

Клинический полиморфизм и генетическая гетерогенность изолированных и синдромальных форм пигментного ретинита в закрытых изолятах Республики Бурятия

Кадышев В.В.¹, Аверьянова С.В.², Кузнецова С.В.¹, Зинченко Р.А.¹, Степанова А.А.¹, Куцев С.И.¹, Юрьева Т.Н.²

1 – ФГБНУ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова
115522, г. Москва, Россия, ул. Москворечье, д. 1

2 – ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России, Иркутский филиал
664033, г. Иркутск, Россия, ул. Лермонтова, д. 337

Введение. Пигментный ретинит (ПР) представляет собой группу наследственных дегенеративных заболеваний сетчатки, возникающих в результате прогрессирующей гибели клеток пигментного эпителия, фоторецепторных клеток палочек, а затем колбочек, что приводит к постепенной потере зрения.

Цель: изучить клинический полиморфизм и генетическую гетерогенность изолированных и синдромальных форм ПР в закрытых изолятах Республики Бурятия.

Методы. В выборку включены 74 пациента с предварительным диагнозом изолированный ПР или синдромальный ПР (синдром Ашера). В данном сообщении описана структура наследственных пигментных дистрофий сетчатки в закрытых изолятах Республики Бурятия на основании данных клинических, инструментальных (оптической когерентной томографии, электроретинографии) и молекулярно-генетических методов диагностики (высокопроизводительное секвенирование (NGS), секвенирование по Сэнгеру, мультиплексная лигазная цепная реакция (MLPA)).

Результаты. В обследованной когорте больных выявлены варианты в 13 генах: с наибольшей частотой установлены мутации в генах *USH2A* (58,8%), *CHM* (23,5%) и *NR2E3* (17,6%), с равной частотой 11,8% в генах *GUCY2D*, *SNRNP200*, *TULP1*, *CEP290*. В единичных случаях (5,9%) выявлены мутации в генах *ABCA4*, *GRK1*, *MYO7A*, *PDE6A*, *RP1L1*, *TTC21B*. В 64,7% верифицированные мутации являются патогенными, в 17,6% – вероятно патогенными и еще в 17,6% – мутации с неизвестными клиническими значениями, имеющее возможное отношение к фенотипу. Проанализировав количественное распределение пациентов по определенным типам наследования, установили, что 83,4% больных имеют аутосомно-рецессивное заболевание, 8,3% – аутосомно-доминантное, 8,3% – X-сцепленное рецессивное. В большинстве случаев верифицированы изменения в гене *USH 2A* (ашерин), у 10 человек из 17 давших согласие на молекулярно-генетическое исследование, что, в свою очередь, позволило установить клинико-генетический диагноз синдром Ашера 2А типа у 6 пробандов, изолированный ПР 39 типа – 4 пробандов, из них у 3 пациентов с классическим течением ПР, у 1 – с беспигментной формой.

Заключение. Междисциплинарное обследование с учетом данных клинико-инструментальной и молекулярно-генетической диагностики позволило изучить клинический полиморфизм генетически гетерогенной группы заболеваний сетчатки среди староверов, проживающих на территории Республики Бурятия.

Ключевые слова: наследственные дистрофии сетчатки, генетика, офтальмология, пигментный ретинит, синдром Ашера, клинический полиморфизм, генетическая гетерогенность, изолят Республики Бурятия.

Для цитирования: Кадышев В.В., Аверьянова С.В., Кузнецова С.В., Зинченко Р.А., Степанова А.А., Куцев С.И., Юрьева Т.Н. Клинический полиморфизм и генетическая гетерогенность изолированных и синдромальных форм пигментного ретинита в закрытых изолятах Республики Бурятия. *Медицинская генетика*. 2024; 23(10): 21-29.

Автор для корреспонденции: Аверьянова Светлана Викторовна; e-mail: asvetlana-87@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ МГНЦ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 17.10.2024

Clinical polymorphism and genetic heterogeneity of isolated and syndromal forms of retinitis pigmentosa in closed isolates of the Republic of Buryatia

Kadyshev V.V.¹, Averyanova S.V.², Kuznetsova S.V.¹, Zinchenko R.A.¹, Stepanova A.A.¹, Kutsev S.I.¹, Yuryeva T.N.²

1 – Research Centre for Medical Genetics

1, Moskvorechye st., Moscow, 115522, Russian Federation

2 – S.N. Fedorov Eye Microsurgery Research Center Ministry of Health of Russia, Irkutsk branch

337, Lermontova st., Irkutsk, 664033, Russian Federation

Background. Retinitis pigmentosa is a group of inherited degenerative retinal diseases resulting from the progressive death of cells of the pigment epithelium, photoreceptor cells - rods and then cones, which leads to gradual loss of vision.

Aim: to study the clinical polymorphism and genetic heterogeneity of isolated and syndromal forms of retinitis pigmentosa in closed isolates of the Republic of Buryatia.

