

Эпидемиология наследственных болезней органа зрения в популяциях Российской Федерации

В.В. Кадышев¹, Е.К. Гинтер¹, С.И. Куцев¹, Ж.Г. Оганезова^{1,2}, Р.А. Зинченко^{1,3}

¹ФГБНУ «МГНЦ», Москва, Россия

²РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

³ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: генетико-эпидемиологическое изучение наследственных заболеваний органа зрения в разных популяциях России и сравнительный анализ полученных показателей.

Материал и методы: анализируемая выборка представлена 12 этническими группами из 14 регионов европейской части РФ. Исследовано все население независимо от пола и возраста. Для подтверждения конкретного типа наследования для заболеваний из гетерогенных групп весь материал подвергался многокомпонентному анализу, используемому в случаях множественной регистрации семей. Частота сегрегации оценивалась пробандовым методом Вайнберга. Использованы методы молекулярно-генетического анализа: прямое секвенирование по Сэнгеру, MLPA, AFLP, ПДРФ-анализ, полноэкзомное секвенирование. Для выявления случаев накопления наследственного заболевания в отдельных популяциях и/или этнических группах рассчитывалась его распространенность в этой популяции, использовано F-распределение, применяемое для сравнения выборок редких заболеваний.

Результаты исследования: собраны данные и осмотрено более 46 тыс. пациентов и членов их семей с предположительно наследственной патологией. Верифицировано 554 клинически различных наследственных заболевания у 9979 больных. Изолированная наследственная офтальмопатология (ИНОП) выявлена у 1407 (14,56%) больных и представлена 60 клиническими формами. Распространенность ИНОП в среднем составила 1:2272 человека (44,01 на 100 000). При оценке закономерностей в формировании нозологического спектра и распространенности ИНОП в каждой популяции / этнической группе с использованием анализа главных компонент было выделено 2 кластера, первый из которых содержит 6 русских популяций, а второй — 5 этнических групп Поволжья, обладающих большим сходством с русскими популяциями, чем народы Северного Кавказа.

В общей совокупности у осмотренных пациентов выявлено 57 наследственных синдромов (1051 пациент) с поражением топографически различных отделов органа зрения (как переднего, так и заднего отдела). Распространенность синдромальной наследственной офтальмопатологии в среднем составила 1:3040 человек (32,89 на 100 000).

Заключение: данные о накоплении отдельных заболеваний важны для региональных органов здравоохранения для возможности разработки регион-специфических профилактических программ.

Ключевые слова: офтальмогенетика, генетико-эпидемиологическое исследование, спектр, этническая группа, тип наследования, сегрегация, накопление, изолированная и синдромальная наследственная офтальмопатология, распространенность, дистрофия сетчатки.

Для цитирования: Кадышев В.В., Гинтер Е.К., Куцев С.И. и др. Эпидемиология наследственных болезней органа зрения в популяциях Российской Федерации. Клиническая офтальмология. 2022;22(2):69–79. DOI: 10.32364/2311-7729-2022-22-2-69-79.

Epidemiology of hereditary eye disease in the populations of Russian Federation

V.V. Kadyshev¹, E.K. Ginter¹, S.I. Kutsev¹, Zh.G. Oganezova^{1,2}, R.A. Zinchenko^{1,3}

¹Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: genetic epidemiological study of hereditary eye diseases in various populations of the Russian Federation and comparative analysis of these findings.

Patients and Methods: the sample included 12 ethnic groups from 14 regions of European Russia. The entire population irrespective of gender or age was examined. To confirm a certain type of inheritance of diseases from heterogeneous groups, the material was subjected to the multicomponent analysis used in multiple family registration. The rate of segregation was evaluated using the Weinberg proband method. Molecular genetic tests (Sanger sequencing, MLPA, AFLP, RFLP, whole exome sequencing) were applied. To identify the cases of hereditary disease accumulation in individual populations and/or ethnic groups, the prevalence of certain diseases in this population was calculated using F-distribution to compare the samples of rare diseases.

Results: more than 46,000 patients and their relatives with presumably hereditary conditions were examined and data were collected. 554 clinically diverse hereditary diseases in 9,979 individuals were identified. Isolated hereditary eye disease (60 clinical variants) was identified

in 1,407 patients (14.56%). The mean prevalence of isolated hereditary eye disease was 1:2,272 (or 44.01 per 100,000). When assessing patterns of nosological spectrum and prevalence of isolated hereditary eye disease in each population/ethnic group using principal component analysis, 2 clusters were isolated. The first cluster includes 6 Russian populations and the second cluster includes 5 ethnic Volga Region groups, which are more similar to Russian populations than the North Caucasus people. In general, 57 hereditary syndromes (affecting anterior and posterior eye segments) in 1,051 patients were discovered. The mean prevalence of syndromic hereditary eye disease was 1:3,040 (or 32.89 per 100,000).

Keywords: ophthalmogenetics, genetic epidemiological study, spectrum, ethnic group, type of inheritance, segregation, accumulation, isolated and syndromic hereditary eye diseases, prevalence, retinal degeneration.

For citation: Kadyshchev V.V., Ginter E.K., Kutsev S.I. et al. Epidemiology of hereditary eye disease in the populations of Russian Federation. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2022;22(2):69–79 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2022-22-2-69-79.

ВВЕДЕНИЕ

Наследственные болезни — заболевания, возникновение и развитие которых связаны с изменениями (мутациями) генетического материала. В зависимости от характера мутаций выделяют моногенные наследственные, хромосомные, митохондриальные и мультифакторные болезни [1]. На данный момент описано более 7130 генов [2], ассоциированных с конкретными заболеваниями, каждый из которых имеет множество генетических вариантов моногенных наследственных болезней. Каждый год идентифицируют 250–300 новых заболеваний. Изучение молекулярной природы отдельных наследственных болезней убедительно доказало наличие дифференциации между популяциями в разнообразии, распространенности, их этиологии и патогенезе — выявлены как локусная, так и аллельная гетерогенность. Генетико-эпидемиологические исследования, проведенные в европейской части РФ, также показали, что для каждого региона, каждой этнической группы (обследовано население 14 регионов — представители 11 этнических групп) разнообразие наследственных заболеваний характеризуется специфичностью как в спектре частых болезней [3–6], так и в молекулярно-генетической природе [7–10].

По данным генетико-эпидемиологических исследований, изолированные наследственные заболевания органа зрения (НЗОЗ) составляют существенную долю (до 15%) среди всей выявленной наследственной патологии [4, 5]. Суммарная распространенность НЗОЗ высока и составляет около 1:1700–1:2450 [4, 5].

