

EDN: <https://elibrary.ru/dpryag>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-5-322-330>

УДК 613.6

© Коллектив авторов, 2022

Фунтикова И.С.<sup>1</sup>, Смирнова Е.Л.<sup>2,3</sup>, Потеряева Е.Л.<sup>2,4</sup>, Максимов В.Н.<sup>3</sup>**Роль молекулярно-биологических особенностей организма в развитии профессиональной нейросенсорной тугоухости**<sup>1</sup>ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», ул. Немировича Данченко, 130, Новосибирск, 630087;<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный пр-т, 52, Новосибирск, 630091;<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», ул. Бориса Богаткова, 175/1, Новосибирск, 630089;<sup>4</sup>ФБУН «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Роспотребнадзора, ул. Пархоменко, 7, Новосибирск, 630108

Проведён анализ данных, имеющихся в отечественных и зарубежных источниках литературы о современном представлении и роли молекулярно-биологических особенностей организма в развитии профессиональной нейросенсорной тугоухости. Генетически обусловленная нейросенсорная тугоухость встречается в развитых странах в два раза чаще, чем в слаборазвитых. Нарушение слуха затрагивает до 30% мирового сообщества, а 70 миллионов человек являются глухими. Целый спектр современных исследований посвящен изучению вклада генетических факторов в формирование фенотипических особенностей развития и течения ряда профессиональных заболеваний. Анализ ассоциаций генетических маркеров с профессиональными заболеваниями позволяет выявить среди работающих группы лиц повышенного риска развития отдельных заболеваний и разрабатывать меры своевременной профилактики. Результаты проведённого анализа литературы позволили систематизировать данные изучения влияния молекулярно-биологических особенностей организма на формирование нейросенсорной тугоухости. Представлены данные об изученных генах-кандидатах предрасположенности к индуцируемой шумом нейросенсорной тугоухости. Углублённый анализ результатов последних исследований показал, что основными мишенями при анализе генетических факторов предрасположенности к профессиональной нейросенсорной тугоухости (ПНСТ) являются гены, кодирующие белки систем активации и регуляции фактора теплового шока, обезвреживания активных форм кислорода и передачи сигналов иммунной системы.

**Этика.** Исследование проведено с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта; личная ответственность авторов за полученные в исследовании выводы и результаты; конфиденциальность, нераспространение информации; научная обоснованность применяемых исследовательских методов и методик; объективность в рамках интерпретации результатов, выводов; профессиональная компетентность (самоуважение и самоограничение).

**Ключевые слова:** профессиональная нейросенсорная тугоухость; слух; генетические аспекты нейросенсорной тугоухости; окислительный стресс

**Для цитирования:** Фунтикова И.С., Смирнова Е.Л., Потеряева Е.Л., Максимов В.Н. Роль молекулярно-биологических особенностей организма в развитии профессиональной нейросенсорной тугоухости. *Мед. труда и пром. экол.* 2022; 62(5): 322–330. <https://elibrary.ru/dpryag> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-5-322-330>

**Для корреспонденции:** Фунтикова Инна Сергеевна, врач-оториноларинголог ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница». E-mail: [innafuntikova54@mail.ru](mailto:innafuntikova54@mail.ru)

**Участие авторов:**

Фунтикова И.С. — концепция и дизайн исследования, сбор материала для исследования, написание текста рукописи; Смирнова Е.Л. — концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста рукописи;

Потеряева Е.Л. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста рукописи;

Максимов В.Н. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста рукописи

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

*Дата поступления:* 28.01.2022 / *Дата принятия к печати:* 18.05.2022 / *Дата публикации:* 25.06.2022

Inna S. Funtikova<sup>1</sup>, Elena L. Smirnova<sup>2,3</sup>, Elena L. Poteryaeva<sup>2,4</sup>, Vladimir N. Maksimov<sup>3</sup>**The role of molecular-biological characteristics of the organism in the development of professional sensorineural hearing loss**<sup>1</sup>Novosibirsk State regional clinical hospital, Nemirovicha Danchenko str., 130, Novosibirsk, 630087;<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091;<sup>3</sup>Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, 175/1, Borisa Bogatkova str., Novosibirsk, 630089;<sup>4</sup>Novosibirsk Research Institute of Hygiene, Rospotrebnadzor, 7, Parkhomenko str., Novosibirsk, 630108

The researchers have analyzed the data available in domestic and foreign literature sources on the modern representation and the role of molecular biological features of the body in the development of professional sensorineural hearing loss is carried out. Genetically determined sensorineural hearing loss occurs twice as often in developed countries as in underdeveloped ones. Hearing impairment affects up to 30% of the global community, and 70 million people are deaf. Modern scientists devote their research to the study of the contribution of genetic factors in the formation of phenotypic features of the development and course of a number of occupational diseases.

The analysis of genetic markers associations with occupational diseases makes it possible to identify groups of people with an increased risk of developing certain diseases among workers and to develop timely preventive measures.

The results of the literature analysis made it possible to systematize the data on the study of the influence of molecular biological characteristics of the body on the formation of sensorineural hearing loss.

The researchers presented the data on the studied candidate genes of predisposition to noise-induced sensorineural hearing loss.

An in-depth analysis of the results of recent studies shows that the main targets in the analysis of genetic factors of predisposition to professional sensorineural hearing loss are genes encoding proteins of the systems of activation and regulation of the heat shock factor, neutralization of reactive oxygen species and transmission of signals of the immune system.

**Ethics.** The authors have conducted the study in compliance with the ethical principles of conducting medical research with the participation of a person as a subject; personal responsibility of the authors for the conclusions and results obtained in the study; confidentiality, non-proliferation of information; scientific validity of the research methods and techniques used; objectivity in the interpretation of results, conclusions; professional competence (self-respect and self-restraint).

**Keywords:** professional sensorineural hearing loss; hearing; genetic aspects of sensorineural hearing loss; oxidative stress

**For citation:** Funtikova I.S., Smirnova E.L., Poteryaeva E.L., Maksimov V.N. The role of molecular-biological characteristics of the organism in the development of professional sensorineural hearing loss. *Med. truda i prom. ekol.* 2022; 62(5): 322–330. <https://elibrary.ru/dpryag> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-5-322-330> (in Russian)

**For correspondence:** Inna S. Funtikova, an otorhinolaryngologist of the State Medical Institution of the State Novosibirsk Regional Clinical Hospital. E-mail: [innafuntikova54@mail.ru](mailto:innafuntikova54@mail.ru)

**Information about the authors:** Funtikova I.S. <https://orcid.org/0000-0001-9822-7075>

Poteryaeva E.L. <https://orcid.org/0000-0002-1422-4211>

#### Contribution:

Funtikova I.S. — concept and design of the study, collecting material for research, writing the text of the manuscript;

Smirnova E.L. — concept and design of the study, review of publications on the topic of the article, editing the text of the manuscript;

Poteryaeva E.L. — concept and design of the study, editing the text of the manuscript;

Maksimov V.N. — concept and design of the study, editing the text of the manuscript.

