

К вопросу о генетической предрасположенности к развитию хронической нейросенсорной тугоухости

© Е.Е. БАШМАКОВА¹, В.В. КРАСИЦКАЯ¹, А.Д. ЮШКОВА¹, К.Г. ДОБРЕЦОВ², Л.А. ФРАНК¹

¹Институт биофизики Сибирского отделения Российской академии наук — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Россия; ²ФГБУЗ «Клиническая больница 122 им. Л.Г. Соколова» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Исследовать наличие однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в генах *CAT*, *NCL*, *HSPA1L*, *PCDH15* и *PON2* и их ассоциации с нарушениями слуха у лиц, работающих в цехе машиностроительного завода (АО «Красмаш», Красноярск) в условиях повышенного уровня шума.

Материал и методы. Были проанкетированы и обследованы 443 работника АО «Красмаш», работающих в цехе не менее 1 года. Исследование слуха осуществляли речевой и тональной аудиометрией. Тональную аудиометрию проводили по стандартной методике в диапазоне частот 125—8000 Гц. Работники с хроническими заболеваниями органов слуха, травмой головы, перенесшие менингит и имеющие случаи нарушения слуха в семейном анамнезе, были исключены из исследования. Аллельный состав исследуемых генов был определен в оставшейся группе из 288 работников (исследуемая группа). Полиморфизмы выявляли с помощью ранее разработанного авторами биолюминесцентного способа определения SNP. Исследуемая группа включала 122 человека со снижением слуха (экспериментальная выборка) и 166 работников без снижения слуха (контрольная выборка).

Результаты. Анализ результатов генотипирования аллельных вариантов rs494024 (*CAT*), rs7598759 (*NCL*), rs2227956 (*HSPA1L*), rs7095441 (*PCDH15*) и rs7785846 (*PON2*) показал, что частоты встречаемости в исследуемой группе не отличаются и сопоставимы с таковыми для европейской популяции. При анализе распределения генотипов исследуемых мутаций между экспериментальной и контрольной группами не было выявлено статистически значимых различий. Также не выявлено статистически значимых ассоциаций риска хронической нейросенсорной тугоухости с носительством одновременно двух исследуемых SNP и более; с носительством исследуемых SNP и клиническими характеристиками (степень потери слуха, тиннитус). В группе работников со стажем от 5 до 16 лет во вредных условиях труда обнаружена ассоциация с риском развития нарушения слуха для SNP rs494024, а также при его сочетании с rs7598759.

Заключение. Для SNP rs7598759, rs2227956 и rs7095441 ассоциаций с риском развития хронической нейросенсорной тугоухости не обнаружено. В группе людей со стажем работы в условиях повышенного уровня шума от 5 до 16 лет обнаружена ассоциация с нарушениями слуха для SNP rs494024, а также его сочетания с rs7598759. Обнаруженные ассоциации требуют дополнительного изучения.

Ключевые слова: нейросенсорная тугоухость, однонуклеотидный полиморфизм (SNP), биолюминесцентный способ генотипирования SNP.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Башмакова Е.Е. — e-mail: bashmakovae@ibp.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8951-8599>
Красицкая В.В. — e-mail: vasilisa.krasitskaya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7018-2581>
Юшкова А.Д. — e-mail: nastya_y97@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6854-1562>
Добрецов К.Г. — e-mail: ekdobretsov@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7468-9117>
Франк Л.А. — e-mail: lfrank@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4462-1944>

Автор, ответственный за переписку: Башмакова Е.Е. — e-mail: bashmakovae@ibp.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Башмакова Е.Е., Красицкая В.В., Юшкова А.Д., Добрецов К.Г., Франк Л.А. К вопросу о генетической предрасположенности к развитию хронической нейросенсорной тугоухости. *Вестник оториноларингологии*. 2021;86(1):15–19. <https://doi.org/10.17116/otorino20218601115>

To the question of genetic predisposition to the development of professional sensorineural hearing loss

© Е.Е. BASHMAKOVA¹, V.V. KRASITSKAYA¹, A.D. YUSHKOVA¹, K.G. DOBRECOV², L.A. FRANK¹

¹Institute of Biophysics Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russia;

²Clinical Hospital 122 named after L.G. Sokolov FMBA of Russia, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Objective was to study single-nucleotide polymorphisms (SNP) in *CAT*, *NCL*, *HSPA1L*, *PCDH15*, and *PON2* genes and their associations with hearing impairment among the people working among noise-exposed workers of the machine-building plant (JSC «Krasmach», Krasnoyarsk, Eastern Siberia, Russia).