По данным ВОЗ, НЗОЗ составляют не менее 35% (у детей — до 40%) случаев заболеваемости офтальмологического профиля, приводящих в 65–70% к инвалидности [11]. ВОЗ отмечает необходимость снижения доли случаев слепоты и слабовидения с учетом генетических особенностей [12]. Общее число нозологических форм, фенотипов и генов, мутации в которых вызывают конкретную патологию, в OMIM® (Online Mendelian Inheritance in Man®) составляет более 2500 (хромосомных и моногенных). Однако в настоящее время в зарубежных источниках информации о кумулятивной распространенности наследственной офтальмопатологии нет, большинство исследований освещают генетические аспекты одного или группы заболеваний или конкретную патологическую нуклеотидную последовательность, редко привязанную к клиническим особенностям [13–21]. Несмотря на широкие исследования отдельных клинических форм, по эпидемиологии заболеваний с учетом региональных/этнических особенностей в мире проведены единичные исследования. Данная ситуация обусловлена выраженной генетической гетерогенностью (локусной, аллельной), крупным размером отдельных генов и отсутствием единой классификации наследственной патоло-

гии глаз, учитывающей первичную этиологическую природу заболевания (моногенную, хромосомную и мультифакторную). Во многих странах на основании результатов генетико-эпидемиологических исследований разрабатываются или уже разработаны специфические лечебные, реабилитационные и профилактические программы, в последнее время в подобных работах стали учитываться молекулярно-генетические аспекты. Очевидно, что в настоящий момент является чрезвычайно актуальным изучение распространенности и структуры наследственных болезней с использованием широкогеномных технологий в России.

Цель исследования: генетико-эпидемиологическое изучение наследственных заболеваний органа зрения в разных популяциях России и сравнительный анализ полученных показателей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты генетико-эпидемиологических исследований, проведенных в 14 регионах европейской части РФ, с выделением пациентов с наследственным характером поражения органа зрения, как изолированной наследственной офтальмопатологии, так и входящей в состав наследственных синдромов. Обследование населения проведено по разработанному протоколу комплексных генетико-эпидемиологических исследований, подробно описанному в ряде публикаций, который остается неизменным за все время работы (накопления данных) (1983–2021 гг.), включая методы выявления пациентов и обработки материала [4–6, 22]. Протокол позволяет выявлять в популяциях максимально возможное число врожденных и наследственных заболеваний с поражением различных органов и систем по общепринятой медицинской классификации: неврологические, офтальмологические, генодерматозы, скелетные, наследственные синдромы, наследственные заболевания обмена веществ, крови, органов слуха и др.

Материал. Анализируемая выборка представлена 12 этническими группами, проживающими на европейской части РФ: русские из 6 популяций РФ (Кировская, Костромская, Тверская, Брянская, Ростовская области и Краснодарский край), 5 этнических групп, проживающих на территории Поволжья (татары из Республики Татарстан, башкиры из Республики Татарстан, марийцы из Республики Башкортостан, чуваша из Чувашской Республики, удмурты из Удмуртской Республики) и 6 народов Северного Кавказа (осетины из Республики Северная Осетия — Алания, адыгейцы из Республики Адыгея, абазинцы, черкесы, ногайцы и карачаевцы из Республики Карачаево-Черкесия) (табл. 1). Обследовано все население независимо от пола и возраста. С учетом того, что в анализ включено не все обследованное население, а только пред-

Таблица 1. Численность и этнический состав обследованного населения субъектов РФ**Table 1.** The size and ethnicity of the population of Russian Federation regions

Субъект РФ Federal subject	Этнический состав Ethnicity	Численность обследованных (численность представителей титულიной нации) Population size (of title ethnicity)
Костромская область / Kostroma Region	Русские и др. / Russians and other	444 476
Кировская область / Kirov Region	Русские и др. / Russians and other	286 600
Краснодарский край / Krasnodar region	Русские и др. / Russians and other	426 600
Ростовская область / Rostov Region	Русские и др. / Russians and other	497 460
Брянская область / Bryansk Region	Русские и др. / Russians and other	88 200
Тверская область / Tver Region	Русские и др. / Russians and other	75 000
Республика Марий Эл / Mari El Republic	Марийцы, русские и др. / Maris, Russians, and other	276 000 (171 571)
Республика Чувашия / Chuvash Republic	Чуваши, русские и др. / Chuvash, Russians, and other	264 419 (178 722)
Республика Удмуртия / Udmurt Republic	Удмурты, русские и др. / Udmurts, Russians, and other	267 655 (155 356)
Республика Татарстан / Republic of Tatarstan	Татары, русские и др. / Tatars, Russians, and other	264 098 (209 265)
Республика Башкортостан Republic of Bashkortostan	Башкиры, русские и др. / Bashkirs, Russians, and other	250 110 (173 765)
Республика Адыгея / Republic of Adygea	Адыгейцы, русские и др. / Adygeis, Russians, and other	101 800 (65 000)
Республика Карачаево-Черкесия Republic of Karachay-Cherkessia	Карачаевцы, черкесы, абазины, ногайцы, русские и др. Karachays, Circassian, Abazins, Nogias, Russians, and other	410 368
Республика Северная Осетия — Алания Republic of North Ossetia — Alania	Осетины, русские и др. / Ossetians, Russians, and other	192 760 (162 308)
Всего / Total		3 845 546 (3 195 054)

ставители титульной нации регионов, расчет проведен на численность населения 3 195 054 человека.

Методы. Осмотр семей, в которых хотя бы один пациент имел клинические проявления предположительно наследственной патологии в соответствии с общепринятой медицинской классификацией (неврологические, офтальмологические, генодерматозы, скелетные, наследственные синдромы, наследственные заболевания обмена веществ, крови, органов слуха и др.), проведен в режиме консилиума группой врачей различного профиля, специализирующихся на соответствующих наследственных болезнях (генетик, педиатр, офтальмолог, невролог, психиатр, дерматолог, ортопед, отоларинголог, сурдолог). При осмотре для постановки клинического диагноза в зависимости от типа патологии использована необходимая медицинская документация с обследованием параклиническими методами (МРТ, КТ, ЭЭГ, РН, миография, биопсия и т. д.).

Для подтверждения конкретного типа наследования (аутосомно-доминантного (АД), аутосомно-рецессивного (АР) и Х-сцепленного (Х-сц.)) для заболеваний из гетерогенных групп весь материал подвергался генетическому анализу, используемому в случаях множественной регистрации семей [23]. Частоту сегрегации оценивали пробандовым методом Вайнберга [24]. Подтверждающая ДНК-диагностика проведена в лабораториях ФГБНУ «МГНЦ». Использованы методы молекулярно-генетического анализа: прямое секвенирование по Сэнгеру, MLPA, AFLP, ПДРФ-анализ, полноэкзомное секвенирование.

Для изучения наследственных заболеваний органа зрения был составлен реестр выявленной в регионах изолированной и синдромальной офтальмопатологии. Для всех нозологических форм указывался номер по каталогу менделирующих признаков человека В. Мак-Кьюсика [2] и рассчитывалась распространенность по формуле: $f = n/N$, где n — абсолютное число больных, N — численность обследованной популяции (этнической группы). Распространенность рассчитывалась на 100 000 в соответствии с Procedural document on Epidemiology of rare disease in Orphanet (2019) [25]. Х-сц. рецессивная патология рассчитывалась на 100 000 мужчин и в среднем составила 46,44%.

