

Изучение наследственной несиндромальной офтальмологической патологии детского населения Карачаево-Черкесской Республики: оценка отягощенности и молекулярно-генетическая диагностика

В.В. Кадышев¹, А.В. Марахонов¹, С.И. Куцев^{1,2}, Р.А. Зинченко^{1,3}

¹ ФГБНУ «МГНЦ», Москва

² ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

³ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

РЕЗЮМЕ

Изучение эпидемиологии офтальмологических заболеваний с учетом этиопатогенеза является одним из перспективных направлений здравоохранения. В настоящее время в России генетико-эпидемиологические работы проводятся в ограниченном формате в отдельных регионах страны. Изучению детского населения уделяется повышенное внимание ввиду формирования нозологического спектра и груза патологии, в т. ч. и наследственных форм офтальмологических заболеваний.

Цель исследования: изучить особенности отягощенности наследственной несиндромальной офтальмологической патологии среди детей в Карачаево-Черкесской Республике.

Материал и методы: выполнено генетико-эпидемиологическое обследование населения Карачаево-Черкесской Республики, общая численность — 410 367 человек. Доля детского населения составила 22,1%. В выборку включен 121 пациент из 109 семей в возрасте от 0 до 17,9 года, средний возраст — 10,5 года. Для решения поставленной задачи использовались генетико-эпидемиологические, статистические, молекулярно-генетические методы обследования.

Результаты исследования: получены значения отягощенности несиндромальной наследственной патологии глаз у детского населения 10 районов Карачаево-Черкесской Республики и г. Черкесска. Суммарная отягощенность детей несиндромальной наследственной патологией глаз составила $1,33 \pm 0,12$. В результате статистического анализа полученных данных выявлены статистически достоверные различия между аутосомно-доминантной патологией у сельского и у городского населения (для сельского населения — $t=2,3$, городского — $t=2,8$). Группе пациентов проведена подтверждающая молекулярно-генетическая диагностика.

Выводы: 1. Отягощенность наследственной патологией органа зрения в Республике Карачаево-Черкесия среди детей составила $1,33 \pm 0,12$. 2. Выявлено преобладание аутосомно-доминантной патологии над заболеваниями с аутосомно-рецессивным наследованием как в сельской, так и в городской субпопуляции. 3. Регион-специфических молекулярно-генетических маркеров для наследственной патологии органа зрения на данном этапе не установлено.

Ключевые слова: эпидемиология, генетика, отягощенность, ДНК-диагностика, дети, Карачаево-Черкесская Республика.

Для цитирования: Кадышев В.В., Марахонов А.В., Куцев С.И., Зинченко Р.А. Изучение наследственной несиндромальной офтальмологической патологии детского населения Карачаево-Черкесской Республики: оценка отягощенности и молекулярно-генетическая диагностика. РМЖ «Клиническая офтальмология». 2018;3:134–139.

Study of the hereditary non-syndromic ophthalmological pathology of child population of the Karachay-Cherkess Republic: estimations of genetic load and molecular genetic analysis

V.V. Kadyshev¹, A.V. Marakhonov¹, S.I. Kutsev^{1,2}, R.A. Zinchenko^{1,3}

¹ Research Centre of Medical Genetics of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

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

³ M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The publication continues the previously presented data on the study of the epidemiology of ophthalmic diseases in the children of the Karachay-Cherkess Republic. Genetic epidemiological study of the population includes the study of a wide range of aspects. The structure of the nosological spectrum was published previously. The study of the genetic load is an integral part of this work.

Aim: the purpose of this study was to investigate the specific features of the genetic load of hereditary non-syndromic ophthalmologic pathology in the population of the Karachay-Cherkess Republic.

Patients and Methods: 90 793 children from 10 districts of the Karachay-Cherkess Republic aged 0–18 were examined, of which 121 were included in the sample. The biomaterial (peripheral venous blood) is taken from a part of patients taking into account the legislative and legal

standards of the Russian Federation. In the study, genetic-epidemiological, statistical, molecular-genetic methods of examination were used.