Materials and methods. The 443 employees of Krasmach JSC, who have been working under conditions of increased noise for at least 1 year, were surveyed and examined. A hearing study was performed by speech and tonal audiometry. Tonal audiometry was carried out in accord with according to a standard method in the frequency range 125—8000 Hz. People with chronic

hearing impairment, survivors of meningitis and family history of hearing impairment were excluded from the study. The allelic composition of the studied genes was determined in the remaining group of 288 workers (study group). Polymorphisms were detected using bioluminescent method, developed by the authors earlier. The study group comprised 122 people with hearing impairment (experimental group) and 166 people without impairment (control group).

Results. The genotyping results of on allelic variants rs494024 (*CAT*), rs7598759 (*NCL*), rs2227956 (*HSPA1L*), rs7095441 (*PCDH15*) and rs7785846 (*PON2*) showed that their frequencies in the study group did not differ and were comparable with those for the European population. No statistically significant differences were revealed in the distribution of the genotypes of the studied mutations between the experimental and control groups. Also no statistically significant associations we found between hearing impairment and availability of two or several SNPs, or these SNPs and clinical characteristics of the disease (degree of hearing impairment, tinnitus). In the group of workers with an experience of 5 to 16 years, an association was found for hearing impairment and SNP rs494024, as well as when it is combined with rs7598759.

Conclusions. The associations between SNP rs7598759, rs2227956, and rs7095441 and hearing impairment were not found. In the group of workers with 5—16 year experience, this association was found for SNP rs494024, as well as when it is combined with rs7598759. Discovered associations require further study.

Keywords: sensorineural hearing loss, single-nucleotide polymorphism (SNP), bioluminescent method of SNP genotyping.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Bashmakova E.E. — e-mail: bashmakovae@ibp.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8951-8599>

Krasitskaya V.V. — e-mail: vasilisa.krasitskaya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7018-2581>

Yushkova A.D. — e-mail: nastya_y97@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6854-1562>

Dobretsov K.G. — e-mail: ekdobretsov@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7468-9117>

Frank L.A. — e-mail: lfrank@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4462-1944>

Corresponding author: Bashmakova E.E. — e-mail: bashmakovae@ibp.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Bashmakova EE, Krasitskaya VV, Yushkova AD, Dobretsov KG, Frank LA. On the issue of genetic predisposition to the development of chronic sensorineural hearing loss. *Bulletin of Otorhinolaryngology = Vestnik otorinolaringologii*. 2021;86(1):15—19. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/otorino20218601115>

Профессиональная нейросенсорная тугоухость относится к заболеваниям, проблема диагностики и профилактики которых является одной из актуальных для стран со значительным сектором тяжелой промышленности. В России среди профессиональных заболеваний, вызванных физическими факторами условий труда, показатели профессиональной нейросенсорной тугоухости от воздействия шума среди работников различных отраслей экономики страны занимают лидирующее место и в период с 2003 по 2016 г. увеличились более чем в 2 раза — с 12,5% до 26,7% [1].

Индукцируемая шумом потеря слуха — это нейросенсорное повреждение, которое развивается при длительном (10—14 лет) воздействии шума с преимущественно высокой частотой — 4—6 kHz и уровнем шума, превышающим предельно допустимый (на территории РФ он составляет 80 дБА, СН 2.2.4/2.1.8.562-96 [2—4]). Это заболевание рассматривают как комплексное, связанное с взаимодействием факторов внешней среды и индивидуальных, в том числе генетической предрасположенности. Анализ данных литературы показал, что ассоциация с риском развития индуцируемой шумом потери слуха, или хронической нейросенсорной тугоухости (ХНТ), была установлена в разных популяциях для разных полиморфизмов в разных генах [5]. Основные полиморфизмы локализованы в генах антиоксидантных систем, калиевого гомеостаза и формирования межклеточных контактов, клеточного стресса, активации и регуляции фактора теплового шока, а также в генах передачи сигналов иммунной системы.