Для выявления случаев накопления того или иного наследственного заболевания в отдельных популяциях и/или этнических группах рассчитывалась его распространенность в этой популяции, далее она сравнивалась со средней распространенностью заболевания среди всего обследованного населения. В качестве статистического метода оценки использовали F-распределение, применяемое для сравнения выборок редких заболеваний [26], уровень значимости $\alpha < 0,01$. F-распределение вычислялось следующим образом: рассчитывали величину F_1 по формуле: $F_1 = [1-q/q] \times [n_1/n_2 + 1]$, где n_1 — численность первой (1) популяции; n_2 — численность второй (2) популяции. Если полученное значение F_1 превышает пороговое значение распределения $F(v_1, v_2)$ с принятым уровнем значимости α и рассчитанными степенями свободы $v_1 = 2(n_2 + 1)$, $v_2 = 2n_1$, то распространенность данного гена в пер-

вой выборке достоверно больше частоты его во второй при уровне значимости α . Если $F_1 \leq 1$, то следует вычислить «реципрокную величину» $F_2 = [q / 1 - q] \times [n_2 n_1 / n_1 + 1]$. Процедура сравнения та же: если F_2 превосходит пороговое значение распределения $F_{\alpha}(v_1, v_2)$ с принятым уровнем значимости α и степенями свободы $v_1 = 2(n_1 + 1)$, $v_2 = 2n_2$, то распространенность гена во второй выборке больше распространенности его в первой выборке на уровне значимости α . В тех случаях, когда обе величины F_1 и F_2 не превосходят критических значений F-распределения, делается вывод о незначимости различий между частотами редкого фенотипа в исследованных выборках при уровне 2α .

Сравнение генетической близости популяций / этнических групп и выявление закономерностей распространенности по популяциям и этническим группам проведено при помощи анализа главных компонент с использованием программы Statistica 16.

Офтальмологические методы обследования. Выполнены стандартные и специализированные офтальмологические исследования: визометрия без коррекции и с максимально возможной оптической коррекцией, определение цветоощущения, скиаскопия, тонометрия по Маклакову, рефрактометрия, биомикроскопия, микроконтактная тонометрия (ICare), офтальмоскопия. По показаниям проводились периметрия, оптическая когерентная томография (ОКТ) и электрофизиологические исследования (ЭФИ). Исследование ОКТ предусматривало анализ структуры всех слоев сетчатки, хориоидеи, диска зрительного нерва. ЭФИ включали регистрацию зрительно вызванных потенциалов (ЗВП), электроретинографию (ЭРГ)

по стандартам ISCEV (the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision [27]).

При осмотре, сборе данных и биологического материала пациенты предоставляли письменное информированное согласие на проведение данного исследования. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБНУ «МГНЦ».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате комплексного медицинского и генетического обследования населения собраны данные и осмотрено более 46 тыс. пациентов и членов их семей с предположительно наследственной патологией. После обследования всех пациентов верифицировано 554 клинически различных наследственных заболевания у 9979 больных.

ИЗОЛИРОВАННАЯ НАСЛЕДСТВЕННАЯ ОФТАЛЬМОПАТОЛОГИЯ

Анализ структуры и распространенности выявленных заболеваний в соответствии с классификацией по органному и системному типам заболевания (офтальмологическая, неврологическая, скелетная патология, генодерматозы, наследственные синдромы, наследственные болезни обмена, крови, органов слуха и др.) показал, что изолированная наследственная офтальмопатология (ИНОП) выявлена у 1407 (14,56%) больных и представлена 60 клиническими формами. Большинство из выявленных заболеваний характерны для стран Европы [28]. Распространенность ИНОП в среднем составила 1:2272 человека (44,01 на 100 000). На рисунке 1 представлено распределение доли больных и нозологических форм ИНОП от всех выявленных больных

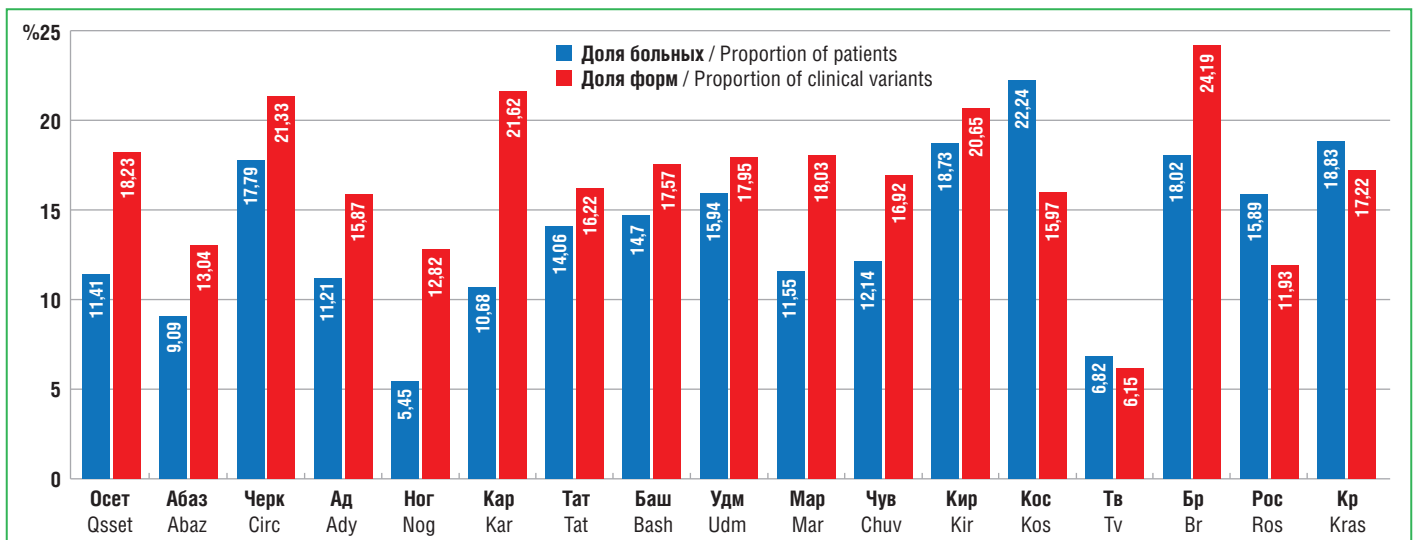


Рис. 1. Распределение доли больных и нозологических форм с НЗОЗ от всех выявленных больных с различной наследственной патологией по регионам и этническим группам

Здесь и на рис. 3, в табл. 2 и 3: Осет — осетины Республики Северная Осетия — Алания; Абаз — абазины из Карачаево-Черкесской Республики; Черк — черкесы из Карачаево-Черкесской Республики; Ад — адыгейцы из Адыгейской Республики; Ног — ногайцы из Карачаево-Черкесской Республики; Кар — карачаевцы из Карачаево-Черкесской Республики; Тат — татары из Республики Татарстан; Баш — башкиры из Республики Башкортостан; Удм — удмурты из Удмуртской Республики; Мар — марийцы из Республики Марий Эл; Чув — чувашы из Чувашской Республики; Кир — русские из Кировской области; Кос — русские из Костромской области; Тв — русские из Тверской области; Бр — русские из Брянской области; Рос — русские из Ростовской области; Кр — русские из Краснодарского края.

Fig. 1. Distribution of patients and clinical variants of hereditary eye diseases (proportions of all patients with different hereditary diseases) by regions and ethnicities

Here and on the figure 3, in table 2, table 3: Osset, Ossetians of the Republic of North Ossetia-Alania; Abaz, Abazins of the Republic of Karachay-Cherkessia; Circ, Circassians of Republic of Karachay-Cherkessia; Ady, Adygeis of the Republic of Adygea; Nog, Nogais of the Republic of Karachay-Cherkessia; Kar, Karachays of Republic of Karachay-Cherkessia; Tat, Tatars of the Republic of Tatarstan; Bash, Bashkirs of the Republic of Bashkortostan; Udm, Udmurts of the Udmurt Republic; Mar, Maris of the Mari El Republic; Chuv, Chuvash of the Chuvash Republic; Kir, Russians of the Kirov Region; Kos, Russians of the Kostroma Region; Tv, Russians of the Tver Region; Br, Russians of the Bryansk Region; Ros, Russians of the Rostov Region; Kras, Russians of the Krasnodar region.