Results: the values of genetic load of non-syndromic hereditary eye pathology in the child population of 10 districts of the Karachay-Cherkess Republic and the city of Cherkessk is established. The total load of the non-syndromic hereditary pathology of the eye was 1.33 ± 0.12 . Statistical analysis of the obtained genetic load data demonstrated significant differences between autosomal dominant pathology in rural and urban populations (for rural population — $t=2.3$, for urban — $t=2.8$). The group of patients underwent confirmatory molecular genetic diagnosis.

Conclusions: 1. The genetic load of the hereditary pathology of the organ of vision in the Karachay-Cherkess Republic among children was 1.33 ± 0.12 . 2. The prevalence of AD pathology over diseases with AR inheritance in both rural and urban subpopulations was revealed. 3. Region-specific molecular genetic markers for the hereditary pathology of the organ of vision are not established at this stage.

Key words: epidemiology, genetics, genetic load, DNA diagnosis, children, Karachay-Cherkess Republic.

For citation: Kadyshchev V.V., Marakhonov A.V., Kutsev S.I., Zinchenko R.A. Study of the hereditary non-syndromic ophthalmological pathology of child population of the Karachay-Cherkess Republic: estimations of genetic load and molecular genetic analysis. *RMJ "Clinical ophthalmology"*. 2018;3:134–139.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение эпидемиологии офтальмологических заболеваний с учетом этиопатогенеза является одним из перспективных направлений здравоохранения. Большой вклад в данный раздел фундаментальной науки вносят генетико-эпидемиологические исследования. В настоящее время в России подобные работы проводятся в ограниченном формате в отдельных регионах страны. Изучению детского населения уделяется повышенное внимание ввиду формирования нозологического спектра и груза патологии, в т. ч. и наследственных форм офтальмологических заболеваний. В настоящее время на долю генетических форм офтальмопатологии в России приходится более 30% [1, 2]. Наследственная офтальмопатология относится к группе редких болезней с частотой встречаемости от 1:15 000 и реже [3].

С учетом клинического полиморфизма генетически гетерогенной группы заболеваний генетико-эпидемиологические исследования позволяют определить особенности нозологического спектра, отягощенность и распространенность регион-специфичных наследственных патологий. С развитием молекулярной генетики появляются новые возможности диагностики, и расширяется понимание этиопатогенеза на клеточном уровне. Полученные результаты помогают скорректировать объем и качество медико-генетической помощи населению.

Цель работы: изучить отягощенность наследственной несиндромальной офтальмологической патологией среди населения Карачаево-Черкесской Республики (КЧР) и провести молекулярно-генетическое исследование детского населения с глазной патологией.

Данная статья представляет собой первую часть комплексного офтальмо-генетического и генетико-эпидемиологического обследования детского населения КЧР, сфокусированную на оценке отягощенности регион-специфичной наследственной глазной патологии, а также полученные данные молекулярно-генетической диагностики. Вторая часть, характеризующая структуры нозологического спектра и распространенность наследственной несиндромальной офтальмологической патологии, будет опубликована позднее.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выполнено генетико-эпидемиологическое обследование населения КЧР, общая численность — 410 367 человек. Доля детского населения составила 22,1% (90 739 человек) (табл. 1). Национальный состав КЧР представлен 5 основными этносами: карачаевцами (41%), русскими (31,6%),

черкесами (11,9%), абазинами (7,8%), ногайцами (3,3%); 4,4% составляют другие национальности.

В выборку включен 121 пациент из 109 семей в возрасте от 0 до 17,9 года, средний возраст — 10,5 года. Для возможности проведения молекулярно-генетического исследования собраны образцы биоматериала (крови). От всех официальных представителей детей (родителей) получено письменное информированное согласие на обработку персональных данных, проведение обследования, выполнение исследований и публикацию в средствах массовой информации. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «МГНЦ».