Methods. The sample included 74 patients with a preliminary diagnosis of isolated retinitis pigmentosa or syndromal retinitis pigmentosa (Usher syndrome) according to the data of routine methods of research, living in closed isolates of the Republic of Buryatia. This report describes the structure of hereditary retinal pigment dystrophies in closed isolates of the Republic of Buryatia based on the data of clinical, instrumental (optical coherence tomography, electroretinography) and molecular genetic diagnostic methods (NGS, Sanger sequencing, MLPA).

Results. Among the examined group of population mutations were found in 13 genes with the highest frequency of mutations in *USH2A* (58,8%) and *CHM* (23,5%), *NR2E3* (17,6%) genes, with equal frequency of 11,8% in *GUCY2D*, *SNRNP200*, *TULP1*, *CEP290* genes. *ABCA4*, *GRK1*, *MYO7A*, *PDE6A*, *RP1L1*, *TTC21B* mutations were identified in one case (5,9%). In 64,7% of the identified mutations were pathogenic, in 17,6% were probably pathogenic and in another 17,6% were mutations with unknown clinical significance with possible relevance to the phenotype. Analyzing the quantitative distribution of patients according to certain types of inheritance, it was found that 83,4% of patients had autosomal recessive disease, 8,3% had autosomal dominant disease, and 8,3% had X-linked recessive disease. Changes in *USH2A* (Usherin) gene were verified in the majority of cases, in 10 out of 17 people who gave their consent for molecular genetic study, which, in its turn, allowed to establish the clinical and genetic diagnosis of Usher syndrome type 2A in 6 probands, isolated retinitis pigmentosa type 39 in 4 probands, including 3 patients with classic course of PR, 1 - with pigmentless form.

Conclusion. An interdisciplinary survey taking into account the data of clinical-instrumental and molecular genetic diagnostics allowed us to study the clinical polymorphism of a genetically heterogeneous group of retinal diseases among the Old Believers living in the territory of the Republic of Buryatia.

Keywords: hereditary retinal dystrophies, genetics, ophthalmology, retinitis pigmentosa, Usher syndrome, clinical polymorphism, genetic heterogeneity.

For citation: Kadyshev V.V., Averyanova S.V., Kuznetsova S.V., Zinchenko R.A., Stepanova A.A., Kutsev S.I. Yuryeva T.N. Clinical polymorphism and genetic heterogeneity of isolated and syndromal forms of retinitis pigmentosa in closed isolates of the Republic of Buryatia. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2024; 23(10): 21-29. (In Russian)

Corresponding author: Svetlana V. Averyanova; **e-mail:** asvetlana-87@mail.ru

Funding. The work has been funded by the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for Research Centre for Medical Genetics.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 17.10.2024

Введение

Пигментный ретинит (ПР) представляет собой группу наследственных дегенеративных заболеваний сетчатки, возникающих в результате прогрессирующей гибели клеток пигментного эпителия, фоторецепторных клеток – палочек, а затем колбочек, что приводит к постепенной потере зрения [1,2].

Суммарная распространенность наследственной патологии глаз в Европейской части России составила 1:1066 человек: изолированных форм – 1:2196 человек, синдромальных форм – 1:2076. Распространенность аутосомно-доминантного (АД) ПР –

1:22188 (4,507/10000), аутосомно-рецессивного (АР) ПР – 1:23153 (4,319/10000), X-сцепленного ПР – 1:177503 мужчин, АР синдрома Ашера (СА) – 1:81924 (1,408/10000) [3]. В настоящее время распространенность ПР (изолированного и при наследственных заболеваниях и синдромах) в мире по данным разных авторов составляет 1:4000-5000, а носителей патогенных вариантов в генах, ассоциированных с ПР, – 1:1000 человек [4-6].

К наиболее распространенной форме синдромального ПР относится СА – гетерогенное наследствен-

ное заболевание, которое характеризуется сочетанием пигментной дистрофии сетчатки, нейросенсорной тугоухости и, иногда, вестибулярной дисфункции [5, 7-12]. СА (ОМIM: PS276900), в основном, имеет АР тип наследования и является наиболее распространенной причиной генетической слепоты-глухоты. СА встречается с частотой 1,8-6,2 случаев на 100 тыс. человек [5, 13-17]. Кадышевым В.В. и соавт. впервые доказано, что в РФ одним из основных синдромов с поражением глаз и органа слуха является СА 2А типа, определен мажорный каузативный ген *USH2A* [3].

В закрытых изолятах с высоким коэффициентом инбридинга, как правило, отмечается накопление определенных вариантов патогенных аллелей. Частота специфического доминантного или рецессивного патогенного варианта в конкретной популяции может объясняться эффектом основателя и генетическим дрейфом [3, 18-20].

Согласно рекомендациям Американской академии офтальмологии по клинической оценке пациентов с наследственными дегенерациями сетчатки, клинико-диагностическое обследование, кроме стандартного обследования глаз, оценки полей зрения и изменений глазного дна с помощью дополнительных методов визуализации, должно включать изучение родословной с подробным описанием семейного анамнеза глазных заболеваний и молекулярно-генетическое тестирование [18,21].

Одним из подходов к изучению наследственных заболеваний органа зрения являются клинико-генетические исследования, в которых сочетается изучение клинических признаков наследственных заболеваний глаз и их корреляции с данными генетического анализа для разработки новых методов и инструментов профилактики и лечения заболеваний глаз наследственного характера, и детерминированных генетически [3,22].