До настоящего времени исследований о распространенности в России полиморфизмов, ассоциированных с предрасположенностью к этому заболеванию, не проводилось.

В настоящей работе представлен анализ результатов, полученных при обследовании работников цеха АО «Крас-

маш», по выявлению точковых мутаций, предположительно связанных с риском ХНТ. Изучены однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), для которых, по данным литературы, установлена достоверная ассоциация с ХНТ в европейской популяции [5]: rs494024 в гене каталазы (*CAT*) из группы белков окислительного стресса; rs7598759 в гене нуклеолина (*NCL*), фосфопротеина — посредника антиапоптозного эффекта белков теплового шока; rs2227956 в гене белка теплового шока (*HSPA1L*); rs7095441 в гене протокадерина (*PCDH15*), одного из ключевых белков, вовлеченных в поддержание калиевого гомеостаза и формирование межклеточных контактов; rs7785846 в гене параксоназы-2 (*PON2*), для которого установлена ассоциация с риском ХНТ в китайской популяции [5].

Полиморфизмы выявляли с помощью разработанного нами ранее биoluminesцентного способа выявления SNP [6, 7]. Способ был ранее успешно использован при генотипировании полиморфизмов, ассоциированных с нарушениями системы гемостаза, а также полиморфизмов гена *MC1R*, ассоциированных с угрозой возникновения меланомного рака кожи [8, 9].

Материал и методы

Образцы венозной крови работников цеха АО «Красмаш», работающих в цехе в условиях постоянного шума, превышающего предельно допустимый уровень, были предоставлены ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России». Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ ФСНКЦ ФМБА. При сборе материала получено информированное согласие от каждого участника.

Исследование слуха осуществляли речевой и тональной пороговой аудиометрией. Тональную пороговую аудио-

метрию проводили по стандартной методике в диапазоне частот 125—8000 Гц.

Были проанкетированы и аудиологически обследованы 443 работника АО «Красмаш», работающих в цехе в условиях шума не менее 1 года. Работники с хроническими заболеваниями органов слуха, травмой головы, перенесшие менингит и имеющие случаи нарушения слуха в семейном анамнезе, были исключены из исследования. Аллельный состав исследуемых генов был определен в оставшейся группе из 288 работников (исследуемая группа). Экспериментальная выборка включала 122 человека со снижением слуха: 90 — с начальными признаками воздействия шума на органы слуха, 30 — со снижением слуха I степени, 1 — со снижением слуха II степени и 1 — со снижением слуха III степени. Среди них 102 (83,61%) мужчины и 20 (16,39%) женщин. Медиана по возрасту составила 57 (51—61) лет. Медиана по стажу работы в условиях шума — 13,5 (7,8—35) года. Контрольную выборку составили 166 работников без снижения слуха, среди них 104 (62,65%) мужчины и 62 (37,35%) женщины. Медиана по возрасту составила 43 (36—52) года. Медиана по стажу работы в условиях шума — 10 (7—15) лет. При этом экспериментальная и контрольная группы различались по стажу, возрасту и полу ($p < 0,05$). Подавляющее большинство в экспериментальной и контрольной группах составляли русские (96,7 и 96,4% соответственно).

ДНК из лейкоцитов, полученных с 500 мкл цельной крови, выделяли набором *diaGene* («Диа-М», Россия) согласно рекомендациям производителя.

В качестве контрольного положительного образца как необходимого элемента тест-системы созданы образцы ДНК — плазмиды со вставками исследуемых полиморфных участков с нормальной и альтернативной последовательностями по исследуемым точковым заменам. Нуклеотидные последовательности контрольных образцов ДНК были подтверждены секвенированием по Сэнгеру в ЦКП «Геномика» СО РАН (Россия). Генотип клинических образцов определяли по значению дискриминационного фактора Д относительно контрольных образцов.

Биолюминесцентный анализ полиморфизмов в образцах ДНК проводили, как описано ранее в [7—9]. Исползованные в анализе репортерные биолюминесцентные белки — высокоочищенные мутантные варианты Ca^{2+} -регулируемого фотопротеина обелина с разными характеристиками биолюминесценции, а также их конъюгаты получали ранее описанными методами [10]. В работе использовали комплект праймеров для получения соответствующих исследуемых полиморфных фрагментов ДНК, а также для РЕХТ-реакций. Праймеры, использованные в работе, синтезированы фирмой «Биосан» (Россия).