Таблица 2. Нозологический спектр и распространенность (на 100 000 человек) наиболее частых изолированных НЗОЗ
Table 2. The spectrum of nosologies and prevalence (per 100,000) of the most common isolated hereditary eye diseases

OMIM	Диагноз Diagnosis	Тип наследования Type of inheritance	Число больных с НЗОЗ в регионах / этнических группах РФ Number of patients with isolated hereditary eye diseases in Russian regions/ethnicities																	Среднее / Mean	
			Осет / Osset	Ног / Nog	Абаз / Abaz	Черк / Circ	Кар / Kar	Тат / Tat	Баш / Bash	Удм / Udm	Мар / Mar	Чув / Chuv	Ад / Ady	Рос / Ros	Кос / Kos	Кр / Kras	Кир / Kir	Тв / Tv	Бр / Br		Σ
Наследственные заболевания с патологией заднего отрезка глаза / Hereditary diseases of posterior eye segment																					
PS268000	Пигментный ретинит* / Retinitis pigmentosa*	АД / AD	14	-	-	-	4	25*	9	-	2	2	-	32	20	13	6	-	2	131	4.10
PS268000	Пигментный ретинит / Retinitis pigmentosa	АР / AR	5	-	-	3	-	11	9	5	6	10	-	27	27	13	18	4	-	138	4.32
#248200	Болезнь Штаргардта, 1-й тип / Stargardt disease type 1	АР / AR	-	-	2	3	7	4	1	-	-	1	3	1	9	6	2	1	-	40	1.25
#600110	Болезнь Штаргардта, 3-й тип / Stargardt disease type 3	АД / AD	-	-	-	-	-	-	-	5	-	-	-	5	-	3	2	-	2	17	0.53
PS204000	Врожденный amaвроз Лебера* / Leber congenital amaurosis*	АР / AR	1	-	-	3	5	1	4	6*	2	-	1	3	2	2	1	-	-	31	0.97
#193230	Витреоретинальная дегенерация / Vitreoretinal degeneration	АД / AD	-	-	-	-	-	-	7	1	-	-	-	-	-	-	2	-	-	12	0.38
#193220	Хореоретинальная беспигментная дегенерация* / Non-pigmented chorioretinal degeneration*	АД / AD	-	-	-	-	-	2	-	1	-	-	-	9*	-	-	-	-	-	12	0.38
#303100	Хориоидермия* / Choroideremia*	Х-сц. / X-linked	-	-	-	-	1	-	3	-	-	3*	-	-	-	-	3	-	-	11	0.69
PS165500	Атрофия зрительных нервов* / Optic atrophy*	АД / AD	6	-	-	6*	-	-	1	4	1	1	-	1	3	4	7	-	4	44	1.38
PS165500	Атрофия зрительных нервов* / Optic atrophy*	АР / AR	-	-	-	-	1	4*	-	2	-	2	-	-	-	4	-	-	-	13	0.41
#165550	Гипоплазия зрительных нервов* / Optic nerve hypoplasia*	АД / AD	2	-	-	0	9*	2	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	14	0.44
PS120970	Колбочково-палочковая дистрофия* / Cone-rod dystrophy*	АД / AD	-	-	-	-	4	7*	2	1	-	-	-	-	2	7	2	-	1	26	0.81
#180200	Ретинобластома* / Retinoblastoma*	АД / AD	-	-	4*	1	2	3	2	2	1	1	-	-	-	-	-	-	-	16	0.50
PS160700	Семейная миопия высокой степени / Familial high myopia	АД / AD	-	-	-	-	-	10*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	0.31

Продолжение таблицы 2

Table 2 (continued)

OMIM	Диагноз Diagnosis	Тип наследования Type of inheritance	Число больных с НЗОВ в регионах / этнических группах РФ Number of patients with isolated hereditary eye diseases in Russian regions/ethnicities																	Среднее / Mean	
			Осет / Osset	Ног / Nog	Абаз / Abaz	Черк / Circ	Кар / Kar	Тат / Tat	Баш / Bash	Удм / Udm	Мар / Mar	Чув / Chuv	Ады / Ady	Рос / Ros	Кос / Kos	Кр / Kras	Кир / Kir	Тв / Tv	Бр / Br		Σ
Наследственные заболевания с патологией придаточного аппарата и переднего отрезка глаза / Hereditary diseases of the ocular adnexa and anterior eye segment																					
178300	Наследственный врожденный птоз / Inherited congenital ptosis	АД / AD	2	-	3	4	7	7	15	8	8	4	7	18	4	19	14	2	1	123	3.85
#110100	Блефарофимоз с птозом и эпикантом* / Blepharophimosis, ptosis, and epicanthus inversus syndrome*	АД / AD	-	-	-	-	-	9*	13*	4	1	2	-	-	2	-	-	-	-	31	0,97
#120200	Колобома глаза / Eye coloboma	АД / AD	2	-	-	-	1	2	5	5	1	2	-	10	1	3	7	-	1	40	1,25
#106210	Врожденная аниридия* / Congenital aniridia*	АД / AD	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	1	6	10*	3	3	-	6*	31	0,97
#122200	Решетчатая дистрофия роговицы* / Lattice corneal dystrophy*	АД / AD	-	-	-	-	-	1	-	-	5*	-	-	3	-	6	3	-	-	18	0,56
PS148300	Кератоконус* / Keratoconus*	АД / AD	17*	-	1	6*	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	26	0,81
PS107250	Дисгенез переднего отдела глаза, 1 / Anterior eye segment dysgenesis, 1	АД / AD	-	-	-	-	-	3	5	-	-	-	-	-	-	5	2	-	-	15	0,47
PS116200	Врожденная катаракта* / Congenital cataract*	АД / AD	10	1	2	10*	11	16	9	23*	7	6	-	34	33	9	18	-	4	187	5.85
PS116200	Врожденная катаракта* / Congenital cataract*	АР / AR	7	-	-	3	1	5	9	4	3	14*	3	13	10	15	16	2	4	106	3.32
#129600	Врожденная эктопия хрусталика* / Congenital ectopia lentis*	АД / AD	-	-	-	-	-	-	-	-	3	1	-	-	-	6*	4	-	-	14	0,44
156850	Микрофтальмия изолированная / Isolated microphthalmia	АД / AD	5	-	-	-	2	-	-	3	1	-	-	-	7	-	-	-	1	19	0,59
PS251600	Микрофтальмия изолированная, 1 / Isolated microphthalmia, 1	АР / AR	-	-	-	1	4	-	2	1	1	4	1	2	1	-	2	-	-	19	0,59
#611040	Микрофтальмия изолированная, 5 / Isolated microphthalmia, 5	АР / AR	2	-	-	-	2	-	1	-	-	1	1	4	-	-	1	-	-	10	0,31

Окончание таблицы 2

Table 2 (continued)