Проведение молекулярно-генетического исследования является важным для изолированных и синдромальных форм ПР. Учитывая, что фенотип больных с СА часто неотличим от многих других наследственных заболеваний с потерей слуха и/или ПР, требуется междисциплинарное обследование с учетом результатов молекулярно-генетического тестирования для прогнозирования течения болезни и консультирования членов семьи [16].

Цель исследования: изучить клинический полиморфизм и генетическую гетерогенность изолированных и синдромальных форм ПР в закрытых изолятах Республики Бурятия.

Методы

Основные группы риска — так называемые «закрытые» сообщества людей, проживающих на одной территории. Староверы (старообрядцы) как представители этноконфессиональной группы живут достаточно изолированно в Тарбагатайском, Бичурском, Мухоршибирском районах Республики Бурятия (большинство из них было выслано правительством Российской империи в Забайкалье в XVIII веке при разделе Речи Посполитой) и называются «семейскими». Проведено анкетирование 12474 человек (287 дворов), из них 5794 мужчин и 6680 женщин в возрасте от 18 до 76 лет, у 114 человек выявлены симптомы, свидетельствующие о снижении темновой адаптации и/или тугоухости.

С целью изучения клинико-генетических особенностей в выборку включены 74 пациента с предварительным диагнозом изолированный ПР или синдромальный ПР (СА) по данным рутинных методов исследования, проживающих в закрытых изолятах Республики Бурятия. Всем пробандам проведено комплексное клинико-инструментальное и генеалогическое обследование, включающее визометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, оптическую когерентную томографию (ОКТ), периметрию, электроретинографию (ЭРГ), тональную аудиометрию; 17 пациентам проведено молекулярно-генетическое обследование (высокопроизводительное секвенирование (NGS), прямое секвенирование по Сэнгеру, MLPA).

Результаты и обсуждение

Степень выраженности клинических проявлений варьировала от субклинических изменений, установленных только при ЭРГ, зарегистрировавшей изменения во всех слоях сетчатки преимущественно на периферии обоих глаз, снижения функции палочкового аппарата, наличия признаков гипоксии у 7,5% обследованных в возрасте от 8 до 32 лет до выраженного снижения зрения и/или слуха. При этом визуализировались изменения на сетчатке в виде отложений пигмента, по форме напоминающих «костные тельца», отмечено снижение центрального зрения от 0,04 до 0,8 и темновой адаптации у 40,1% пациентов в возрасте от 18 до 71 года.

Изменения слуха характеризовались снижением порога слышимости в зависимости от степени выраженности нарушений слухового анализатора. В результате тональной аудиометрии у 10 пациентов была подтверждена нейросенсорная тугоухость IV степени

и глухота, у двоих пациентов впервые выявилась нейросенсорная тугоухость I степени, у оставшихся изменения не выявлены.

Таким образом, всем пациентам при скрининге на наследственные пигментные дистрофии сетчатки был установлен клинический диагноз ПР изолированный или синдромальный (СА).

Генетические варианты, выявленные в настоящем исследовании представлены в **табл. 1**. В обследованной когорте больных установлены мутации в 13 генах, с наибольшей частотой встречались варианты в генах *USH2A* (58,8%), *CHM* (23,5%) и *NR2E3* (17,6%), с равной частотой 11,8% – в генах *GUCY2D*, *SNRNP200*, *TULP1*, *CEP290*. В единичных случаях (5,9%) выявлены варианты в генах *ABCA4*, *GRK1*, *MYO7A*, *PDE6A*, *RP1L1*, *TTC21B*. В 64,7% установленные варианты являются патогенными, в 17,6% – вероятно патогенными и еще в 17,6% – варианты с неизвестными клиническими значениями, имеющее возможное отношение к фенотипу.

Проанализировав распределение пациентов по заболеваниям с определенными типами наследования, установили, что 83,4% больных имеют АР заболевания, 8,3% – АД, 8,3% – X-сцепленное рецессивное (**табл. 2**).

В большинстве случаев верифицированы изменения в гене *USH2A* – у 10 человек из 17, давших согласие на молекулярно-генетическое исследование, что, в свою очередь, позволило установить клинико-генетический диагноз СА 2А типа у 6 пробандов, изолированного ПР 39 типа у 4 пробандов, из них 3 пациента с классическим течением ПР, 1 – с беспигментной формой.

В данной группе пациентов отмечается более легкое течение патологических изменений в сетчатке при СА, по сравнению с изолированным ПР, связанным с патогенными изменениями в том же гене (*USH2A*). Однако у пациентов с СА отмечаются грубые изменения со стороны органа слуха с раннего детства в форме нейросенсорной тугоухости 4 степени либо глухоты. Дебют заболевания, течение, скорость прогрессирования, а также наличие отложения пигмента по типу «костных телец» на глазном дне классическое, за исключением семьи с беспигментной формой наследственной дегенерации сетчатки. По результатам молекулярно-генетического исследования (**табл. 3**) определены частые мутации (с.13335_13347delinsCTTG, с.11864G>Т, с.4174G>Т и с.4210G>Т).

