedotov V.P., Khidiatova I.M., Khusnutdinova E.K., Ginter E.K. Genetic epidemiological study of Bashkortostan Republic: the diversity of monogenic hereditary diseases in five districts. *Genetika=Genetics (Moscow).* 2009b;45(5):677-690.
- Zinchenko R.A., Osetrova A.A., Sharonova E.I., Elchinova G.I. Hereditary deafness in Kirov oblast: a genetic epidemiological study. *Genetika=Genetics (Moscow).* 2012b;48(3):381-388.
- Zinchenko R.A., Zinchenko S.P., Galkina V.A., Elchinova G.I., Nurbaev S.D., Poliakov A.V., Nekrasova N.U., Ginter E.K. Prevalence and molecular-genetic typing of nonsyndromic sensorineural deafness in the Chuvash Republic. *Genetika=Genetics (Moscow).* 2003;39(9):1275-1284.
- Zinchenko S.P., Kirillov A.G., Abrukova A.V., Sorokina T.V., Sharonova E.I., Khidiatova I.M., Jemileva L.U., Shokarev R.A., Bliznetz E.A., Khusnutdinova E.K., Zinchenko R.A., Ginter E.K. Epidemiological study of hereditary hearing loss (nonsyndromal and syndromal) in Chuvashia Republic. *Meditsinskaya Genetika=Medical Genetics (Moscow).* 2007;6(5):18-28.