**Funding.** The study had no funding.

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

Received: 28.01.2022 / Accepted: 18.05.2022 / Published: 25.06.2022

За последнее десятилетие был достигнут значительный прогресс в изучении многих генов, связанных с глухотой, благодаря идентификации наследственных генов глухоты и белков, которые они кодируют, появились молекулярные элементы основных механизмов слуха, стало возможным открытие молекулярно-генетических факторов, определяющих наследственную природу нарушения слуха, понимание молекулярной патофизиологии тугоухости. По мере того, как функциональные исследования этих молекулярных элементов становятся доступными, мы можем собрать воедино кусочки головоломки и начать понимать молекулярные механизмы слуха [1].

Генетическая потеря слуха может демонстрировать рецессивное, доминантное или связанное с полом наследование и может быть результатом мутации как клеточной, так и митохондриальной ДНК. Генетическая предрасположенность к потере слуха может проявляться под воздействием окружающей среды (шум) и в процессе старения (возрастная потеря слуха) [2].

Каждый год обнаруживаются новые генетические варианты, связанные с потерей слуха. Было идентифицировано более 100 локусов, включающих гены, кодирующие белки, участвующие в структуре и функции волосных клеток, поддерживающих клеток, спиральной связки, сосудистой оболочки, базиллярной мембраны, спиральных ганглиозных клеток, слухового нерва и практически каждого структурного элемента внутреннего уха [3].

Генетически обусловленная нейросенсорная тугоухость встречается в развитых странах в два раза чаще, чем в слаборазвитых. Оценка распространенности наследственной тугоухости среди населения во всем мире очень сложна. Нарушение слуха затрагивает до 30% мирового сообщества, а 70 миллионов человек являются глухими. В дополнение к происхождению и расе, пропорции наследственной и приобретённой, синдромной и несиндромной потери слуха в разных популяциях очень изменчивы

и сильно зависят от множества факторов, некоторые из которых, ещё даже не идентифицированы, включая дрейф популяций, частоту кровного родства, также проблемой является низкий уровень осведомлённости о тугоухости, применение ототоксических препаратов, такие болезни, как токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирус и другие герпетические вирусы (TORCH) [4].

Примерно 50% всех случаев врожденной глухоты являются генетическими. Примерно 70% случаев наследственной глухоты являются несиндромными, а остальные 30% — синдромными, связанными со специфическими деформациями или медицинскими проблемами. Из несиндромных потерь слуха 75–85% наследуются по аутосомно-рецессивному типу, 15–20% — по аутосомно-доминантному типу и 1–3% случаев либо сцеплены с X-хромосомой, либо обусловлены мутациями митохондриальной ДНК [5].

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%, а в азиатских популяциях у ~5–20% больных [6–8].

В настоящее время известно более 3000 мутаций, полиморфных вариантов и неклассифицированных пока вариаций последовательности гена *GJB2* [9].

Выявлена этническая и территориальная специфичность мутационного спектра и распространённости отдельных мутаций гена *GJB2* в различных популяциях мира [10]. Идентифицировано несколько «главных», мажорных, рецессивных мутаций этого гена, преобладающих в той или иной популяции [11].

Так, например, мутация *c.35delG* (также известная как *rs80338939*) широко распространена в Европе, при этой мутации происходит выпадение (делеция) одного из шести

последовательно расположенных гуанинов в 35-м положении, что приводит к образованию стопкодона и прекращению синтеза полноценного белка в волосковых клетках внутреннего уха, частота данной мутации среди всех мутантных аллелей гена *GJB2* варьируется от 55 до 88%; мутация *c.235delC* — в ряде азиатских стран; *c.167delT* характерна для евреев ашкенази; *p.Arg143Trp* — для некоторых популяций Западной Африки; *p.Val37Ile* имеет большую распространенность в Юго-Восточной Азии; *p.Trp24\** — в Индии; *c.-23+1G>A* — у якутов [12–17].

Генетические аспекты нейросенсорной тугоухости отличаются широкой аллельной гетерогенностью. Более 400 генетических синдромов связаны с потерей слуха. Современные возможности молекулярной генетики позволяют установить наследственный характер тугоухости посредством выявления мутаций в генах, избежать повторных случаев в семье. Становится реальной первичная профилактика наследственной тугоухости, но для этого человек должен быть информирован о наличии частых мутаций в генотипе [18].

Цельный спектр современных исследований посвящён изучению вклада генетических факторов в формирование фенотипических особенностей развития и течения ряда профессиональных заболеваний. Анализ ассоциаций генетических маркеров с профессиональными заболеваниями позволяет выявлять среди работающих группы лиц повышенного риска развития отдельных заболеваний и разрабатывать меры своевременной профилактики [19].

Окислительный стресс играет важную роль в патологическом механизме развития индуцируемой шумом нейросенсорной тугоухости. Известно, что нарушение слуха происходит, главным образом, из-за необратимой потери волосковых клеток кортиева органа улитки [20].

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что окислительный стресс в результате увеличения уровня активных форм кислорода и азота после воздействия шума является преобладающим фактором, вызывающим потерю волосковых клеток. Увеличение активных форм кислорода повреждает митохондрии, что приводит к высвобождению проапоптотических факторов, запускающих клеточный апоптотический ответ [21–27].

Повреждение происходит в том случае, если антиоксидантные системы неэффективно нейтрализуют активные формы кислорода и азота. В улитке активны две группы антиоксидантных ферментов. Первая включает в себя ферменты, участвующие в метаболизме глутатиона, такие как глутатион-S-трансфераза (*GST*), глутатионпероксидаза (*GPX1*) и глутатионредуктаза (*GSR*). Класс *GST* включает высоковариабельные в организме человека гены *GSTM1* и *GSTT1*. До 50% европейского населения имеют нулевой генотип (полная делеция гена) гена *GSTM1*, 25–40% имеют нулевой генотип гена *GSTT1* [28].

Второй класс антиоксидантных ферментов включает в себя ферменты, участвующие в разрушении супероксиданионов и перекиси водорода, такие как каталаза (*CAT*), супероксиддисмутаза-1 (*Cu/Zn SOD1*), супероксиддисмутаза-2 (митохондриальная *SOD2*) и параоксоназа-2 (*PON2*). Результаты исследований по взаимосвязи между нарушениями генов окислительного стресса и развитием нейросенсорной тугоухости при воздействии производственного шума неоднозначны [29].

*P. Rabinowitz* и соавторы (2002) анализировали делеции генов *GSTM1* и *GSTT1* у 58 рабочих, подвергавшихся воздействию шума, и обнаружили, что носительство пол-

норазмерного гена *GSTM1* является защитным фактором против потери слуха. Однако к этим выводам следует относиться с осторожностью из-за небольшой выборки данных. Результат по исследованию ассоциации делеции гена *GSTM1* с тугоухостью, инициированной шумом, не подтвердился в китайской популяции, при этом была показана ассоциация с наличием делеций в гене *GSTT1* [29].

В исследовании, проведённом среди отобранных групп шведских рабочих (восприимчивых к шуму — 103 человека, устойчивых к шуму — 114, исходная база данных — 1200 человек), *P.-I. Carlsson* и соавторы (2005) не обнаружили ассоциации между индуцируемой шумом потерей слуха и генами *GSTM1*, *GSTT1*, *CAT*, *SOD*, *GPX*, *GSR* и *GSTP1*. Однако в той же популяции была показана ассоциация мутации в гене *GSTM1* в сочетании с дополнительными неблагоприятными факторами, такими как курение [30].