Для изолята характерно накопление определенных наследственных заболеваний, особенно с АР типом наследования. Одно из таких заболеваний – СА I типа верифицировано у пациентки А., 32 лет. Ней-

росенсорная тугоухость установлена у нее с раннего детства, максимально скорректированная острота зрения составила справа 0,5 слева – 0,4, по данным периметрии поле зрения трубчатое, сужение до 5–10 градусов, по данным офтальмоскопии диск зрительного нерва (ДЗН) бледный, границы четкие, сосуды резко сужены, в макуле отек, отложение пигмента по типу «костных телец». Отмечается более тяжелое течение ПР в сравнении с СА 2 типа. По результатам молекулярно-генетического исследования выявлен патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 61 гена *MYO7A* (с.5749G>Т), приводящий к преждевременному стоп-кодону (р.Е1917*), в гомозиготном состоянии. Данный вариант описан ранее как патогенный в базах данных и связан с СА 1В типа (ОМIM 276900).

Пациент Б., 61 года, с хориоидеремией имеет классический клинический портрет заболевания: максимально скорректированная острота зрения справа – 0,3, слева – 0,2, поле зрения трубчатое, сужение до 3–5 градусов, по данным офтальмоскопии ДЗН бледный, границы четкие, выраженный хориосклероз, ретинальные сосуды резко сужены, атрофия РПЭ, и хориоидеи, перипапиллярно и парафовеолярно видны каналы запустевших цилиарных артерий, распределение пигмента в виде «костных телец» (**рис. 1**). У пациента двое разнополых детей, при этом дочь – носитель патогенного варианта с клиническими проявлениями в виде отложения пигмента на крайней периферии в виде «костных телец», а также истончения пигментного эпителия по данным ОКТ. Она имеет двоих дочерей 4 и 2 лет, также являющихся носителями патогенного варианта в настоящее время без клинических проявлений. По результатам молекулярно-генетического исследования в семье выявлен не описанный ранее как патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 10 гена *CNM*, приводящий к появлению сайта преждевременной терминации трансляции в кодоне 445 (р.Ser445*), в гомизиготном состоянии. Выявленный вариант нуклеотидной последовательности не зарегистрирован в контрольных выборках gnomAD (The Genome Aggregation Database). Мутации в гене *CNM* в гомизиготном состоянии описаны у пациентов с хориоидеремией (ОМIM:303100).

По данным ОКТ визуализируются депрессия фовеолярного профиля, грубые дистрофические изменения наружной сетчатки, пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) и хориоидеи. У пациента верифицирован канал большого диаметра, перфорирующий склеру, представляющий собой запустевшую цилиарную артерию. Из-за атрофии пигментного эпителия и хориоидеи сетчат-

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от пораженного гена.**Table 1.** Patients distribution depending on the affected gene.