Статистическая обработка результатов

Данные обрабатывали с использованием программного пакета Microsoft Excel для Windows 8.1, статистического программного обеспечения Statistica 12 («Statsoft», Россия) и Comprehensive Meta-Analysis («Biostat Inc», США). Статистическая обработка данных в исследовании случай—контроль проводилась с помощью программы Ген Эксперт (https://gen-exr.ru/calculator_or.php). U-тест Манна-Уитни использовали для сравнения количественных данных. Критерий χ^2 Пирсона использовали для сравнения частот вариантов генов среди экспериментальной и контрольной групп, а также для сравнения характеристик в группе случаев среди носителей минорных аллелей и без них.

При расчетах учитывался уровень значимости $p < 0,05$. Ассоциация между вариантами исследуемых генов и тугоухостью оценивалась по отношению шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ), значения $p < 0,05$ считались значимыми.

Результаты и обсуждение

В период с 2016 по 2017 г. были проанкетированы и аудиологически обследованы работники АО «Красмаш», работающие в условиях постоянного шума, превышающего предельно допустимый уровень. В исследовании участвовали 288 работников (исследуемая группа), из них 122 со снижением слуха разной степени (экспериментальная группа) и 166 без снижения слуха (контрольная группа).

Анализ результатов генотипирования аллельных вариантов rs494024 (*CAT*), rs7598759 (*NCL*), rs2227956 (*HSPAIL*), rs7095441 (*PCDH15*) и rs7785846 (*PON2*) показал, что частоты встречаемости в исследуемой группе не отличаются и сопоставимы с таковыми для европейской популяции. Данные о частоте исследуемых минорных аллелей в европейской популяции взяты из представленных в базе NCBI результатов проекта *MapMap*. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>).

При анализе распределения генотипов исследуемых полиморфизмов между экспериментальной и контрольной группами не было выявлено статистически значимых различий. Также не выявлено статистически значимых ассоциаций риска ХНТ с носительством одновременно двух исследуемых полиморфизмов и более; с носительством исследуемых полиморфизмов и клиническими характеристиками (степень потери слуха, тиннитус).

Следует отметить, что выборки несколько различались по стажу работы сотрудников в условиях повышенного шума: 13,5 (7,8—35) года для экспериментальной и 10 (7—15) лет для контрольной группы. Считается, что профессиональная тугоухость развивается у работающих в шуме от 10 до 19 лет [4]. Следуя этому критерию и ужесточив его условия, из исследуемой группы выделили группу работников со стажем от 5 до 16 лет включительно. В ней оказалось 170 человек, из них 53 с нарушениями (группа случаев) и 117 без нарушений слуха (группа контроля), с достоверно не отличающейся медианой по стажу — 10 (7—12) и 10 (8—13) лет соответственно. В то же время достоверное различие между группами по возрасту сохранилось: $Me = 54$ года (47—59) для первой и 42 (34—49,5) года для второй группы. В группу случаев вошли 10 женщин и 43 мужчины, а в группу контроля 47 женщин и 70 мужчин. Было обнаружено, что носители генотипа СТ по полиморфизму rs 494024 в гене каталазы в группе случаев встречаются в 2 раза чаще, а генотип СС — достоверно реже (см. таблицу), что указывает на возможную связь данного полиморфизма с риском ХНТ.

Связь между наличием минорного аллеля Т и проявлением эффекта потери слуха оценивали по доминантной модели наследования, объединив всех гетерозигот и гомозигот. Оказалось, что лица, имеющие данный аллель в гомозиготном и гетерозиготном состоянии почти в 3 раза чаще встречались в группе случаев (ОШ: 2,95; 95% ДИ: 1,38—6,29; $p = 0,004$). Таким образом, можно предположить, что аллель Т полиморфизма rs494024 в гене каталазы является предрасполагающим к развитию ХНТ. Известно, что окислительный стресс, возникающий в результате увеличения уровня активных форм кислорода (АФК) под воздействием шума, является преобладающим фактором, вызывающим поте-

Распределение частот генотипов изученных полиморфных вариантов среди работников со стажем от 5 до 16 лет: случай (53 человека) и контроль (117); n (%) — число носителей генотипа и их доля в группе