Для решения поставленной задачи использовались генетико-эпидемиологические, статистические, молекулярно-генетические методы обследования. Основными источниками регистрации больных являлись анкеты

Таблица 1. Численность обследованного населения

Table 1. Surveyed population size

Район District	Численность детей Child population size
Усть-Джегутинский Ust-Dzhegutinsky	11 473
Карачаевский Karachayevsky	9940
Малокарачаевский Malokarachayevsky	9257
г. Черкесск Cherkessk (city)	24 651
Прикубанский Prikubansky	6211
Урупский Urupsky	3765
Зеленчукский Zelenchuksky	8431
Абазинский Abazinsky	3326
Хабезский Khabezsky	6991
Адыге-Хабльский Adyge-Khablsky	2802
Ногайский Nogaysky	3892
Всего Total	90 739

ФГБНУ «МГНЦ», заполненные медицинскими работниками республики, данные регистра инвалидов и специализированных коррекционных учебных заведений. Необходимо отметить, что метод анкетирования является наиболее эффективным при выявлении больных. Для клиничко-генетического изучения использован обзорный метод. При эпидемиологических исследованиях необходимо придерживаться единого протокола обследования, что позволяет проводить сравнение полученных результатов. Коллектив ФГБНУ «МГНЦ» использует формат обследования населения и сбора материала, разработанный сотрудниками лаборатории генетической эпидемиологии более 35 лет назад [4–7]. Настоящий протокол позволяет выявлять широкий спектр наследственных заболеваний человека, включающий в себя всю известную изолированную наследственную патологию глаз. Протокол включает в себя комплексное обследование популяций и состоит из трех основных этапов: медико-генетического обследования популяций; изучения генетической структуры популяций прямым методом через условно-нейтральные генетические системы, а также при помощи стандартных методов популяционной генетики (F-статистики Райта, изоляция расстоянием Малеко, индекс Кроу, этническая ассортативность и т. д.); сопоставления результатов, полученных через различные генетические системы.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью компьютерной программы Statistica 10.0 на персональном компьютере. С учетом клинического полиморфизма заболеваний, наличия генетической гетерогенности (локусной, аллельной) и различных видов мутаций частично проведены секвенирование кодирующих

последовательностей по Сэнгеру, анализ MLPA (мультиплексная лигазозависимая амплификация зондов) для идентификации крупных делеций, анализ мутаций в интронной зоне части генов. При отсутствии идентифицированных нарушений нуклеотидной последовательности предполагается проведение секвенирования нового поколения (NGS анализа). Отягощенность аутосомно-доминантной и аутосомно-рецессивной патологией рассчитана как соотношение числа больных к численности обследованной популяции (на 1000 детей), X-сцепленной на мужское население (на 1000 мальчиков). Сравнительный анализ отягощенности выполнен при помощи t-критерия Стьюдента [8]. Достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ОЦЕНКА ГРУЗА НАСЛЕДСТВЕННОЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ОРГАНА ЗРЕНИЯ

В результате генетико-эпидемиологического обследования детского населения КЧР выявлен 121 ребенок из 109 семей с несиндромальной наследственной офтальмопатологией. У 78 детей из 67 семей диагностирована аутосомно-доминантная (АД) патология органа зрения, аутосомно-рецессивные (АР) заболевания выявлены у 40 детей из 39 семей, X-сцепленные болезни — у 3 пациентов из 3 семей.

Значение отягощенности детского населения обследованных районов КЧР наследственной офтальмопатологией составило $1,33 \pm 0,12$, при сравнении вклада АР-патологии с АД-заболеваниями выявлено преобладание последних ($t=3,44$) (табл. 2).

Таблица 2. Отягощенность (на 1000 детей) наследственной офтальмологической патологией детского населения КЧР
Table 2. Hereditary load (per 1000 children) of hereditary ophthalmic pathology of the child population of the KCR