№	Ген	Биологический механизм	Количество пациентов, % (n)
1	<i>ABCA4</i>	Зрительный цикл. АТФ-связывающий рецептор. Высвобождение трансретиналя в цитоплазму фоторецептора. Ген АТФ-связывающая кассета, подсемейство А, член 4 (<i>ABCA4</i>) состоит из 50 экзонов. Кодированный белок состоит из 2773 аминокислот. Экспрессируется в наружных сегментах фоторецепторных клеток и играет важную роль в утилизации промежуточных метаболитов зрительного цикла. Дисфункция <i>ABCA4</i> приводит к цитотоксичности по отношению к ПЭС и, в конечном итоге, к дисфункции и гибели клеток ПЭС и фоторецепторов [23].	5,9 (n = 1)
2	<i>CEP290</i>	Цилиарный ресничный транспорт, нарушение локализации определенных опсинов, играет роль в транспорте специфических опсинов [23].	11,8 (n = 2)
3	<i>CHM</i>	Причиной заболевания выступает, в основном, делеция части гена <i>CHM</i> , кодирующего белок RAB. В лимфоцитах мужчин с хороидермией идентифицировано наращивание непренилированного белка RAB27 [23].	23,5 (n = 4)
4	<i>GRK1</i>	GRK1 фосфорилирует родопсин и участвует в восстановлении и адаптации клеток сетчатки, в частности, в обеспечении ночного зрения и в быстрой адаптации глаза к быстрой смене интенсивности света [23]	5,9 (n = 1)
5	<i>GUCY2D</i>	Каскад фототрансдукции. Возвращение внутриклеточного цГМФ до нормальных уровней гуанилатциклазой (кодированной геном <i>GUCY2D</i>), которая активируется белком, активирующим гуанилатциклазу [23].	11,8 (n = 2)
6	<i>MYO7A</i>	Обновление наружных дисков фоторецепторов, механотрансдукция в волосковых клетках улитки внутреннего уха [23].	5,9 (n = 1)
7	<i>NR2E3</i>	Ген <i>NR2E3</i> кодирует ретикулярный орфанный ядерный рецептор, который регулирует дифференцировку и развитие палочек и колбочек. Мутации гена <i>NR2E3</i> связаны с развитием синдромов усиленного ответа S-колбочек, Гольдмана – Фавре, ПР и АД пигментной ретинопатии [23]	17,6 (n = 3)
8	<i>PDE6A</i>	Каскад фототрансдукции. Метародопсин II активирует трансдуцин, который является G белком (кодированным геном <i>GNAT1</i>), затем он активирует фосфодиэстеразу цГМФ, состоящую из 4 субъединиц, кодируемых генами <i>PDE6A</i> (2 субъединицы), <i>PDE6B</i> (1 субъединица), <i>PDE6G</i> (1 субъединица). Фосфодиэстераза цГМФ гидролизует цГМФ с образованием 5'- ГМФ. В результате снижается концентрация цГМФ в цитоплазме фоторецепторов, гиперполяризуется плазматическая мембрана из-за снижения внутриклеточной концентрации кальция, что приводит к уменьшению выделения глутамата в синапсе фоторецепторов [23]	5,9 (n = 1)
9	<i>RP1L1</i>	Белок RP1L1 играет роль в ориентации диска наружного сегмента и служит связывающим звеном между дисками наружного сегмента и аксонемой, имеет синергическое взаимодействие с RP1L1 белком, который имеет сходную схему локализации и необходим для морфогенеза наружного сегмента фоторецепторов.	5,9 (n = 1)
10	<i>SNRNP200</i>	Сплайсинг РНК [23]	11,8 (n = 2)
11	<i>TTC21B</i>	Аномалии ультраструктуры и функции ресничек приводит к ряду фенотипов человека, называемых цилиопатиями [23]	5,9 (n = 1)
12	<i>TULP1</i>	<i>TULP1</i> является членом семьи TUBBY-образных генов (TULPs), которые кодируют белки с неизвестной функцией. Представители этого семейства были идентифицированы в растениях, позвоночных и беспозвоночных. <i>TULP1</i> является геном-кандидатом для ПР -14 . Мутации в гене <i>TULP1</i> являются редкой причиной АР ПР. <i>TULP1</i> играет важную роль в физиологии фоторецепторов [23].	11,8 (n = 2)
13	<i>USH2A</i>	Строение соединительнотканной реснички и цилиарный транспорт. Участвует в формировании слуха и зрения. Белок – ушерин, компонент базальных мембран внутреннего уха и сетчатки. Варианты в данном гене являются причиной СА 2А типа и ПР 39 типа. Мутации гена <i>USH2A</i> , который вызывают ПР 39 типа, изменяют единичные аминокислоты. Эти изменения приводят к выработке аномально короткой малофункциональной версии белка и постепенному разрушению фоторецепторов в сетчатке. Другие мутации представляют собой вставки или делеции небольших последовательностей ДНК в гене, что нарушает функцию ушерина [23].	58,8 (n = 10)

ка смещена в просвет канала. Впервые данный феномен описан у пациента с хороидеремией в Российской Федерации (РФ) из анализируемой выборки (рис. 2).

В настоящем исследовании установлена нетипичная форма ПР, связанного с изменениями в гене *SNRNP200*. В семье пациента С. заболевание наследовалось АД (в семье больные мама и бабушка). При сборе анамнеза установлено, что заболевание у пациен-

та дебютировало в 7 лет, однако диагноз установлен не был. На момент обследования пациенту было в 13 лет. По данным офтальмологического обследования установлено: максимально скорректированная острота зрения составила 0,7 на оба глаза, по данным периметрии поле зрения в пределах возрастной нормы, при офтальмоскопии зарегистрированы проминенция ДЗН, хориосклероз, многочисленные четко очерчен-

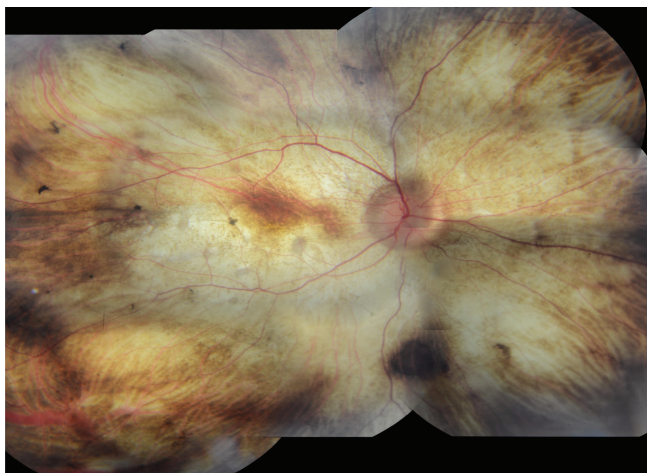


Рис. 1. Фото глазного дна справа пациента Б. 61 года с хороидеремией.

Fig. 1. Patient's B. with choroideremia photo of the right fundus.