Genotypes frequency of the studied polymorphisms among workers with 5 to 16 years of experience: case (53 people) and control (117 people); n (%) — the number of carriers of the genotype and their part in the group

SNP (ген)	Генотип	Случай n (%)	Контроль n (%)	ОШ (95%ДИ)	p
rs494024 (CAT)	CC	11 (20,8)	51 (43,6)	0,34 (0,16—0,72)	0,02
	CT	31 (58,5)	49 (41,9)	1,96 (1,01—3,78)	
	TT	11 (20,8)	17 (14,5)	1,54 (0,67—3,57)	
rs7598759 (NCL)	CC	12 (22,6)	33 (28,2)	0,75 (0,35—1,59)	0,11
	CT	36 (67,9)	61 (52,1)	1,94 (0,98—3,84)	
	TT	6 (9,4)	23 (19,7)	0,43 (0,15—1,19)	
rs7095441 (PCDH15)	CC	19 (35,8)	41 (35)	1,04 (0,53—2,04)	0,99
	CT	27 (50,9)	60 (51,3)	0,99 (0,52—1,89)	
	TT	7 (13,2)	16 (13,7)	0,96 (0,37—2,49)	
rs2227956 (HSPA1L)	AA	37 (69,8)	83 (70,9)	0,95 (0,47—1,93)	0,93
	AG	12 (22,6)	27 (23,1)	0,98 (0,45—2,12)	
	GG	4 (7,5)	7 (6)	1,28 (0,36—4,59)	
rs7785846 (PON2)	CC	28 (52,8)	56 (47,9)	1,22 (0,64—2,34)	0,32
	CT	16 (30,2)	48 (41)	0,62 (0,31—1,24)	
	TT	9 (17)	13 (11,1)	1,64 (0,65—4,11)	

рию волосковых клеток кортиева органа улитки [11]. АФК повреждают митохондрии, вызывая высвобождение проапоптотических факторов, запускающих апоптоз. Если антиоксидантные системы неэффективно нейтрализуют АФК, происходит повреждение клеток. Каталаза является одним из наиболее активных ферментов антиоксидантной системы, и вариации в гене, кодирующем этот белок, могут приводить к изменению его каталитической активности. Взаимосвязь между вариациями CAT и развитием ХНТ была также показана недавно в исследовании Konings и соавт. [12].

Обнаружено также, что носители минорных аллелей одновременно в генах каталазы и нуклеолина в 2 раза чаще встречаются в группе случаев, чем в контрольной (ОШ: 2,19; 95% ДИ: 0,338—0,784, $p=0,019$).

Таким образом, ассоциации между наличием SNP rs7598759, rs2227956, rs7095441 и rs7785846 и развитием ХНТ нами не обнаружены. В подвыборке, включающей работников со стажем от 5 до 16 лет в условиях повышенного шума для SNP rs494024, а также его сочетания с rs7598759,

обнаружена ассоциация с ХНТ. Поскольку эта подвыборка была сравнительно небольшой (170 человек), для изучения обнаруженных ассоциаций целесообразно проведение дополнительных исследований.

Авторы выражают благодарность сотрудникам центра оториноларингологии ФГБУЗ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» ФМБА России за предоставленные для исследования клинические образцы, а также результаты аудиологического обследования участников эксперимента.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, Правительства Красноярского края, Красноярского краевого фонда поддержки научной и научно-технической деятельности в рамках научного проекта №16-44-242097