OMIM	Диагноз Diagnosis	Тип наследования Type of inheritance	Число больных с НЗОЗ в регионах / этнических группах РФ Number of patients with isolated hereditary eye diseases in Russian regions/ethnicities																	Среднее / Mean	
			Осет / Osset	Ног / Nog	Абаз / Abaz	Черк / Circ	Кар / Kar	Тат / Tat	Баш / Bash	Удм / Udm	Мар / Mar	Чув / Chuv	Ад / Ady	Рос / Ros	Кос / Kos	Кр / Kras	Кир / Kir	Тв / Tv	Бр / Br		Σ
#611638	Изолированный микрофтальм с колобомой* / Isolated microphthalmia and coloboma*	АД / AD	1	-	-	-	-	4*	2	-	-	-	-	2	-	-	3	-	-	12	0,38
300345	Изолированный микрофтальм с колобомой / Isolated microphthalmia and coloboma	АР / AR	-	-	-	-	2	1	-	2	1	-	-	1	-	2	2	-	-	11	0,34
#231300	Первичная врожденная глаукома / Congenital glaucoma	АР / AR	2	-	-	1	2	3	1	1	2	1	-	5	-	-	8	-	1	27	0,85
#137760	Первичная открытоугольная глаукома* / Primary open-angle glaucoma*	АД / AD	-	-	-	-	-	7*	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13	0,41
#137750	Первичная глаукома ювенильная / Juvenile glaucoma	АД / AD	-	-	-	-	1	2	-	-	-	-	-	3	-	2	-	-	-	11	0,34
PS310700	Врожденный нистагм* / Congenital nystagmus*	АД / AD	-	-	-	-	-	9*	13*	4	1	2	-	-	2	-	-	-	-	31	0,97
PS310700	Врожденный нистагм* / Congenital nystagmus*	АР / AR	-	-	-	-	-	-	-	-	4*	5*	-	-	-	-	1	-	-	10	0,31
PS310700	Врожденный нистагм* / Congenital nystagmus*	ХР / X-linked	11*	1	-	1	-	7	-	15*	5	3	3	1	-	3	10	-	-	60	3,76

Примечание. Здесь и в табл. 3: OMIM — онлайн-каталог менделирующих признаков человека, PS — фенотипическая серия по OMIM для гетерогенных заболеваний, АД — аутосомно-доминантный, АР — аутосомно-рецессивный, Х-сц. — Х-сцепленный.

Жирный шрифт — частые для региона или этнической группы заболевания; * — заболевания с локальной аккумуляцией ($p < 0,01$); жирный шрифт с подчеркиванием — распространенность выше 2:100 000.

Note. Here and in table 3: OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man, PS, Phenotypic Series, AD, autosomal dominant, AR, autosomal recessive.

In bold, common for a region or ethnicity diseases. *, diseases with local accumulation ($p < 0.01$). In bold underlined, prevalence > 2 per 100,000.

с различной наследственной патологией по регионам и этническим группам, которая в среднем составила 15,07% и 13,67% соответственно. В результате исследования выявлена вариация доли больных и нозологических форм ИНОП по популяциям европейской части РФ.

В нашем исследовании полученные частоты сегрегации соответствовали ожидаемым — 0,25 при АР и Х-сц. рецессивном типах наследования и 0,5 при АД и Х-сц. доминантном.

Нозологический спектр и распространенность наиболее частых (число больных от 10 и более на 100 000) для региона или этнической группы ИНОП (заболевания с локальной аккумуляцией ($p < 0,01$), АД, АР и Х-сц.)

представлены в таблице 2. Редкие формы (5–9 больных на 100 000) представлены следующими патологиями: Х-сц. пигментный ретинит, дегенерация сетчатки с нанофтальмом, макулярная вителлиформная дистрофия, АД витреоретинальная дегенерация Вагнера, АР витреоретинальная дегенерация, атрофия зрительных нервов с катарактой. Остальные ИНОП (19 нозологий) встречаются крайне редко, в основном с распространенностью реже чем 1:200 000.

Сравнительный анализ показал, что весь спектр ИНОП можно условно разделить на группы в зависимости от распространенности: 1) 1:50 000 и чаще, 2) 1:50 001–1:100 000, 3) 1:100 001–1:200 000, 4) 1:200 001–1:300 000, 5) 1:300 001–1:400 000, 6) реже чем 1:400 001 (рис. 2).

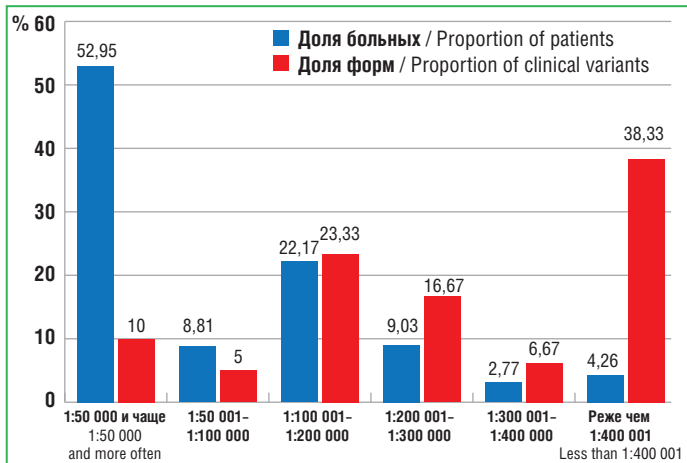


Рис. 2. Распределение больных и нозологических форм с НЗОЗ в зависимости от распространенности заболеваний

Fig. 2. Distribution of patients and clinical variants of hereditary eye diseases based on disease prevalence

Первая группа, «частые из редких», включает 6 заболеваний (10% от всего разнообразия ИНОП), выявленных у максимального количества больных, — 745 (52,95%): различные генетические формы врожденной катаракты с АД типом наследования (1:17086), врожденная катаракта с АР типом наследования (1:30 142), пигментный ретинит с АР типом наследования (1:23 153), пигментный ретинит с АД типом наследования (1:24 390), наследственный врожденный птоз (1:25 976), врожденный X-сц. нистагм (1:26 625 мужчин).

Вторая группа (8,81% больных) включает 3 заболевания: атрофия зрительных нервов АД (1:72 615), болезнь Штаргардта (1:79 876), колобома глаза АД (1:79 876).

Остальные группы представлены редкими формами — 51 заболевание (85% всех заболеваний с ИНОП), число выявленных больных с данными диагнозами составило 568 (38,54% всех больных).

Также был проведен статистический анализ, позволивший математически выявить случаи накопления и локально высоких значений распространенности того или иного наследственного заболевания в отдельных популяциях и/или этнических группах. Таких заболеваний оказалось 22. Большинство из заболеваний, показавших накопление по регионам, не являются частыми для РФ, а характерны именно для данного региона или этнической группы. С учетом анализа накопления заболеваний по популяциям разных регионов страны, на основании рассчитанных показателей критических значений по F-распределению (уровень значимости $\alpha < 0,01$) установлено накопление:

- ♦ АД ретинобластомы (21,45 на 100 000) среди абазинцев из Карачаево-Черкесской Республики;
- ♦ АД семейной миопии высокой степени (13,17), АД пигментного ретинита (2,74), АР атрофии зрительных нервов (4,14), АД атрофии зрительных нервов с катарактой (6,21), АД колбочково-палочковой дистрофии (3,75), АД изолированного микрофтальма с колобомой (4,46), АД первичной открытоугольной глаукомы (7,25) у татар из Республики Татарстан;
- ♦ АД гипоплазии зрительных нервов (11,2) у карачаевцев из Карачаево-Черкесской Республики;
- ♦ АР врожденного амавроза Лебера (3,66) у удмуртов из Удмуртской Республики;