Район District	Численность детей Child population size	Число Number of		Отягощенность Hereditary load			
		С F	Б P	АД AD	АР AR	X-сц. XL	Общая Total
Сельские подразделения Rural populations							
Усть-Джегутинский Ust-Dzhegutinsky	3000	6	6	$1,33 \pm 0,67$	$0,67 \pm 0,47$	–	$2,00 \pm 0,82$
Карачаевский Karachayevsky	4160	6	8	$1,44 \pm 0,59$	$0,48 \pm 0,34$	–	$1,92 \pm 0,68$
Малокарачаевский Malokarachayevsky	6040	9	7	$0,33 \pm 0,23$	$1,16 \pm 0,44$	–	$1,49 \pm 0,50$
Прикубанский Prikubansky	5353	8	11	$0,93 \pm 0,42$	$0,93 \pm 0,42$	$0,37 \pm 0,37$	$2,05 \pm 0,62$
Урупский Urupsky	2500	6	5	$2,80 \pm 1,06$	$0,80 \pm 0,57$	–	$3,60 \pm 1,20$
Зеленчукский Zelenchuksky	5150	10	11	$1,55 \pm 0,55$	$0,58 \pm 0,34$	–	$2,14 \pm 0,64$
Абазинский Abazinsky	1562	3	3	$1,92 \pm 1,11$	–	–	$1,92 \pm 1,11$
Хабезский Khabezsky	5389	10	10	$1,11 \pm 0,45$	$0,56 \pm 0,32$	$0,37 \pm 0,37$	$1,86 \pm 0,59$
Адыге-Хабльский Adyge-Khablsky	2079	2	2	$0,96 \pm 0,68$	–	–	$0,96 \pm 0,68$
Ногайский Nogaysky	2800	2	2	$0,36 \pm 0,36$	$0,36 \pm 0,36$	–	$0,71 \pm 0,50$
Итого по селу Total in rural population	38 033	62	71	$1,16 \pm 0,17$	$0,66 \pm 0,13$	$0,11 \pm 0,07$	$1,87 \pm 0,22$

Таблица 2 (окончание)

Table 2 (ending)

Район District	Численность детей Child population size	Число Number of		Отягощенность Hereditary load			
		С F	Б P	АД AD	АР AR	Х-сц. XL	Общая Total
Городские подразделения Urban populations							
г. Усть-Джегута Ust-Dzheguta (city)	8473	9	9	0,94±0,33	0,12±0,12	–	1,06±0,35
г. Карачаевск Karachayeysk (city)	5780	0	0	–	–	–	–
г. Учккен Uchkeken (city)	3217	4	4	0,31±0,31	0,62±0,44	0,62±0,62	1,24±0,62
г. Черкесск Cherkessk (city)	24 651	10	26	0,77±0,18	0,28±0,11	–	1,05±0,21
п. Кавказский Kavkazsry (settlement)	858	1	1	1,17±1,16	–	–	1,17±1,16
ст. Преградная Pregradnaya (village)	1265	2	2	0,79±0,79	0,79±0,79	–	1,58±1,12
ст. Зеленчукская Zalanchukskaya (village)	3281	3	3	0,61±0,43	0,30±0,30	–	0,91±0,53
с. Псыж Psyzh (village)	1764	1	1	–	0,57±0,57	–	0,57±0,57
с. Хабез Khabez (village)	1602	2	2	0,62±0,62	0,62±0,62	–	1,25±0,88
а. Адыге-Хабль Adyge-Khabl (aul)	723	0	0	–	–	–	–
с. Эркен-Шахар Erken-Shakhar (village)	1092	2	2	0,92±0,92	0,92±0,92	–	1,83±1,29
Итого по городу Total in urban population	52 706	47	50	0,65±0,11	0,28±0,07	0,04±0,04	0,95±0,13
Сводные данные Grand total							
Усть-Джегутинский Ust-Dzhegutinsky	11 473	17	17	1,05±0,30	0,44±0,19	–	1,48±0,36
Карачаевский Karachayeysky	9940	6	8	0,60±0,25	0,20±0,14	–	0,80±0,28
Малокарачаевский Malokarachayeysky	9257	11	11	0,32±0,19	0,76±0,29	0,22±0,22	1,19±0,36
г. Черкесск Cherkessk (city)	24 651	23	26	0,77±0,18	0,28±0,11	–	1,05±0,21
Прикубанский Prikubansky	6211	9	12	0,97±0,39	0,81±0,36	0,32±0,32	1,93±0,56
Урупский Urupsky	3765	8	11	2,12±0,75	0,80±0,46	–	2,92±0,88
Зеленчукский Zelenchuksky	8431	13	14	1,19±0,37	0,47±0,24	–	1,66±0,44
Абазинский Abazinsky	3326	4	4	0,90±0,52	0,30±0,30	–	1,20±0,60
Хабезский Khabezsky	6991	12	12	1,00±0,38	0,57±0,29	0,29±0,29	1,72±0,50
Адыге-Хабльский Adyge-Khablsky	2802	2	2	0,71±0,50	–	–	0,71±0,50
Ногайский Nogaysky	3892	4	4	0,51±0,36	0,51±0,36	–	1,03±0,51
Итого по КЧР Grand total	90 739	109	121	0,86±0,10	0,44±0,07	0,07±0,04	1,33±0,12