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Вильк М.Ф., Панкова В.Б., Капцов В.А. Транспортный шум как фактор риска профессиональной тугоухости (на примере авиационного и железнодорожного транспорта). *Медицина труда и промышленная экология*. 2017;9:36-37. Vil'k MF, Pankova VB, Kapsov VA. Traffic noise as a risk factor for occupational deafness (exemplified by air and railway transport). *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2017;9:36-37. (In Russ.).
2. Панкова В.Б., Синева Е.Л., Преображенская Е.А. Проблемы диагностики и экспертизы трудоспособности при профессиональной тугоухости. *Вестник оториноларингологии*. 2009;6:30-33. Pankova VB, Sineva EL, Preobrazhenskaia EA. Problems of diagnostics and expert examination of working capacity in subjects with occupational loss of hearing. *Vestnik otorinolaringologii*. 2009;6:30-33. (In Russ.).
3. Синева Е.Л., Федина И.Н., Преображенская Е.А. Актуальные проблемы профессиональной тугоухости. *Медицина труда и промышленная экология*. 2007;12:34-39. Sineva EL, Fedina IN, Preobrazhenskaia EA. Topical problems of occupational deafness. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2007;12:34-39. (In Russ.).
4. Панкова В.Б. Современные проблемы профессиональных заболеваний уха, горла, носа и гортани: актуальные проблемы, некоторые решения и перспективы. *Медицина труда и промышленная экология*. 2007;12:27-33. Pankova VB. Contemporary problems of occupational otorhinolaryngologic diseases: topical problems, some solutions and prospects. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2007;12:27-33. (In Russ.).
5. Красицкая В.В., Башмакова Е.Е., Добрецов К.Г., Орлова Н.В., Франк Л.А. Генетические аспекты профессиональной ней-

- росенсорной тугоухости. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82:5:71-76.
Krasitskaya VV, Bashmakova EE, Dobretsov KG, Orlova NV, Frank LA. The genetic aspects of occupational hearing impairment. *Vestnik otorinolaringologii*. 2017;82:5:71-76. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/otorino201782571-76>
6. Красицкая В.В., Субботина Т.Н., Ольховский И.А., Франк Л.А. Определение мутации Лейдена методом ферментативного удлинения аллель-специфичного праймера с двойной биолуминесцентной детекцией. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013;12:26:39-40.
Krasitskaia VV, Subbotina TN, Ol'khovskii IA, Frank LA. The detection of Leiden mutation using technique of enzymatic extension of allele-specific primer with double bioluminescent detection (PED-Biolum). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2013;12:26:39-40. (In Russ.).
 7. Башмакова Е.Е., Красицкая В.В., Бондарь А.А., Козлова А.В., Рукша Т.Г., Франк Л.А. Выявление однонуклеотидных полиморфизмов (R160W, R151C, D294H) в гене рецептора меланокортина-1 (MC1R) биолуминесцентным анализом. *Молекулярная биология*. 2015;49:6:953-958.
Bashmakova EE, Krasitskaya VV, Bondar AA, Kozlova AV, Ruksha TG, Frank LA. Bioluminescent assay to detect melanocortin1 receptor (MC1R) polymorphisms (R160W, R151C, and D294H). *Molekulyarnaya Biologiya*. 2015;49:6:953-958. (In Russ.).
<https://doi.org/10.7868/S0026898415050031>
 8. Bashmakova EE, Krasitskaya VV, Frank LA. Simultaneous genotyping of four single nucleotide polymorphisms associated with risk factors of hemostasis disorders. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*. 2015;18:10:930-936.
<https://doi.org/10.2174/1386207318666150917100134>
 9. Bashmakova EE, Krasitskaya VV, Bondar AA, Eremina EN, Slepov EV, Zukov RA, Frank LA. Bioluminescent SNP genotyping technique: Development and application for detection of melanocortin 1 receptor gene polymorphisms. *Talanta*. 2018;189:111-115.
<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.06.05>
 10. Krasitskaya VV, Burakova LP, Komarova AA, Bashmakova EE, Frank LA. Mutants of Ca²⁺-regulated photoprotein obelin for site-specific conjugation. *Photochemistry & Photobiology*. 2017;93:2:553-557.
<https://doi.org/10.1111/php.12712>
 11. Böttger EC, Schacht J. The mitochondrion: a perpetrator of acquired hearing loss. *Hear Researches*. 2013;303:12-19.
<https://doi.org/10.1016/j.heares.2013.01.006>
 12. Van Laer L, Pawelczyk M, Carlsson P-I, Bondeson M-L, Rajkowska E, Dudarewicz A, Vandeveldel A, Franssen E, Huyghe J, Borg E, Sliwinska-Kowalska M, Van Camp G. Association between variations in CAT and noise-induced hearing loss in two independent noise-exposed populations. *Human Molecular Genetics*. 2007;16:15:1872-1883.
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddm135>

Поступила 27.02.2020

Received 27.02.2020

Принята к печати 25.11.2020

Accepted 25.11.2020