Связь генов *PON2* и *SOD2* с развитием заболевания была выявлена в итальянской популяции [31]. В китайской популяции показана взаимосвязь профессиональной нейросенсорной тугоухости с рядом конкретных полиморфизмов: *rs12026* гена *PON2*, *rs4880* гена *SOD2* в сочетании с воздействием высокочастотного шума, а также ряда полиморфизмов гена *SOD1* [32]. Значимая ассоциация полиморфизма *rs494024* в гене *CAT* с развитием тугоухости была показана для двух независимых популяций — шведской и польской. В китайской популяции значимыми полиморфизмами в этом гене оказались *rs7943316* и *rs769214* [33].

Вызванная воздействием шума потеря волосковых клеток может быть результатом нарушения регуляции уровня внеклеточного калия при изменении межклеточных контактов между волосковыми и опорными клетками кортиева органа [34].

Среди генов-кандидатов предрасположенности к индуцируемой шумом нейросенсорной тугоухости выделяют: гены калиевых каналов *KCNE1*, *KCNQ1*, *KCNQ4*, *KCNJ10*, *KCNQ3*, *KCNMB2* [35–37]; гены *GJB1* [38], гены *GJB2*, *GJB4* и *GJB6* [38, 39], кодирующие белки семейства коннексинов, образующих щелевые контакты, через которые проходят низкомолекулярные соединения, передающие межклеточные сигналы; а также гены *Cdh23* и *PCDH15*, кодирующие кадгерин 23 и протокадгерин 15, относящиеся к классу молекул клеточной адгезии, также участвующие в передаче сигналов за счёт межклеточных контактов между сенсорными волосковыми клетками улитки [40].

Ассоциация между однонуклеотидными полиморфизмами гена *Cdh23* и развитием тугоухости при воздействии производственного шума обнаружена в китайской популяции, в то время как для польской популяции эта ассоциация не найдена [41].

Для гена *PCDH15* показана значимая ассоциация однонуклеотидного полиморфизма (SNP) *rs7095441* с развитием шумовой тугоухости в польской и шведской популяциях [42].

В китайской популяции для носителей мутантного аллеля SNP *rs11004085* в гене *PCDP15* показано уменьшение риска развития заболевания [42]. В шведской популяции предрасположенность к развитию профессиональной тугоухости определялась наличием полиморфизмов в генах *KCNE1*, *KCNQ1* и *KCNQ4*. А для полиморфизмов *rs2070358* гена *KCNE1* и *rs34287852* гена *KCNQ4* такая взаимосвязь подтверждена и в польской популяции. В этом же исследовании обнаружена значимая взаимосвязь риска

развития индуцируемой шумом потери слуха с наличием мутаций в генах *GJB1*, *GJB2*, *GJB4*, *KCNJ10* и *KCNQ1* [37].

Белки теплового шока образуют группу консервативных белков, принимающих участие в синтезе, формировании правильной пространственной структуры, сборке и внутриклеточном транспорте других белков. Они синтезируются во всех клетках тела при физиологических и патологических условиях. Показано, что их экспрессия увеличивается в стрессовых условиях, в том числе и при воздействии шума [43].

Первоначально, индуцируемые воздействием умеренных уровней звука они могут защитить ухо от чрезмерного воздействия шума [44, 45]. Взаимосвязь однонуклеотидных замен в генах, кодирующих белки теплового шока (*HSP70-1*, *HSP70-2*, *HSP70-hom* (*HSPAIL*)), с развитием индуцируемой шумом нейросенсорной тугоухости выявлена независимо в трёх популяциях — китайской, шведской и польской [28, 41].

М. Yang и соавторы (2006) обследовали 194 китайских рабочих автомобильной промышленности, постоянно подвергавшихся воздействию шума. По результатам аудиометрии они были объединены в две группы: 93 восприимчивых к шуму и 101 без нарушения слуха в качестве контроля, при этом статистически значимых различий в генотипе и аллельном распределении не было выявлено. Однако, принимая во внимание, что *SNPs* могут быть недостаточно информативны при комплексных болезнях, был выполнен анализ гаплотипов [41].

Было показано, что два из шести гаплотипов (*GGC* и *GGT*) встречаются значительно чаще в опытной группе по сравнению с контрольной. А. Konings и соавторы (2009) провели аналогичное исследование этих же полиморфизмов в группе 206 шведских и 238 польских рабочих. В обеих популяциях статистически значимая ассоциация была выявлена для одного *SNP* гена *HSP70-hom*. Для остальных *SNPs* генов *HSP70-1* и *HSP70-2* статистически значимые ассоциации установлены только в шведской популяции. Анализ гаплотипов, образованных тремя однонуклеотидными полиморфизмами, выявил значимую взаимосвязь между шумовой тугоухостью и гаплотипом *GAC* для обеих популяций и гаплотипом *CGT* для шведской популяции. Тот факт, что гаплотипы значительно ассоциированы с индуцируемой шумом потерей слуха для китайской популяции, но являясь редкими или отсутствуют в европейских популяциях, не исключает наличие ассоциации однонуклеотидных замен в генах белков теплового шока с восприимчивостью к шуму и может объясняться этническими различиями, в частности в блоках сцепления [28].

Также есть и другие гены предрасположенности к тугоухости, индуцированной производственным шумом. В эту группу входят гены, информация о которых встречается в единичных исследованиях, рассмотрим их ниже.

Ген *MYH14* кодирует белок, принадлежащий к суперсемейству миозина. Это актинзависимый двигательный белок с разнообразными функциями, включая регуляцию цитокинов, подвижность и полярность волосковых клеток улитки. Ассоциация полиморфизмов (*rs667907* и *rs588035*) с нейросенсорной тугоухостью, вызванной шумом, показана для польской популяции [28].

*EYA4* — ген, кодирующий транскрипционный фактор, связанный с формированием кортиева органа. В китайской популяции показана сильная взаимосвязь с развитием индуцируемой шумом потерей слуха для *SNPs*

*rs3777781* и *rs212769* [42].

К гибели волосковых клеток улитки, особенно под воздействием высокого уровня шума, может приводить и разрушение ДНК активными формами кислорода. Соответственно системы репарации ДНК, вовлеченные в сохранение геномной целостности, очень важны и для сохранения слуха. Ген *hOGG1* кодирует ключевой фермент системы репарации оснований, удаляющий из ДНК остатки 8-оксогуанина, образующегося под действием активных форм кислорода. Наиболее детально изучен полиморфизм, который приводит к замене серина на цистеин в положении 326 аминокислотной последовательности. Наличие этой мутации ведёт к снижению эффективности репарации радиационных и окислительных повреждений ДНК. В китайской популяции для носителей *Sus*-аллелей показан высокий риск развития тугоухости, вызванной шумом [46].

Из-за глобального генетического дрейфа региональные популяции могут иметь разнообразные нуклеотидные полиморфизмы, и *SNP*, значимый в одной части мира может не быть релевантным на другом континенте. В зависимости от популяционного гаплотипа обнаружили сочетание генотипов, состоящего из генов *GJB2*, *SOD2* и *CAT*, ассоциированных с индуцируемой шумом нейросенсорной тугоухостью [47].