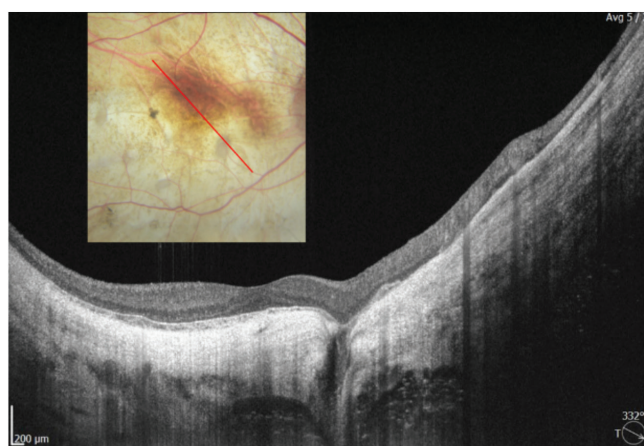


Рис. 2. ОКТ правого глаза пациента Б., 61 года с хороидеремией.

Fig. 2. Patient's B. with choroideremia optical coherence tomography of the right eye results.

Таблица 2. Нозологический спектр верифицированных форм наследственной пигментной дистрофии сетчатки.

Table 2. Nosological spectrum of verified forms of hereditary pigmentary retinal dystrophy.

Клинико-генетическая форма	Количество пациентов	Ген	Тип наследования
СА 2 типа	10	<i>USH2A</i>	АР
СА 1 типа	1	<i>MYO7A</i>	АР
ПР 19 тип	1	<i>ABCA4</i>	АР
Амавроз Лебера 10 тип	2	<i>CEP290</i>	АР
Хороидеремия	4	<i>CHM</i>	Х-сцепленный
Ночная слепота, болезнь Огучи	1	<i>GRK1</i>	АР
Палочково-колбочковая дистрофия 6 тип	2	<i>GUCY2D</i>	АР
ПР 37 тип	3	<i>NR2E3</i>	АР
ПР 43 тип	1	<i>PDE6A</i>	АР
ПР 88 тип	1	<i>RP1L1</i>	АР
ПР 33 тип	2	<i>SNRNP200</i>	АД
Нефронофтиз 12 тип с клинической картиной синдрома Жубера	1	<i>TTC21B</i>	АР
Амавроз Лебера 15 тип, ПР 14 тип	2	<i>TULP1</i>	АР

ные сливные округлые очаги хориоретинальной атрофии (рис. 3), имеющие схожесть с клинической картиной пациента Б., описанного выше.

При молекулярно-генетическом исследовании выявлен не описанный ранее как патогенный вариант нуклеотидной последовательности в интроне 40 гена *SNRNP200* (chr2:96943471T>C, NM_014014.5:c.5755-18A>G) в гетерозиготном состоянии, находящийся в области акцепторного сайта сплайсинга. Мутации

в гене *SNRNP200* в гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с классической пигментной дегенерацией сетчатки 33 типа (ОМIM: 610359).

Проанализировав, клиническое течение ПР и сопоставив с типом наследования, мы видим, что при АД типе наследования ПР имеет более тяжелое течение, причем тяжесть усиливается с каждым последующим поколением, при АР типе наследования отмечаются классические течение и картина глазного дна.

Таблица 3. Выявленные генетические варианты.

Table 3. Identified genetic variants.

Пациент	Ген	Генетический вариант
1	<i>USH2A</i>	c.[13393A>T; 9958G>T];[8284C>G]
2	<i>USH2A</i>	c.[13335_13347delinsCTTG];[13335_13347delinsCTTG]
3	<i>USH2A</i>	c.[4174G>T];[4210G>T]
4	<i>USH2A</i>	c.[13335_13347delinsCTTG];[11864G>T]
5	<i>USH2A</i>	c.[13335_13347delinsCTTG];[13335_13347delinsCTTG]
6	<i>USH2A</i> <i>PDE6A</i>	c.[13335_13347delinsCTTG];[13335_13347delinsCTTG] c.[304C>A];[=]
7	<i>USH2A</i>	c.[13335_13347delinsCTTG];[11864G>A]
8	<i>MYO7A</i>	c.[5749G>A];[5749G>A]
9	<i>USH2A</i>	c.[15286delG];[15286delG]
10	<i>USH2A</i>	c.[4174G>T];[4210G>T]
11	<i>SNRNP200</i> <i>CEP290</i> <i>GUCY2D</i> <i>C19orf12</i>	c.[5755-18A>G];[=] c.[1864_1865delGA;2056G>A];[=] c.[1081G>A];[=] c.[204_214del];[=]
12	<i>SNRNP200</i> <i>CEP290</i> <i>GUCY2D</i> <i>RP1L1</i>	c.[5755-18A>G];[=] c.[1864_1865delGA;2056G>A];[=] c.[1081G>A];[=] c.[388C>T];[=]
13	<i>ABCA4</i> <i>OAT</i> <i>USH2A</i> <i>CHM</i>	c.[3113C>T];[=] c.[404A>G];[=] c.13396C>T;[=] c.[1334C>A];[=]
14	<i>NR2E3</i> <i>CHM</i>	c.[227G>A];[=] c.[1334C>A];[=]
15	<i>NR2E3</i> <i>CHM</i> <i>TULP1</i>	c.[227G>A];[=] c.[1334C>A];[=] c.[1198C>T];[=]
16	<i>CHM</i> <i>NR2E3</i> <i>TULP1</i>	c.[1334C>A];[=] c.[227G>A];[=] c.[1198C>T];[=]
17	<i>USH2A</i> <i>GRK1</i> <i>TTC21B</i>	c.[13396C>T];[13396C>T] c.[674G>A];[=] c.[1697A>G];[=]

Примечание: жирным шрифтом выделены каузативные гены и мутации.