- ♦ АР витреоретинальной дегенерации (23,32) и X-сц. атрофии зрительных нервов (31,30) среди адыгейцев из Республики Адыгея;
- ♦ АД хориоретинальной беспигментной дегенерации (4,22) у русских из Ростовской области;
- ♦ X-сц. хориодермии (7,06) и АР врожденной катаракты (2,22) у чувашей из Чувашской Республики;
- ♦ X-сц. врожденного нистагма (3,37) у черкесов из Карачаево-Черкесской Республики;
- ♦ АД кератоконуса у черкесов из Карачаево-Черкесской Республики (13,26) и осетин из Республики Северная Осетия — Алания (11,76);
- ♦ АД блефарофимоза с птозом и эпикантом у татар из Республики Татарстан (4,08) и башкир из Республики Башкортостан (7,09);
- ♦ АД врожденной аниридии у русских из Костромской (2,62) и Брянской (6,45) областей;
- ♦ АД решетчатой дистрофии роговицы (4,65) у марийцев из Республики Марий Эл;
- ♦ АД врожденной катаракты у черкесов из Карачаево-Черкесской Республики (3,17); и удмуртов из Удмуртской Республики (2,39);
- ♦ АД врожденной эктопии хрусталика (3,71) у русских из Краснодарского края;
- ♦ АР первичной врожденной глаукомы (3,14) у русских из Кировской области;
- ♦ АД врожденного нистагма у татар из Республики Татарстан (4,06) и башкир из Республики Башкортостан (7,48);
- ♦ АР врожденного нистагма у марийцев из Республики Марий Эл (6,42) и чувашей из Чувашской Республики (7,71);
- ♦ X-сц. врожденного нистагма у осетин из Республики Северная Осетия — Алания (3,37) и удмуртов из Удмуртской Республики (4,80).

Для возможности оценки закономерностей в формировании нозологического спектра и распространенности ИНОП в каждой популяции / этнической группе использован анализ главных компонент, позволяющий оценивать генетическую близость популяций/этносов. На рисунке 3 можно четко выделить 2 кластера. Пер-

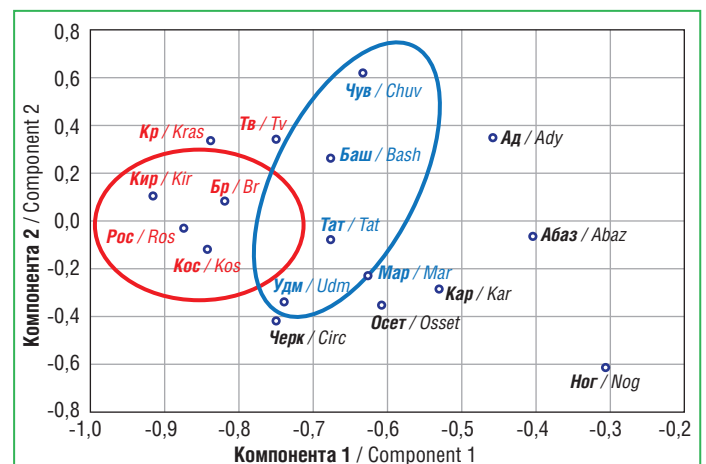


Рис. 3. Анализ главных компонент по распространенности изолированных НЗОЗ в популяциях и этнических группах европейской части РФ

Fig. 3. Principal component analysis by the prevalence of isolated hereditary eye diseases in populations and ethnicities of the European Russia

Таблица 3. Нозологический спектр и распространенность (на 100 000 человек) наиболее частых наследственных синдромальных заболеваний с поражением органа зрения**Table 3.** Clinical variants and prevalence (per 100,000) of the most common hereditary syndromal eye diseases

OMIM	Диагноз / Diagnosis	Тип наследования Type of inheritance	Число больных в регионах / этнических группах РФ Number of patients in Russian regions/ethnicities															Среднее / Mean			
			Осет / Osset	Ног / Nog	Абаз / Abaz	Черк / Circ	Кар / Kar	Тат / Tat	Баш / Bash	Удм / Udm	Мар / Mar	Чув / Chuv	Ады / Ady	Рос / Ros	Кос / Kos	Кр / Kras	Кир / Kir		Тв / Tv	Бр / Br	Σ
PS180500	Синдром Аксенфельда – Ригера, 1 / Axenfeld-Rieger Syndrome, Type 1	АД / AD	-	2	-	-	-	2	7	-	-	-	-	2	-	-	-	-	1	14	0,44
PS276900	Синдром Ашера Asher Syndrome	АР / AR	-	-	-	1	-	4	1	2	3	2	1	8	8	7	7	1	-	45	1,41
PS193500	Синдром Ваардербурга, тип 1 / Waardenburg syndrome, Type 1	АД / AD	-	-	-	-	3	2	3	-	3	-	-	6	7	-	-	-	-	24	0,75
164210	Гемифациальная микро- мия (синдром Гольденхара) Craniofacial microsomia	АД / AD	-	-	-	1	3	2	2	3	2	1	-	5	5	1	1	1	-	30	0,94
149000	Синдром Клиппеля – Треноне – Вебера / Klippel- Trenaunay-Weber syndrome	АД / AD	-	1	1	-	1	6	1	-	-	2	-	2	-	-	1	-	-	15	0,47
PS122470	Синдром Корнелии де Ланге / Cornelia de Lange syndrome	АД / AD	1	-	1	-	1	2	3	-	1	-	2	2	-	1	1	-	-	15	0,47
#216550	Синдром Козна Cohen syndrome	АР / AR	2	-	-	-	2	2	-	-	-	-	-	3	1	1	-	-	-	11	0,34
#123500	Синдром Крузона Crouzon syndrome	АД / AD	2	-	-	-	-	1	-	2	-	1	-	-	1	2	2	-	-	11	0,34
PS151100	Синдром LEOPARD LEOPARD syndrome	АД / AD	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-	7	-	1	-	-	-	10	0,31
#154700	Синдром Марфана Marfan syndrome	АД / AD	5	1	2	10	11	16	9	23	7	6	-	34	33	9	18	-	4	188	5,88
#154780	Синдром Маршала Marshall syndrome	АД / AD	-	-	-	-	-	9	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	11	0,34
#163950	Синдром Нунан Noonan syndrome	АД / AD	1	-	1	-	3	5	6	11	3	-	-	26	-	3	8	-	1	68	2,13
#180849	Синдром Рубенштей- на – Тейби / Rubinstein-Taybi syndrome	АД / AD	2	-	-	-	2	1	3	1	-	-	1	1	-	3	2	-	1	17	0,53
PS154500	Синдром Тричер – Кол- линз – Франческетти Treacher Collins syndrome	АД / AD	-	-	-	-	-	-	1	4	-	1	-	1	4	-	11	-	-	24	0,75
#185300	Синдром Штурге – Вебера Sturge-Weber syndrome	АД / AD	2	-	-	-	4	3	1	4	2	-	1	8	1	2	4	-	-	33	1,03
PS130000	Синдром Элерса – Данло Ehlers-Danlos syndrome	АД / AD	37	13	22	38	45	49	31	7	3	7	29	73	2	14	20	3	-	393	12,30

вый кластер включает 6 русских популяций (Костромская, Кировская, Тверская, Брянская, Ростовская области, Краснодарский край), располагающихся компактно, с наименьшим разбросом значений, что подтвержда-

ет генетическое сходство русских популяций как по разнообразию, так и по распространенности ИНОП, независимо от территориальной удаленности рассматриваемых популяций.