Так, например, в китайской популяции S. Wang и соавторы (2014), используя *GMDR* метод, создали модель межгенного взаимодействия, состоящую из генов *GJB2*, *SOD2* и *CAT*, ассоциированных с индуцируемой шумом нейросенсорной тугоухостью [33].

Для бразильской популяции большая предрасположенность наблюдалась для комбинации генов *GSTM1*, *GSTT1* и митохондриальной гаплогруппы *L1* [48]. Такой комбинированный подход учитывает взаимодействие пересекающихся биохимических процессов. R. Clifford и соавторы (2016) с помощью базы данных *Reactome* организовали геномные и эпигеномные данные из научной литературы по нейросенсорной тугоухости, индуцируемой шумом, в систему клеточных метаболических путей. Всего было проанализировано 130 генов. Оказалось, что белки, кодируемые этими генами, в ответ на акустическую травму вызывают в организме 621 реакцию. Наиболее представительными были гены, отвечающие за клеточный ответ на стресс, на тепловой стресс, трансактивацию и активацию фактора теплового шока 1 ( $p=1\cdot 10^{-12}$ ), а также путь передачи сигнала от цитокинов семейства интерлейкина 6, взаимодействие адгеринов и каскад Толл-подобного рецептора 4 ( $p=3,06\cdot 10^{-6}$ ,  $p=6,07\cdot 10^{-6}$  и  $p=5,67\cdot 10^{-6}$  соответственно). Авторы рекомендуют использовать полученные результаты для дальнейших исследований [49].

Затрагивая другие гены, которые могут быть виновниками нейросенсорной тугоухости, закономерно коснуться гена аполипопротеина E (*apoE*). *ApoE* — это белок, участвующий в метаболизме липидов в организме, основной функцией которого является транспортировка липидов между различными клетками и тканями организма, а также он прочно связан с многочисленными физиологическими состояниями и нарушениями, кроме того имеются данные о повышенном риске возникновения индуцируемой шумом потери слуха [50].

S. Huanxi и соавторы (2016) выявили функционально значимый полиморфизм  $-656 T>G$  в промоторной области гена *APE1*, который может способствовать раз-

витию индуцируемой шумом потери слуха в китайской популяции. Исследователи обнаружили, что носители генотипа 656 T/T гена *APE1* имели повышенный риск индуцируемой шумом потери слуха. Однако эти результаты необходимо подтвердить в крупных проспективных популяционных исследованиях [51].

S. Zhang и соавторы (2019) обследовали 760 китайских текстильщиков, подвергавшихся воздействию шума. Сформированные группы (наблюдения и контроля), были разделены по результатам тональной аудиометрии (380 человек с нарушением и 380 без нарушения слуха). Было выполнено генотипирование трех полиморфизмов гена *ATP2B2* (*rs1719571*, *rs14154* и *rs3209637*). Результаты анализа показали, что аллель С полиморфизма *rs3209637* в гене *ATP2B2* является фактором риска развития ПНСТ среди китайских рабочих и может быть потенциальным биомаркером возникновения ПНСТ. [52]. Мутации в гене *ATP2B2* вызывают быстро прогрессирующее высокочастотное нарушение слуха [53].

Таким образом, проведенный анализ результатов последних исследований показал, что основными мишенями при анализе генетических факторов предрасположенности к индуцируемой шумом нейросенсорной тугоухости являются гены, кодирующие белки систем активации и регуляции фактора теплового шока, обезвреживания активных форм кислорода и передачи сигналов иммунной системы. Акустическая травма запускает множество ответных реакций в клетке, и, если есть предрасположенность в виде наличия генотипов/аллелей риска в однонуклеотидных полиморфизмах (SNPs) в генах, кодирующих соответствующие белки, это отражается на слуховой функции. Полногеномное секвенирование и поиск ассоциаций рассматриваются в качестве методов, которые позволят проводить дальнейшие более детальные исследования популяций, что, в конечном счете, обеспечит профилактику профессиональной нейросенсорной тугоухости и сохранение слуха.

### Список литературы

- To T.L., Cuadros A.M., Shah H., Hung W.H.W., Li Y., Kim S.H., Rubin D.H.F., Boe R.H., Rath S., Eaton J.K., Piccioni F., Goodale A., Kalani Z., Doench J.G., Root D.E., Schreiber S.L., Vafai S.B., Mootha V.K. A Compendium of Genetic Modifiers of Mitochondrial Dysfunction Reveals Intra-organelle Buffering. *Cell*. 2019; 179(5): 1222–1238.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.032> PMID: 31730859; PMCID: PMC7053407
- Посух О.А., Бады-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 распространности наследуемых форм потери слуха. *Журнал генетики и селекции*. 2016; 2(1). <https://doi.org/10.18699/VJ16/098>
- Маркова Т.Г., Близначев Е.А., Поляков А.В., Таварткиладзе Г.А. 20 лет изучения клинических проявлений GJB2-обусловленной тугоухости в России. *Вестник оториноларингологии*. 2018; 83(4): 31–6. <https://doi.org/10.17116/otorino201883431>
- Bolz H. Hereditary Hearing Loss and Its Syndromes Third Edition. *Eur J Hum Genet*. 2016; 24: 1650. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.67>
- Nadol J.B. Jr., Merchant S.N. Histopathology and molecular genetics of hearing loss in the human. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2001; 61(1): 1–15. [https://doi.org/10.1016/s0165-5876\(01\)00546-8](https://doi.org/10.1016/s0165-5876(01)00546-8) PMID: 11576626
- Morton C.C., Nance W.E. Newborn hearing screening — a silent revolution. *N Engl J Med*. 2006 May 18; 354(20): 2151–64. <https://doi.org/10.1056/NEJMra050700> PMID: 16707752
- 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): 1535–8. <https://doi.org/10.1097/00005537-200009000-00023> PMID: 10983956
- 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(4–5): 394–7. <https://doi.org/10.1007/s00439-002-0811-6> Epub 2002 Aug 16. PMID: 12384781.
- 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. <https://doi.org/10.1007/s00439-013-1358-4> PMID: 24077912; PMCID: PMC3898141.
- Gasparini P., Rabionet R., Barbuji G., Melchionda S., Petersen M., Brøndum-Nielsen K. et al. High carrier frequency of the 35delG deafness mutation in European populations. Genetic Analysis Consortium of GJB2 35delG. *Eur J Hum Genet*. 2000; 8(1): 19–23. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200406> PMID: 10713883.
- Morell R.J., Kim H.J., Hood L.J., Goforth L., Friderici K., Fisher R. et al. Mutations in the connexin 26 gene (GJB2) among Ashkenazi Jews with nonsyndromic recessive deafness. *N Engl J Med*. 1998 Nov 19; 339(21): 1500–5. <https://doi.org/10.1056/NEJM199811193392103> PMID: 9819448.
- 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(4): 329–33. <https://doi.org/10.1007/s00439-002-0889-x> Epub 2003 Jan 31. PMID: 12560944.
- 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(5): e68. <https://doi.org/10.1136/jmg.40.5.e68> PMID: 12746422; PMCID: PMC1735461.
- Wattanasirichaigoon D., Limwongse C., Jariengprasert C., Yenchitsomanus P.T., Tocharoenthanaphol C., Thongnoppakhun W. et al. 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): 452–60. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2004.00325.x> PMID: 15479191.
- 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): 53–6. [https://doi.org/10.1002/1096-8628\(20001106\)95:1<53::aid-ajmg11>3.0.co;2-2](https://doi.org/10.1002/1096-8628(20001106)95:1<53::aid-ajmg11>3.0.co;2-2) PMID: 11074495.
- Brobby G.W., Müller-Myhsok B., Horstmann R.D. Connexin 26 R143W mutation associated with recessive nonsyndromic sensorineural deafness in Africa. *N Engl J Med*. 1998; 338(8): 548–50. <https://doi.org/10.1056/NEJM199802193380813> PMID: 9471561.
- Пшеничникова В.Г., Чердонова А.М., Терютин Ф.М., Романов Г.П., Соловьев А.В., Федорова С.А., Барашков Н.А. Спектр и частота мутаций гена GJB2 (Cx26) у пациентов с нарушениями слуха в Республике Бурятия. *Медицинская ге-*