Примечание. АД – аутомно-доминантное наследование, АР – аутомно-рецессивное наследование, Х-сц. – Х-сцепленное наследование, С – семей, Б – больных.

Note. AD – autosomal dominant inheritance, AR – autosomal recessive inheritance, XL – X-linked inheritance, F – families, P – patients.

В результате статистического анализа полученных данных выявлены статистически достоверные различия между аутосомно-доминантной патологией у сельского и у городского населения ($t=2,5$). Аналогичная закономерность наблюдалась при аутосомно-рецессивной патологии ($t=2,5$). Выявлено преобладание АД-патологии над заболеваниями с АР-наследованием как в сельской ($t=2,3$), так и в городской субпопуляции ($t=2,8$). При сравнении суммарных данных отягощенности сельского и городского населения выявлены более высокие значения у больных из сельской местности ($t=3,6$).

Статистически значимых различий отягощенности между районами не выявлено, что характеризуется относительно равномерным распределением заболеваемости наследственной офтальмопатологией детского населения обследованного региона. Из-за малого количества пациентов с X-сцепленной патологией статистически достоверных различий между районами выявить не удалось.

Полученные результаты показывают высокую отягощенность детского населения КЧР наследственной офтальмопатологией и указывают на необходимость проведения корректировки медико-реабилитационной помощи.

РЕЗУЛЬТАТЫ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Группе пациентов проведена молекулярно-генетическая диагностика с целью возможной верификации клинико-генетической формы заболевания.

В качестве **клинических примеров** приведем несколько случаев.

Семья К. из Зеленчукского района с больным ребенком 14 лет, диагноз при направлении: кератопатия. Акушерский анамнез без особенностей. Синдромальная патология на момент осмотра не выявлена. Острота зрения обоих глаз — светоощущение. Уровень внутриглазного давления (ВГД) — в пределах возрастной нормы. При биомикроскопии на обеих роговицах выявлены помутнения средней интенсивности в центральных и парацентральных отделах с плотными очагами в центре. В патологический процесс вовлечены передний эпителий роговицы и часть стромального слоя. Остальные структуры органа зрения — без видимой патологии. По клиническим данным диагностирована центральная дистрофия роговицы, тип Гренуа. В результате молекулярно-генетической диагностики выявлены патологические варианты нуклеотидной последовательности в гене *CHST6* (описанный NM_021615.4 (*CHST6_v001*): с.610С>Т, р.Pro204Ser [10] и ранее не описанный с.1124delТ, р.Val375Glyfs*6) в компунд-гетерозиготном состоянии. Таким образом, диагноз «центральная дистрофия роговицы, тип Гренуа, с аутосомно-рецессивным типом наследования» подтвержден. Пациенту проведено медико-генетическое консультирование и скорректирована консервативная терапия.

В *семье К.* из Зеленчукского района (3 больных) и *семье А.* (1 больной) из г. Черкесск выявлена аниридия. Для этих больных проведена подтверждающая ДНК-диагностика. В результате секвенирования кодирующей последовательности гена *PAX6* и MLPA анализа выявлены мутации в гене в обеих семьях. В первой семье (аниридией поражены 2 сибса и их мать) в экзоне 8 гена *PAX6* найдена известная по литературным данным 1 из 3 частых мутаций, встречающихся в различных популяциях

человека [11], нонсенс-мутация с.607С>Т, р.Arg203Ter, в гетерозиготном состоянии. Во второй семье — в единичном случае врожденной аниридии — обнаружена ранее не описанная гетерозиготная делеция 5 экзонов гена *PAX6*: hg18: chr11:31778912_31794631del.