Второй кластер состоит из 5 этнических групп Поволжья (удмурты, марийцы, чуваша, татары и башкиры), располагающихся практически по одной линии в вертикальной оси координат. Результаты показывают большее сходство с русскими популяциями, чем у народов Северного Кавказа.

Наибольший разброс значений распространенности и максимальная удаленность от русских и народов Поволжья выявлены по разнообразию и распространенности 6 этносов Северного Кавказа (осетин, абазин, адыгейцев, черкесов, ногайцев и карачаевцев). Данный статистический анализ демонстрирует наличие закономерностей в формировании разнообразия и распространенности ИНОП по популяциям и этническим группам европейской части РФ, зависящее от этногенеза народов и истории формирования популяций.

Синдромальная наследственная офтальмопатология

В настоящем исследовании также проанализированы наследственные синдромы, составной частью клинической картины которых является патология органа зрения. В общей совокупности у осмотренных пациентов выявлено 57 наследственных синдромов (1051 пациент) с поражением топографически различных отделов органа зрения (как переднего, так и заднего отдела). Распространенность синдромальной наследственной офтальмопатологии в среднем составила 1:3040 человек (32,89 на 100 000). Частые наследственные синдромы (число больных 10 и более на 100 000) представлены в таблице 3. Перечисленные синдромы выявлены у 649 (61,75%) пациентов. Относительно «частыми из редких» были также синдромы Ашера — 1,41 на 100 000 (1:71 001) и Штурге — Вебера — 1,03 на 100 000 (1:96 820). Выявленная распространенность заболеваний характерна и для стран Европы [28]. Редкие формы (5–9 больных на 100 000) представлены следующими синдромами: Альпорта (АД и АР типы наследования), Барде — Бидля, Вольфрама, Лоуренса — Муна, Нагера, Сетре — Чотзена, Стиклера, Халлермана — Штрайфа, дистихиаза, лимфатического отека, «ногти-надколенник». Остальные наследственные синдромы (30 нозологий) встречаются крайне редко, в основном с распространенностью реже чем 1:200 000.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного комплексного медицинского и генетического обследования населения 14 регионов европейской части РФ (11 этнических групп) впервые определена распространенность изолированной наследственной офтальмопатологии, составившая в среднем 1:2272 человека (44,01 на 100 000), выявлено 60 клинических форм у 1407 больных. Распространенность наследственных синдромов с поражением органа зрения составила 1:3040 (32,89 на 100 000), выявлено 57 наследственных синдромов у 1051 пациента. Для каждой из анализируемых групп установлены частые заболевания, определены регион-специфические формы наследственной офтальмопатологии, изучены закономерности формирования нозологического спектра и распространенности заболеваний. Сравнение результатов настоящего исследования с зарубежными данными не представляется возможным, так как большинство работ за рубежом ориентировано на конкретную патологию либо группу заболеваний, суммарных данных нет. Полученные данные для России позволяют корректно планировать

диагностические, лечебные, реабилитационные и профилактические мероприятия для каждого субъекта страны с учетом локального накопления заболеваний и особенностей нозологических форм.

Литература / References

1. Гинтер Е.К. Медицинская генетика: Учебник. М.: Медицина; 2003. [Ginter Ye.K. Medical Genetics: Textbook. M.: Meditsina; 2003 (in Russ.).]
2. OMIM®. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. (Electronic resource.) URL: <https://omim.org/> (access date: 15.02.2022).
3. Гинтер Е.К., Ельчинова Г.И., Петрин А.Н. и др. Генетико-эпидемиологическое изучение моногенных наследственных болезней в Республике Татарстан: роль факторов популяционной динамики в дифференциации груза наследственной патологии в пяти районах. Генетика. 2012;48(9):1105–1112. [Ginter E.K., El'chinova G.I., Petrin A.N. et al. Genetic epidemiological study of monogenic hereditary diseases in the republic of tatarstan: population dynamic factors determining the differentiation of the load of hereditary diseases in five districts. Russian Journal of Genetics. 2012;48(9):1105–1112 (in Russ.).]
4. Zinchenko R.A., Makaov A.K., Marakhonov A.V. et al. Epidemiology of Hereditary Diseases in the Karachay-Cherkess Republic. Int J Mol Sci. 2020;21(1):325. DOI: 10.3390/ijms21010325.
5. Zinchenko R.A., Ginter E.K., Marakhonov A.V. et al. Epidemiology of rare Hereditary Diseases in European part of Russia: point and cumulative prevalence. Frontiers in Genetics. 2021;12(FEB):678957. DOI: 10.3389/fgene.2021.678957.
6. Зинченко Р.А., Куцев С.И., Александрова О.Ю., Гинтер Е.К. Основные методологические подходы к выявлению и диагностике моногенных наследственных заболеваний и проблемы в организации медицинской помощи и профилактических программ. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2019;27(5):865–877. DOI: 10.32687/0869-866X-2019-27-5-865-877. [Zinchenko R.A., Kutsev S.I., Aleksandrova O.Yu., Ginter E.K. Main methodological approaches to the identification and diagnosis of monogenic hereditary diseases and problems in the organization of medical care and unified preventive programs. Problemi socialnoi gigieni, zdravookhraneniya i istorii meditsini. 2019;27(5):865–877 (in Russ.).] DOI: 10.32687/0869-866X-2019-27-5-865-877.
7. Vasilyeva T.A., Voskresenskaya A.A., Käsmann-Kellner B. et al. Molecular analysis of patients with aniridia in Russian Federation broadens the spectrum of PAX6 mutations. Clin Genet. 2017;92(6):639–644. DOI: 10.1111/cge.13019.
8. Gundorova P., Zinchenko R.A., Kuznetsova I.A. et al. Molecular-genetic causes for the high frequency of phenylketonuria in the population from the North Caucasus. PLoS One. 2018;13(8):e0201489. DOI: 10.1371/journal.pone.0201489.
9. Petrova N.V., Kashirskaya N.Y., Vasilyeva T.A. et al. High prevalence of W1282x mutation in cystic fibrosis patients from Karachay-Cherkessia. J Cyst Fibros. 2016;15(3):e28–e32. DOI: 10.1016/j.jcf.2016.02.003.
10. Petrova N.V., Kashirskaya N.Y., Saydaeva D.K. et al. Spectrum of CFTR mutations in Chechen cystic fibrosis patients: high frequency of c.1545_1546delTA (p.Tyr515X; 1677delTA) and c.274G>A (p.Glu92Lys, E92K) mutations in North Caucasus. BMC Med Genet. 2019;20(1):44. DOI: 10.1186/s12881-019-0785-z.
11. Bourne R.R.A., Flaxman S.R., Braithwaite T. et al. Magnitude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2017;5(9):e888–e897. DOI: 10.1016/S2214-109X(17)30293-0.
12. Vision Atlas. Universal eye health: a global action plan 2014–2021. (Electronic resource.) URL: [Vision-Atlas_Global-Action-Plan-Indicators-2014_2019_24022021.pdf](https://www.visionatlas.org/) (iapb.org) (access date: 15.02.2022).
13. Zobor D., Zobor G., Hipp S. et al. Phenotype Variations Caused by Mutations in the RP1L1 Gene in a Large Mainly German Cohort. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018;59(7):3041–3052. DOI: 10.1167/iov.18-24033.
14. De Bruijn S.E., Verbakel S.K., de Vriese E. et al. Homozygous variants in KIAA1549, encoding a ciliary protein, are associated with autosomal recessive retinitis pigmentosa. J Med Genet. 2018;55(10):705–712. DOI: 10.1136/jmedgenet-2018-105364.
15. Bhatia S., Goyal S., Singh I.R. et al. A novel mutation in the PRPF31 in a North Indian adRP family with incomplete penetrance. Doc Ophthalmol. 2018;137(2):103–119. DOI: 10.1007/s10633-018-9654-x.
16. Andrew T., Yang W., Bernstein J.A., Shaw G.M. Change in Prevalence of Orofacial Clefts in California between 1987 and 2010. Am J Med Genet A. 2018;176(9):1910–1916. DOI: 10.1002/ajmg.a.40384.
17. Zhang X.H., Da Wang J., Jia H.Y. et al. Mutation profiles of congenital cataract genes in 21 northern Chinese families. Mol Vis. 2018;24:471–477. PMID: 30078984.
18. Finsterer J., Zarrouk-Mahjoub S. Neuropathy of peripheral nerves in Leber's hereditary optic neuropathy. J Neurol Sci. 2018;390:193–194. DOI: 10.1016/j.jns.2018.04.041.
19. Ma X., Guan L., Wu W. et al. Whole-exome sequencing identifies OR2W3 mutation as a cause of autosomal dominant retinitis pigmentosa. Sci Rep. 2015;5:9236. DOI: 10.1038/srep09236.
20. Шеремет Н.Л., Андреева Н.А., Мешков А.Д. и др. Этиологическая структура нелактозных оптических нейропатий. Сибирский научный медицинский журнал. 2018;38(5):25–31. DOI: 10.15372/SSMJ20180504. [Sheremet N.L., Andreeva N.A., Meshkov A.D. et al. Etiological structure of nonglaucomatous optic neuropathies. The Siberian scientific medical journal. 2018;38(5):25–31 (in Russ.).] DOI: 10.15372/SSMJ20180504.