- нетика. 2021; 20(7): 26–36. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2021.07.26-36>
18. Tang H.Y., Fang P., Lin J.W., Darilek S., Osborne B.T., Haymond J.A., Manolidis S., et al. DNA sequence analysis and genotype-phenotype assessment in 71 patients with syndromic hearing loss or auditory neuropathy. *BMJ Open*. 2015; 5(5): e007506. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007506> PMID: 25991456; PMCID: PMC4442153.
  19. Долгих О.В., Старкова К.Г., Кривцов А.В., Бубнова О.А. Вариабельность иммунорегуляторных и генетических маркеров в условиях комбинированного воздействия факторов производственной среды. *Гигиена и санитария*. 2016; 95(1): 45–8. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-1-45-48>
  20. Ohlemiller K.K., Rice M.E., Gagnon P.M. Strial microvascular pathology and age-associated endocochlear potential decline in NOD congenic mice. *Hear Res*. 2008; 244(1–2): 85–97. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2008.08.001> Epub 2008 Aug 12. PMID: 18727954; PMCID: PMC2630541.
  21. Böttger E.C., Schacht J. The mitochondrion: a perpetrator of acquired hearing loss. *Hear Res*. 2013; 303: 12–9. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2013.01.006> Epub 2013 Jan 27. PMID: 23361190; PMCID: PMC3681877
  22. Chen F.Q., Zheng H.W., Hill K., Sha S.H. Traumatic noise activates Rho-family GTPases through transient cellular energy depletion. *J Neurosci*. 2012; 32(36): 12421–30. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6381-11.2012> PMID: 22956833; PMCID: PMC3445016
  23. Dai P., Yang W., Jiang S., Gu R., Yuan H., Han D., Guo W., Cao J. Correlation of cochlear blood supply with mitochondrial DNA common deletion in presbycusis. *Acta Otolaryngol*. 2004; 124(2): 130–6. <https://doi.org/10.1080/00016480410016586> PMID: 15072414
  24. Fischel-Ghodsian N. Mitochondrial deafness. *Ear Hear*. 2003; 24(4): 303–13. <https://doi.org/10.1097/01.AUD.0000079802.82344.B5> PMID: 12923421.
  25. Fridberger A., Flock A., Ulfendahl M., Flock B. Acoustic overstimulation increases outer hair cell Ca<sup>2+</sup> concentrations and causes dynamic contractions of the hearing organ. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95(12): 7127–32. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.12.7127> PMID: 9618550; PMCID: PMC22763
  26. Henderson D., Bielefeld E.C., Harris K.C., Hu B.H. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss. *Ear Hear*. 2006; 27(1): 1–19. <https://doi.org/10.1097/01.aud.0000191942.36672.f3> PMID: 16446561
  27. Hwang J.H., Liu K.S., Wu C.C., Liu T.C. Association of cadherin23 single nucleotide polymorphism with age-related hearing impairment in Han Chinese. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012; 147(3): 531–4. <https://doi.org/10.1177/0194599812446904> Epub 2012 May 11. PMID: 22581638
  28. Konings A., Van Laer L., Pawelczyk M., Carlsson P.I., Bondeson M.L., Rajkowska E., et al. Association between variations in CAT and noise-induced hearing loss in two independent noise-exposed populations. *Hum Mol Genet*. 2007; 16(15): 1872–83. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddm135> Epub 2009 Jun 13. PMID: 17567781
  29. Rabinowitz P.M., Pierce Wise J. Sr., Hur Mobo B., Antonucci P.G., Powell C., Slade M. Antioxidant status and hearing function in noise-exposed workers. *Hear Res*. 2002; 173(1–2): 164–71. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(02\)00350-7](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(02)00350-7) PMID: 12372644
  30. Carlsson P.I., Van Laer L., Borg E., Bondeson M.L., Thys M., Fransen E., Van Camp G. The influence of genetic variation in oxidative stress genes on human noise susceptibility. *Hear Res*. 2005; 202(1–2): 87–96. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2004.09.005> PMID: 15811702
  31. Fortunato G., Marciano E., Zarrilli F., Mazzaccara C., Intrieri M., Calcagno G. et al. Paraoxonase and superoxide dismutase gene polymorphisms and noise-induced hearing loss. *Clin Chem*. 2004; 50(11): 2012–8. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.037788> Epub 2004 Sep 2. PMID: 15345661
  32. Li X., Cao J., Wang J., Song H., Ji G., Dong Q. et al. PON2 and ATP2B2 gene polymorphisms with noise-induced hearing loss. *J Thorac Dis*. 2016; 8(3): 430–8. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.02.26> PMID: 27076938; PMCID: PMC4805785
  33. Wang S.L., Yu L.G., Liu R.P., Zhu W.Z., Gao W.M., Xue L.P., Jiang X., Zhang Y.H., et al. Gene-gene interaction of GJB2, SOD2, and CAT on occupational noise-induced hearing loss in Chinese Han population. *Biomed Environ Sci*. 2014 Dec; 27(12): 965–8. <https://doi.org/10.3967/bes.2014.131> PMID: 25484013
  34. Ohlemiller K.K. Recent findings and emerging questions in cochlear noise injury. *Hear Res*. 2008; 245(1–2): 5–17. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2008.08.007> Epub 2008 Aug 29. PMID: 18790034; PMCID: PMC2610263
  35. Grondin Y., Bortoni M.E., Sepulveda R., Ghelfi E., Bartos A., Cotanche D., Clifford R.E., Rogers R.A. Genetic Polymorphisms Associated with Hearing Threshold Shift in Subjects during First Encounter with Occupational Impulse Noise. *PLoS One*. 2015; 10(6): e0130827. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130827> PMID: 26121033; PMCID: PMC4488244
  36. Van Laer L., Carlsson P.I., Ottschytch N., Bondeson M.L., Konings A. et al. The contribution of genes involved in potassium-recycling in the inner ear to noise-induced hearing loss. *Hum Mutat*. 2006; 27(8): 786–95. <https://doi.org/10.1002/humu.20360> PMID: 16823764
  37. Pawelczyk M., Van Laer L., Fransen E., Rajkowska E., Konings A., Carlsson P.I., et al. Analysis of gene polymorphisms associated with K ion circulation in the inner ear of patients susceptible and resistant to noise-induced hearing loss. *Ann Hum Genet*. 2009; 73(4): 411–21. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2009.00521.x> PMID: 19523148
  38. Van Eyken E., Van Laer L., Fransen E., Topsakal V., Hendrickx J.J., Demeester K., et al. The contribution of GJB2 (Connexin 26) 35delG to age-related hearing impairment and noise-induced hearing loss. *Otol Neurotol*. 2007; 28(7): 970–5. <https://doi.org/10.197/MAO.0b013e3180dca1b9> PMID: 17909436
  39. Sakaguchi H., Tokita J., Müller U., Kachar B. Tip links in hair cells: molecular composition and role in hearing loss. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009; 17(5): 388–93. <https://doi.org/10.1097/MOO.0b013e3283303472> PMID: 19633555; PMCID: PMC2921850
  40. Henderson D., Bielefeld E.C., Harris K.C., Hu B.H. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss. *Ear Hear*. 2006 Feb; 27(1): 1–19. <https://doi.org/10.1097/01.aud.0000191942.36672.f3> PMID: 16446561
  41. Yang M., Tan H., Zheng J.R., Jiang C.Z. Relationship between GSTM1 and GSTT1 gene polymorphisms and noise induced hearing loss in Chinese workers. *Journal of hygiene research*. 2005; 34(6): 647–649.
  42. Zhang X., Liu Y., Zhang L., Yang Z., Shao Y., Jiang C., et al. Genetic variations in protocadherin 15 and their interactions with noise exposure associated with noise-induced hearing loss in Chinese population. *Environmental Research*. 2015; 135: 247–52. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.09.021>
  43. Lim H.H., Jenkins O.H., Myers M.W., Miller J.M., Altschuler R.A. Detection of HSP 72 synthesis after acoustic overstimulation in rat cochlea. *Hear Res*. 1993; 69(1–2): 146–50. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(93\)90102-7](https://doi.org/10.1016/0378-5955(93)90102-7) PMID: 8226334
  44. Yoshida N., Kristiansen A., Liberman M.C. Heat stress and protection from permanent acoustic injury in mice. *J Neurosci*. 1999; 19(22): 10116–24. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-22-10116.1999> PMID: 10559419; PMCID: PMC6782949
  45. Altschuler R.A., Fairfield D., Cho Y., Leonova E., Benjamin I.J., Miller J.M., Lomax M.I. Stress pathways in