Семья К. из г. Черкесск, обследованная в Урупском районе, с больным ребенком 11 лет. Из анамнеза установлено, что снижение зрения отмечалось с 7 лет. Экзогенного воздействия на зрительный анализатор не было. Синдромальной наследственной патологии на момент осмотра не выявлено. Акушерский анамнез не отягощен. Роды в срок. Рост и развитие — в соответствии с возрастом. При офтальмологическом обследовании обоих глаз выявлено: острота зрения — счет пальцев у лица, коррекции не поддается; уровень ВГД — норма; передний отрезок глаз — вариант возрастной нормы; на глазном дне в макулярной области рефлекс сглажен, очаговая депигментация — со сливными очагами атрофии, кольцевое отграничение макулы слабо-пигментным кольцом, по ходу сосудистых аркад — белесоватые очаги мелких размеров, пигментные депозиты отсутствуют. Выявлено молекулярно-генетическое исследование. Выявлен ранее описанный патогенный вариант нуклеотидной последовательности в гене *ABCA4* (NM_000350.2 (*ABCA4_v001*): с.2966Т>С) в гетерозиготном состоянии [12]. Вторая мутация не обнаружена с помощью высокопроизводительного секвенирования, что может быть вызвано ограничением метода. С учетом полученных данных установлен клинико-генетический диагноз: беспигментная тапеторетинальная абитрофия. Проведено медико-генетическое консультирование.

В настоящее время часть биоматериала пациентов находится в процессе исследования. Затруднения верификации генетического варианта связаны с клиническим полиморфизмом и генетической гетерогенностью данной группы заболеваний.

В результате генетико-эпидемиологического обследования детского населения КЧР установлено, что большую часть наследственной глазной патологии составляют аутосомно-доминантные формы ($t=2,3$). Суммарное значение отягощенности детского населения КЧР составило $1,33 \pm 0,12$ (1:671). Выявлены статистически достоверные различия отягощенности между сельской и городской популяциями региона для аутосомно-доминантной и аутосомно-рецессивной патологии ($t=2,5$). Выявлено, что более высокие значения отягощенности — у больных из сельской местности ($t=3,6$). В результате молекулярно-генетических исследований группе пациентов установлены клинико-генетические формы патологий. Регион-специфических патологических нуклеотидных последовательностей не выявлено. Комплексное генетико-эпидемиологическое обследование детского населения КЧР позволяет разработать регион-специфичную педиатрическую медико-реабилитационную программу и проводить корректные профилактические мероприятия.

Литература/References

1. Кадышев В. В. Эпидемиология и клинико-генетические особенности изолированной наследственной офтальмопатологии в Кировской области. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2011:160. [Kadyshch V.V. Epidemiology and clinical and genetic features of isolated hereditary ophthalmopathy in Kirov region. Diss. PhD. M., 2011:160 (in Russ.).]