21. Эфендиева М.Х., Будзинская М.В., Кадышев В.В. и др. Молекулярно-генетические аспекты возрастной макулярной дегенерации и глаукомы. Вестник офтальмологии. 2019;135(3):121–127. DOI: 10.17116/oftalma2019135031121. [Efendieva M.H., Budzinskaia M.V., Kadyshchev V.V. et al. Molecular and genetic aspects of age-related macular degeneration and glaucoma. Vestnik Oftalmologii. 2019;135(3):121–127 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2019135031121.
22. Мамедова Р.А., Гинтер Е.К., Петрин А.Н. и др. Структура и разнообразие наследственной патологии в Кировской области. Генетика. 1993;29(7):1186–1195. [Mamedova R.A., Ginter Ye.K., Petrin A.N. et al. Structure and diversity of hereditary pathology in the Kirov region. Genetika. 1993;29(7):1186–1195 (in Russ.)].
23. Cavalli-Sforza L.L., Bodmer W.F. The genetics of human populations. Courier Corporation; 1999.
24. Morton N.E. Genetic tests under incomplete ascertainment. Am J Hum Genet. 1959;11(1):1–16. PMID: 13626932.
25. Procedural document on Epidemiology of rare disease in Orphanet. Prevalence, incidence and number of published cases or families. February 2019, Version 01. (Electronic resource.) URL: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Epidemiology_in_Orphanet_R1_Ann_Epi_EP_05.pdf (access date: 15.02.2022).
26. Животовский Л.А. Популяционная биометрия. М.: Наука; 1991. [Zhitovtsovskiy L.A. Population biometrics. M.: Nauka; 1991 (in Russ.)].
27. McCulloch D.L., Marmor M.F., Brigell M.G. et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). Doc Ophthalmol. 2015;130(1):1–12. DOI: 10.1007/s10633-014-9473-7.
28. Orphanet Reports Serie. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. Diseases listed by decreasing prevalence, incidence or number of published cases. (Electronic resource.) URL: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_cases.pdf. (access date: 15.02.2022).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кадышев Виталий Викторович — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, заведующий кафедрой офтальмогенетики Института ВидПО, руководитель научно-клинического центра генетики глазных болезней, врач-генетик, офтальмолог; ФГБНУ «МГНЦ»; 115522, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1; ORCID iD 0000-0001-7765-3307.

Гинтер Евгений Константинович — д.б.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «МГНЦ»; 115522, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1; ORCID iD 0000-0001-6920-6726.

Сергей Иванович Куцев — д.м.н., член-корр. РАН, директор ФГБНУ «МГНЦ»; 115522, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1; ORCID iD 0000-0002-3133-8018.

Оганезова Жанна Григорьевна — к.м.н., доцент кафедры офтальмологии им. А.П. Нестерова лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; доцент кафедры офтальмогенетики Института ВидПО ФГБНУ «МГНЦ»; 115522, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1; ORCID iD 0000-0002-4437-9070.

Зинченко Рена Абульфазовна — д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-клинической работе, заведующая лабораторией генетической эпидемиологии ФГБНУ «МГНЦ»; 115522, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1; главный научный сотрудник отдела исследований общественного здоровья ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко»; 105064, Россия, г. Москва, ул. Воронцово Поле, д. 12, стр. 1; ORCID iD 0000-0003-3586-3458.

Контактная информация: Кадышев Виталий Викторович, e-mail: vvh.kad@gmail.com.

Источник финансирования: работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 20-015-00061, и государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 18.03.2022.

Поступила после рецензирования 12.04.2022.

Принята в печать 29.04.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Vitaliy V. Kadyshchev — C. Sc. (Med.), senior researcher of the Laboratory of Genetic Epidemiology, Head of the Department of Ophthalmogenetics of the Institute of Higher and Additional Vocational Education, Head of the Research Clinical Center of Genetics of Eye Diseases, geneticist, ophthalmologist, Research Center for Medical Genetics; 1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7765-3307.

Evgeniy K. Ginter — Dr. Sc. (Biol.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, research supervisor, Research Center for Medical Genetics; 1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6920-6726.

Sergey I. Kutsev — Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Director of the Research Center for Medical Genetics; 1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3133-8018.

Zhanna G. Oganezova — C. Sc. (Med.), associate professor of the Academician A.P. Nesterov Department of Ophthalmology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; associate professor of Department of Ophthalmogenetics of the Institute of Higher and Additional Professional Education, Research Center for Medical Genetics; 1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4437-9070.

Rena A. Zinchenko — Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific Clinical Work, Head of the Laboratory of Genetic Epidemiology, Research Center for Medical Genetics; 1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russian Federation; senior researcher of the Division of the Studies of Public Health, N.A. Semashko National Research Institute of Public Health; 12 build. 1, Vorontsovo Pole, Moscow, 105064, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3586-3458.

Contact information: Vitaliy V. Kadyshchev, e-mail: vvh.kad@gmail.com.

Financial Disclosure: the study is supported by the RSF (research project No. 20-015-00061) and State Target of the Ministry of Science and Higher Education of Russian Federation. No authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 18.03.2022.

Revised 12.04.2022.

Accepted 29.04.2022.