- the rat cochlea and potential for protection from acquired deafness. *Audiol Neurootol*. 2002; 7(3): 152–6. <https://doi.org/10.1159/000058301> PMID: 12053136
46. Shen H., Cao J., Hong Z., Liu K., Shi J., Ding L., et al. A functional Ser326Cys polymorphism in hOGG1 is associated with noise-induced hearing loss in a Chinese population. *PLoS One*. 2014; 9(3): e89662. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089662> PMID: 24599382; PMCID: PMC3943766
  47. Azadegan-Dehkordi F., Ahmadi R., Kooihiyan M., Hashemzadeh-Chaleshtori M. Update of spectrum c.35delG and c.-23+1G>A mutations on the GJB2 gene in individuals with autosomal recessive nonsyndromic hearing loss. *Ann Hum Genet*. 2019; 83(1): 1–10. <https://doi.org/10.1111/ahg.12284> Epub 2018 Sep 3. PMID: 30175840
  48. Abreu-Silva R.S., Rincon D., Horimoto A.R., Sguillar A.P., Ricardo L.A., Kimura L., et al. The search of a genetic basis for noise-induced hearing loss (NIHL). *Ann Hum Biol*. 2011; 38(2): 210–8. <https://doi.org/10.3109/03014460.2010.513774> Epub 2010 Sep 3. PMID: 20812880
  49. Clifford R.E., Hoffer M., Rogers R. The Genomic Basis of Noise-induced Hearing Loss: A Literature Review Organized by Cellular Pathways. *Otol Neurotol*. 2016; 37(8): e309–16. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001073>
  50. Shen H., Dou J., Han L., Bai Y., Li Q., Hong Z., et al. Genetic variation in APE1 gene promoter is associated with noise-induced hearing loss in a Chinese population. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2016; 89(4): 621–628. <https://doi.org/10.1007/s00420-015-1100-8>
  51. Shen H., Dou J., Han L., Bai Y., Li Q., Hong Z., et al. Genetic variation in APE1 gene promoter is associated with noise-induced hearing loss in a Chinese population. *Int Arch Occup Environ Health*. 2016; 89(4): 621–8. <https://doi.org/10.1007/s00420-015-1100-8> Epub 2015 Oct 27. PMID: 26507517
  52. Zhang S., Ding E., Yin H., Zhang H., Zhu B. Research and Discussion on the Relationships between Noise-Induced Hearing Loss and ATP2B2 Gene Polymorphism. *Int J Genomics*. 2019; 2019: 5048943. <https://doi.org/10.1155/2019/5048943> PMID: 31886164; PMCID: PMC6914915
  53. Smits J.J., Oostrik J., Beynon A.J., Kant S.G., de Koning Gans P.A.M. et al. De novo and inherited loss-of-function variants of ATP2B2 are associated with rapidly progressive hearing impairment. *Hum Genet*. 2019; 138(1): 61–72. <https://doi.org/10.1007/s00439-018-1965-1> Epub 2018 Dec 8. PMID: 30535804; PMCID: PMC6514080
- ### References
1. To T.L., Cuadros A.M., Shah H., Hung W.H.W., Li Y., Kim S.H., Rubin D.H.F., Boe R.H., Rath S., Eaton J.K., Piccioni F., Goodale A., Kalani Z., Doench J.G., Root D.E., Schreiber S.L., Vafai S.B., Mootha V.K. A Compendium of Genetic Modifiers of Mitochondrial Dysfunction Reveals Intra-organelle Buffering. *Cell*. 2019; 179(5): 1222–1238.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.032> PMID: 31730859; PMCID: PMC7053407
  2. Posukh O.L., Bady-Khoo M.S., Zytzar M.V., Mikhalskaya V.Yu., Lashin S.A., Barashkov N.A., Romanov G.P. The role of the socio-demographic structure of communities deaf people in the prevalence of inherited forms of hearing loss. *Zhurnal genetiki i selektsii*. 2016; 2(1). <https://doi.org/10.18699/VJ16/098> (in Russian).
  3. Markova T.G., Bliznets E.A., Polyakov A.V., Tavartkiladze G.A. 20 years of studying the clinical manifestations of GJB2-mediated hearing loss in Russia. *Vestnik otorinolaringologii*. 2018; 83(4): 31–6. <https://doi.org/10.17116/otorino201883431>
  4. Bolz H. Hereditary Hearing Loss and Its Syndromes Third Edition. *Eur J Hum Genet*. 2016; 24: 1650. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.67>
  5. Nadol J.B. Jr., Merchant S.N. Histopathology and molecular genetics of hearing loss in the human. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2001; 61(1): 1–15. [https://doi.org/10.1016/s0165-5876\(01\)00546-8](https://doi.org/10.1016/s0165-5876(01)00546-8) PMID: 11576626
  6. Morton C.C., Nance W.E. Newborn hearing screening — a silent revolution. *N Engl J Med*. 2006 May 18; 354(20): 2151–64. <https://doi.org/10.1056/NEJMra050700> PMID: 16707752
  7. 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): 1535–8. <https://doi.org/10.1097/00005537-200009000-00023> PMID: 10983956
  8. 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(4–5): 394–7. <https://doi.org/10.1007/s00439-002-0811-6> Epub 2002 Aug 16. PMID: 12384781.
  9. 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. <https://doi.org/10.1007/s00439-013-1358-4> PMID: 24077912; PMCID: PMC3898141.
  10. Gasparini P., Rabionet R., Barbuiani G., Melchionda S., Petersen M., Brøndum-Nielsen K. et al. High carrier frequency of the 35delG deafness mutation in European populations. Genetic Analysis Consortium of GJB2 35delG. *Eur J Hum Genet*. 2000; 8(1): 19–23. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200406> PMID: 10713883.
  11. Morell R.J., Kim H.J., Hood L.J., Goforth L., Friderici K., Fisher R. et al. Mutations in the connexin 26 gene (GJB2) among Ashkenazi Jews with nonsyndromic recessive deafness. *N Engl J Med*. 1998 Nov 19; 339(21): 1500–5. <https://doi.org/10.1056/NEJM199811193392103> PMID: 9819448.
  12. 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(4): 329–33. <https://doi.org/10.1007/s00439-002-0889-x> Epub 2003 Jan 31. PMID: 12560944.
  13. 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(5): e68. <https://doi.org/10.1136/jmg.40.5.e68> PMID: 12746422; PMCID: PMC1735461.
  14. Wattanasirichaigoon D., Limwongse C., Jariengprasert C., Yenchitsomanus P.T., Tocharoenthanaphol C., Thongnoppakhun W. et al. 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): 452–60. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2004.00325.x> PMID: 15479191.
  15. 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): 53–6. [https://doi.org/10.1002/1096-8628\(20001106\)95:1<53::aid-ajmg11>3.0.co;2-2](https://doi.org/10.1002/1096-8628(20001106)95:1<53::aid-ajmg11>3.0.co;2-2) PMID: 11074495.
  16. Brobby G.W., Müller-Myhsok B., Horstmann R.D. Connexin 26 R143W mutation associated with recessive nonsyndromic sensorineural deafness in Africa. *N Engl J Med*. 1998; 338(8): 548–50. <https://doi.org/10.1056/NEJM199802193380813>. PMID: 9471561.
  17. Pshennikova V.G., Cherdonova A.M., Teryutin F.M., Romanov G.P., Soloviev A.V., Fedorova S.A., Barashkov