2. Киреева О. Л., Хлебникова О. В., Амелина С. С. и др. Эпидемиология наследственной офтальмопатологии в 12 районах Ростовской области. Медицинская генетика. 2010;9(9):24–29.
[Kireeva O.L., Khlebnikova O.V., Amelina S.S. et al. Epidemiology of hereditary ophthalmopathology in 12 districts of Rostov region. Medical genetics. 2010;9(9):24–29 (in Russ.).]
3. The portal for rare diseases and orphan drugs [Электронный ресурс]. URL: <http://www.orpha.net>. (дата обращения: 20.04.2018).
4. Гинтер Е.К., Петрин А.Н. Роль инбридинга и его структуры в отягощенности популяций человека наследственной патологией. Профилактика наследственных болезней. М., 1987:88–102.
[Ginter E.K., Petrin A.N. The role of inbreeding and its structure in human populations burdened with hereditary pathology. Prevention of hereditary diseases. M., 1987:88–102 (in Russ.).]
5. Мамедова Р. А. Влияние генетического дрейфа на территориальное распределение груза, а также спектр наследственных болезней в популяции Кировской области. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 1993:139.
[Mamedova R. A. Effect of genetic drift on territorial distribution of burden, as well as range of hereditary diseases in population of Kirov region. Diss. PhD. M., 1993:139 (in Russ.).]
6. Зинченко Р. А., Ельчинова Г. И., Гаврилина С. Г., Гинтер Е. К. Анализ разнообразия аутосомно-рецессивных заболеваний в российских популяциях. Генетика. 2001;37(11):1536–1546.
[Zinchenko R.A., Elchinova G.I., Gavrilina S.G., Ginter E.K. Analysis of diversity of autosomal recessive diseases in Russian populations. Genetics. 2001; 37(11):1536–1546 (in Russ.).]
7. Наследственные болезни в популяциях человека. Под ред. Е. К. Гинтера. М.: Медицина, 2002:303.
[Hereditary diseases in human populations. Editor E.K. Ginter. M.: Medicine, 2002:303 (in Russ.).]
8. Животовский Л. А. Популяционная биометрия. М.: Наука, 1991:271.
[Zhivotovsky L. A. Population biometrics. M.: Science, 1991:271 (in Russ.).]
10. Yaylacioğlu Tuncay F., Kayman Kürekçi G., Guntekin Ergün S. et al. Genetic analysis of CHST6 and TGFBI in Turkish patients with corneal dystrophies: Five novel variations in CHST6. Mol Vis. 2016;22:1267–1279.
11. Васильева Т. А., Воскресенская А. А., Поздеева Н. А. и др. Характеристика гена PAX6 и роль его мутаций в развитии наследственной патологии органа зрения. Генетика. 2018. В печати.
[Vasileva T.A., Voskresenskaia A. A., Pozdeeva N. A. et al. Characteristic of PAX6 gene and role of its mutations in development of hereditary pathology of organ of vision. Genetics. 2018. In print (in Russ.).]
12. Briggs C.E., Rucinski D., Rosenfeld P.J. et al. Mutations in ABCR (ABCA4) in patients with Stargardt macular degeneration or cone-rod degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001;42(10):2229–2236.

Сведения об авторах: ¹Кадышев Виталий Викторович — к.м.н., ст. науч. сотр. лаборатории генетической эпидемиологии. ¹Марахонов Андрей Владимирович — к.б.н., ст. науч. сотр. лаборатории генетической эпидемиологии. ^{1,2}Куцев Сергей Иванович — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор ФГБНУ «МГНЦ», зав. кафедрой молекулярной и клеточной генетики МБФ, главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России. ^{1,3}Зинченко Рена Абульфазовна — д.м.н., профессор, зам. директора по научно-клинической работе; зав. лабораторией генетической эпидемиологии, профессор курса клинической фармакологии кафедры организационно-правового обеспечения медицинской и фармацевтической деятельности. ¹ФГБНУ «МГНЦ». 115522, Российская Федерация, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1. ²ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. ³ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. 129110, Российская Федерация, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. **Контактная информация:** Кадышев Виталий Викторович, e-mail: vvh.kad@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 23.04.2018.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ № 18–015–00090.

About the authors: ¹Vitaly V. Kadyshev — PhD, MD, Senior Research Scientist in Laboratory of Genetic Epidemiology. ¹Andrey V. Marakhonov — PhD, MD, Senior Research Scientist in Laboratory of Genetic Epidemiology. ^{1,2}Sergey I. Kutsev — professor, Dr. Sci., MD, corresponding member of RAS, director of the Research Centre for Medical Genetics, head of the Department of molecular and cell genetics. ^{1,3}Rena A. Zinchenko — professor, Dr. Sci., MD, vice director, head of the Laboratory of Genetic Epidemiology. ¹Research Center for Medical Genetics. 1, Moskvorechie Str., Moscow, 115522, Russian Federation. ²Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovitianova st., Moscow, 117997, Russian Federation. ³Moscow Regional research and clinical Institute. 61/2, Shepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation. **Contact information:** Vitaly V. Kadyshev, e-mail: vvh.kad@gmail.com. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 23.04.2018.

Supported by Russian Foundation for Basic Research grant № 18–015–00090.