Note: causative genes and mutations are shown in bold.

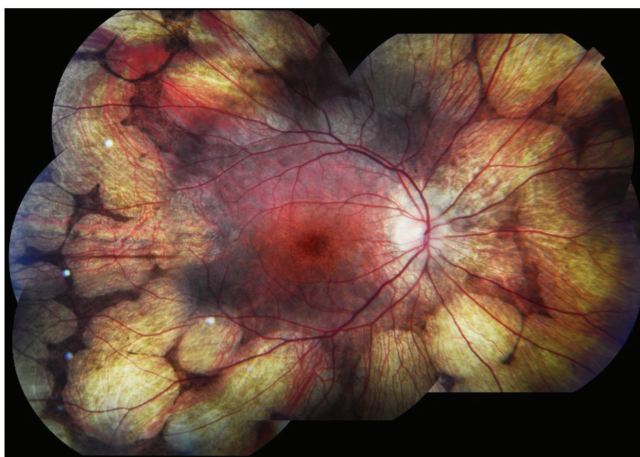


Рис. 3. Фото глазного дна справа пациента С. 13 лет с беспигментной формой наследственной дистрофии сетчатки, связанного с изменениями в гене *SNRNP200*.

Fig. 3. Patient's C. with pigmentless form of hereditary retinal dystrophy associated with changes in the *SNRNP200* gene photo of the right fundus.

Заключение

Междисциплинарное обследование (клинико-инструментальное и молекулярно-генетическое) позволило изучить клинический полиморфизм генетически гетерогенной группы заболеваний сетчатки у староверов, проживающих на территории Республики Бурятия, установить каузативные гены и определить наиболее частые нозологические формы (ПР, СА). Это позволяет разработать диагностический алгоритм для пациентов с наследственными пигментными дистрофиями сетчатки с учетом этногеографических особенностей Республики Бурятия.

Литература

- Huang Z.Y., Liang L.N., Li Y.M., et al. Genetic, environmental and other risk factors for progression of retinitis pigmentosa. *Int J Ophthalmol.* 2022;15(5):828-837.
- Yang Z., Yang J., Zhang Q., et al. Writing Group For Practice Guidelines For Diagnosis And Treatment Of Genetic Diseases Medical Genetics Branch Of Chinese Medical Association. 2020;37(3):295-299.
- Кадышев В.В. Наследственные заболевания глаз: эпидемиология, генетическая гетерогенность, клинический полиморфизм. *Диссертация на соискание ученой степени д.м.н.* 2023. С. 303-304.
- Verbakel S.K., van Huet R.A.C., Boon C.J.F., et al. Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res.* 2018;66:157-186.
- O'Neal T.B., Luther E.E. Retinitis Pigmentosa. In: StatPearls. Treasure Island (FL). *StatPearls Publishing.* 2021.
- Bruninx R., Lepière G. L'image du mois. La rétinite pigmentaire [Retinitis pigmentosa]. *Rev Med Liege.* 2020;75(2):73-74.

- Delmagnani S., El-Amraoui A. The genetic and phenotypic landscapes of Usher syndrome: from disease mechanisms to a new classification. *Hum Genet.* 2022;141:709-735.
- Bonnet C., El-Amraoui A. Usher syndrome (sensorineural deafness and retinitis pigmentosa): pathogenesis, molecular diagnosis and therapeutic approaches. *Curr Opin Neurol.* 2012;25:42-49.
- Castiglione A., Moller C. Usher syndrome. *Audiol Res.* 2022;12:42-65.
- Geleoc G.G.S., El-Amraoui A. Disease mechanisms and gene therapy for Usher syndrome. *Hear Res.* 2020;394:107932.
- Mathur P., Yang J. Usher syndrome: Hearing loss, retinal degeneration and associated abnormalities. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1852:406-420.
- Nisenbaum E., Thielhelm T.P., Nourbakhsh A., et al. Review of genotype-phenotype correlations in Usher syndrome. *Ear Hear.* 2021;43(1):1-8.
- Orphanet Report Series – Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. January 2019. Доступно по ссылке https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf
- Millán J.M., Aller E., Jaijo T., et al. An Update on the Genetics of Usher Syndrome. *J. Ophthalmol.* 2011;2011:1-8.
- Fuster-García C., García-Bohórquez B., Rodríguez-Muñoz A., et al. Usher Syndrome: Genetics of a Human Ciliopathy. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021;22(13):6723.
- Koenekoop R., Arriaga M., Trzupek K.M., et al. Usher Syndrome Type II. 2020. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M. et al., editors. *GeneReviews®.* Seattle (WA): University of Washington.
- Pierrotet C.O., Zuntini M., Digiuni M., et al. Syndromic and non-syndromic forms of retinitis pigmentosa: a comprehensive Italian clinical and molecular study reveals new mutations. *Genet Mol Res.* 2014;13(4):8815-8833.
- Fahim A.T., Daiger S.P., Weleber R.G. Nonsyndromic Retinitis Pigmentosa Overview. 2017. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M. et al., editors. *GeneReviews®.* Seattle (WA): University of Washington.
- Медицинская генетика: национальное руководство. Под ред. Гинтера Е.К., Пузырева В.П., Куцева С.И. *Москва: ГЭОТАР-Медиа,* 2022.-896 с. 2022;896:441-447.
- Sullivan L.S., Bowne S.J., Birch D.G., et al. Prevalence of disease-causing mutations in families with autosomal dominant retinitis pigmentosa: a screen of known genes in 200 families. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(7):3052-3064.
- Duncan J.L., Bernstein P.S., Birch D.G., et al. Recommendations on clinical assessment of patients with inherited retinal degenerations – 2016. *American Academy of Ophthalmology.* 2016.
- Гинтер Е.К. Генетика в офтальмологии. *Медицинская генетика.* 2006;5(7):3-8.
- Винер М.Е., Атаршиков Д.С., Кадышев В.В., и др. Особенности патофизиологии зрительного цикла, каскада и метаболических путей при пигментном ретините. *Российский офтальмологический журнал.* 2021;14(1):80-88.