- N.A. Spectrum and frequency of mutations in the GJB2 (Cx26) gene in patients with hearing impairments in the Republic of Buryatia. *Meditsinskaya genetika*. 2021; 20(7): 26–36. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2021.07.26-36> (in Russian).
18. Tang H.Y., Fang P., Lin J.W., Darilek S., Osborne B.T., Haymond J.A., Manolidis S. et al. DNA sequence analysis and genotype-phenotype assessment in 71 patients with syndromic hearing loss or auditory neuropathy. *BMJ Open*. 2015; 5(5): e007506. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007506> PMID: 25991456; PMCID: PMC4442153.
  19. Dolgikh O.V., Starkova K.G., Krivtsov A.V., Bubnova O.A. Variability of immunoregulatory and genetic markers under combined exposure to industrial environment factors. *Gigiena i sanitariya*. 2016; 95(1): 45–8. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-1-45-48> (in Russian).
  20. Ohlemiller K.K., Rice M.E., Gagnon P.M. Strial microvascular pathology and age-associated endocochlear potential decline in NOD congenic mice. *Hear Res*. 2008; 244(1–2): 85–97. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2008.08.001> Epub 2008 Aug 12. PMID: 18727954; PMCID: PMC2630541.
  21. Böttger E.C., Schacht J. The mitochondrion: a perpetrator of acquired hearing loss. *Hear Res*. 2013; 303: 12–9. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2013.01.006> Epub 2013 Jan 27. PMID: 23361190; PMCID: PMC3681877
  22. Chen F.Q., Zheng H.W., Hill K., Sha S.H. Traumatic noise activates Rho-family GTPases through transient cellular energy depletion. *J Neurosci*. 2012; 32(36): 12421–30. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6381-11.2012> PMID: 22956833; PMCID: PMC3445016
  23. Dai P., Yang W., Jiang S., Gu R., Yuan H., Han D., Guo W., Cao J. Correlation of cochlear blood supply with mitochondrial DNA common deletion in presbycusis. *Acta Otolaryngol*. 2004; 124(2): 130–6. <https://doi.org/10.1080/00016480410016586> PMID: 15072414
  24. Fischel-Ghodsian N. Mitochondrial deafness. *Ear Hear*. 2003; 24(4): 303–13. <https://doi.org/10.1097/01.AUD.0000079802.82344.B5> PMID: 12923421.
  25. Fridberger A., Flock A., Ulfendahl M., Flock B. Acoustic overstimulation increases outer hair cell Ca<sup>2+</sup> concentrations and causes dynamic contractions of the hearing organ. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95(12): 7127–32. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.12.7127> PMID: 9618550; PMCID: PMC22763
  26. Henderson D., Bielefeld E.C., Harris K.C., Hu B.H. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss. *Ear Hear*. 2006; 27(1): 1–19. <https://doi.org/10.1097/01.aud.0000191942.36672.f3> PMID: 16446561
  27. Hwang J.H., Liu K.S., Wu C.C., Liu T.C. Association of cadherin23 single nucleotide polymorphism with age-related hearing impairment in Han Chinese. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012; 147(3): 531–4. <https://doi.org/10.1177/0194599812446904> Epub 2012 May 11. PMID: 22581638
  28. Konings A., Van Laer L., Pawelczyk M., Carlsson P.I., Bondeson M.L., Rajkowska E. et al. Association between variations in CAT and noise-induced hearing loss in two independent noise-exposed populations. *Hum Mol Genet*. 2007; 16(15): 1872–83. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddm135> Epub 2009 Jun 13. PMID: 17567781
  29. Rabinowitz P.M., Pierce Wise J. Sr., Hur Mobo B., Antonucci P.G., Powell C., Slade M. Antioxidant status and hearing function in noise-exposed workers. *Hear Res*. 2002; 173(1–2): 164–71. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(02\)00350-7](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(02)00350-7) PMID: 12372644
  30. Carlsson P.I., Van Laer L., Borg E., Bondeson M.L., Thys M., Franssen E., Van Camp G. The influence of genetic variation in oxidative stress genes on human noise susceptibility. *Hear Res*. 2005; 202(1–2): 87–96. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2004.09.005> PMID: 15811702
  31. Fortunato G., Marciano E., Zarrilli F., Mazzaccara C., Intrieri M., Calcagno G. et al. Paraoxonase and superoxide dismutase gene polymorphisms and noise-induced hearing loss. *Clin Chem*. 2004; 50(11): 2012–8. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.037788> Epub 2004 Sep 2. PMID: 15345661
  32. Li X., Cao J., Wang J., Song H., Ji G., Dong Q. et al. PON2 and ATP2B2 gene polymorphisms with noise-induced hearing loss. *J Thorac Dis*. 2016; 8(3): 430–8. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.02.26> PMID: 27076938; PMCID: PMC4805785
  33. Wang S.L., Yu L.G., Liu R.P., Zhu W.Z., Gao W.M., Xue L.P., Jiang X., Zhang Y.H., et al. Gene-gene interaction of GJB2, SOD2, and CAT on occupational noise-induced hearing loss in Chinese Han population. *Biomed Environ Sci*. 2014 Dec; 27(12): 965–8. <https://doi.org/10.3967/bes2014.131> PMID: 25484013
  34. Ohlemiller K.K. Recent findings and emerging questions in cochlear noise injury. *Hear Res*. 2008; 245(1–2): 5–17. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2008.08.007> Epub 2008 Aug 29. PMID: 18790034; PMCID: PMC2610263
  35. Grondin Y., Bortoni M.E., Sepulveda R., Ghelfi E., Bartos A., Cotanche D., Clifford R.E., Rogers R.A. Genetic Polymorphisms Associated with Hearing Threshold Shift in Subjects during First Encounter with Occupational Impulse Noise. *PLoS One*. 2015; 10(6): e0130827. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130827> PMID: 26121033; PMCID: PMC4488244
  36. Van Laer L., Carlsson P.I., Ottschytch N., Bondeson M.L., Konings A. et al. The contribution of genes involved in potassium-recycling in the inner ear to noise-induced hearing loss. *Hum Mutat*. 2006; 27(8): 786–95. <https://doi.org/10.1002/humu.20360> PMID: 16823764
  37. Pawelczyk M., Van Laer L., Franssen E., Rajkowska E., Konings A., Carlsson P.I. et al. Analysis of gene polymorphisms associated with K ion circulation in the inner ear of patients susceptible and resistant to noise-induced hearing loss. *Ann Hum Genet*. 2009; 73(4): 411–21. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2009.00521.x> PMID: 19523148
  38. Van Eyken E., Van Laer L., Franssen E., Topsakal V., Hendrickx J.J., Demeester K. et al. The contribution of GJB2 (Connexin 26) 35delG to age-related hearing impairment and noise-induced hearing loss. *Otol Neurotol*. 2007; 28(7): 970–5. <https://doi.org/10.197/MAO.0b013e3180dca1b9> PMID: 17909436
  39. Sakaguchi H., Tokita J., Müller U., Kachar B. Tip links in hair cells: molecular composition and role in hearing loss. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009; 17(5): 388–93. <https://doi.org/10.1097/MOO.0b013e3283303472> PMID: 19633555; PMCID: PMC2921850
  40. Henderson D., Bielefeld E.C., Harris K.C., Hu B.H. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss. *Ear Hear*. 2006 Feb; 27(1): 1–19. <https://doi.org/10.1097/01.aud.0000191942.36672.f3> PMID: 16446561
  41. Yang M., Tan H., Zheng J.R., Jiang C.Z. Relationship between GSTM1 and GSTT1 gene polymorphisms and noise induced hearing loss in Chinese workers. *Journal of hygiene research*. 2005; 34(6): 647–649.
  42. Zhang X., Liu Y., Zhang L., Yang Z., Shao Y., Jiang C., et al. Genetic variations in protocadherin 15 and their interactions with noise exposure associated with noise-induced hearing loss in Chinese population. *Environmental Research*. 2015; 135: 247–52. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.09.021>
  43. Lim H.H., Jenkins O.H., Myers M.W., Miller J.M., Altschuler R.A. Detection of HSP 72 synthesis after acoustic overstimulation in rat cochlea. *Hear Res*. 1993; 69(1–2): 146–50. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(93\)90102-7](https://doi.org/10.1016/0378-5955(93)90102-7) PMID: 8226334
  44. Yoshida N., Kristiansen A., Liberman M.C. Heat stress and protection from permanent acoustic injury in mice. *J Neurosci*. 1999; 19(22): 10116–24. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-22-10116.1999> PMID: 10559419; PMCID: PMC6782949

45. Altschuler R.A., Fairfield D., Cho Y., Leonova E., Benjamin I.J., Miller J.M., Lomax M.I. Stress pathways in the rat cochlea and potential for protection from acquired deafness. *Audiol Neurootol.* 2002; 7(3): 152–6. <https://doi.org/10.1159/000058301> PMID: 12053136
46. Shen H., Cao J., Hong Z., Liu K., Shi J., Ding L. et al. A functional Ser326Cys polymorphism in hOGG1 is associated with noise-induced hearing loss in a Chinese population. *PLoS One.* 2014; 9(3): e89662. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089662> PMID: 24599382; PMCID: PMC3943766
47. Azadegan-Dehkordi F., Ahmadi R., Koohiyan M., Hashemzadeh-Chaleshtori M. Update of spectrum c.35delG and c.-23+1G>A mutations on the GJB2 gene in individuals with autosomal recessive nonsyndromic hearing loss. *Ann Hum Genet.* 2019; 83(1): 1–10. <https://doi.org/10.1111/ahg.12284> Epub 2018 Sep 3. PMID: 30175840
48. Abreu-Silva R.S., Rincon D., Horimoto A.R., Sguillar A.P., Ricardo L.A., Kimura L. et al The search of a genetic basis for noise-induced hearing loss (NIHL). *Ann Hum Biol.* 2011; 38(2): 210–8. <https://doi.org/10.3109/03014460.2010.513774> Epub 2010 Sep 3. PMID: 20812880
49. Clifford R.E., Hoffer M., Rogers R. The Genomic Basis of Noise-induced Hearing Loss: A Literature Review Organized by Cellular Pathways. *Otol Neurotol.* 2016; 37(8): e309–16. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001073>
50. Shen H., Dou J., Han L., Bai Y., Li Q., Hong Z. et al. Genetic variation in APE1 gene promoter is associated with noise-induced hearing loss in a Chinese population. *International Archives of Occupational and Environmental Health.* 2016; 89(4): 621–628. <https://doi.org/10.1007/s00420-015-1100-8>
51. Shen H., Dou J., Han L., Bai Y., Li Q., Hong Z. et al. Genetic variation in APE1 gene promoter is associated with noise-induced hearing loss in a Chinese population. *Int Arch Occup Environ Health.* 2016; 89(4): 621–8. <https://doi.org/10.1007/s00420-015-1100-8> Epub 2015 Oct 27. PMID: 26507517
52. Zhang S., Ding E., Yin H., Zhang H., Zhu B. Research and Discussion on the Relationships between Noise-Induced Hearing Loss and ATP2B2 Gene Polymorphism. *Int J Genomics.* 2019; 2019: 5048943. <https://doi.org/10.1155/2019/5048943> PMID: 31886164; PMCID: PMC6914915
53. Smits J.J., Oostrik J., Beynon A.J., Kant S.G., de Koning Gans P.A.M. et al. De novo and inherited loss-of-function variants of ATP2B2 are associated with rapidly progressive hearing impairment. *Hum Genet.* 2019; 138(1): 61–72. <https://doi.org/10.1007/s00439-018-1965-1> Epub 2018 Dec 8. PMID: 30535804; PMCID: PMC6514080