References

- Huang Z.Y., Liang L.N., Li Y.M., et al. Genetic, environmental and other risk factors for progression of retinitis pigmentosa. *Int J Ophthalmol.* 2022;15(5):828-837.
- Yang Z., Yang J., Zhang Q., et al. Writing Group For Practice Guidelines For Diagnosis And Treatment Of Genetic Diseases Medical Genetics Branch Of Chinese Medical Association. 2020;37(3):295-299.
- Kadyshev V.V. Nasledstvennyye zabolovaniya glaz: epidemiologiya, genetskaya geterogennost', klinicheskiy polimorfizm. [Hereditary

- eye diseases: epidemiology, genetic heterogeneity, clinical polymorphism]. 2023. P. 303-304. (In Russ.)
4. Verbakel S.K., van Huet R.A.C., Boon C.J.F., et al. Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res.* 2018;66:157-186.
 5. O'Neal T.B., Luther E.E. Retinitis Pigmentosa. In: StatPearls. Treasure Island (FL). StatPearls Publishing. 2021.
 6. Bruninx R., Lepière G. L'image du mois. La rétinite pigmentaire [Retinitis pigmentosa]. *Rev Med Liege.* 2020;75(2):73-74.
 7. Delmaghani S., El-Amraoui A. The genetic and phenotypic landscapes of Usher syndrome: from disease mechanisms to a new classification. *Hum Genet.* 2022;141:709-735.
 8. Bonnet C., El-Amraoui A. Usher syndrome (sensorineural deafness and retinitis pigmentosa): pathogenesis, molecular diagnosis and therapeutic approaches. *Curr Opin Neurol.* 2012;25:42-49.
 9. Castiglione A., Moller C. Usher syndrome. *Audiol Res.* 2022;12:42-65.
 10. Geleoc G.G.S., El-Amraoui A. Disease mechanisms and gene therapy for Usher syndrome. *Hear Res.* 2020;394:107932.
 11. Mathur P., Yang J. Usher syndrome: Hearing loss, retinal degeneration and associated abnormalities. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1852:406-420.
 12. Nisenbaum E., Thielhelm T.P., Nourbakhsh A., et al. Review of genotype-phenotype correlations in Usher syndrome. *Ear Hear.* 2021;43(1):1-8.
 13. Orphanet Report Series – Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. January 2019. Available at https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf
 14. Millán J.M., Aller E., Jaijo T., et al. An Update on the Genetics of Usher Syndrome. *J. Ophthalmol.* 2011;2011:1-8.
 15. Fuster-García C., García-Bohórquez B., Rodríguez-Muñoz A. et al. Usher Syndrome: Genetics of a Human Ciliopathy. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021;22(13):6723.
 16. Koenekoop R., Arriaga M., Trzupek K.M., et al. Usher Syndrome Type II. 2020. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M. et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington.
 17. Pierrottet C.O., Zuntini M., Digiuni M., et al. Syndromic and non-syndromic forms of retinitis pigmentosa: a comprehensive Italian clinical and molecular study reveals new mutations. *Genet Mol Res.* 2014;13(4):8815-8833.
 18. Fahim A.T., Daiger S.P., Weleber R.G. Nonsyndromic Retinitis Pigmentosa Overview. 2017. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M., et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington.
 19. Meditsinskaya genetika: natsional'noye rukovodstvo. Pod red. Gintera Ye.K., Puzyreva V.P., Kutseva S.I. [Medical genetics: a national manual. Eds. Ginter E.K., Puzyrev V.P., Kutsev S.I.] Moskva: GEOTAR-Media 2022;896:441-447. (In Russ.)
 20. Sullivan L.S., Bowne S.J., Birch D.G., et al. Prevalence of disease-causing mutations in families with autosomal dominant retinitis pigmentosa: a screen of known genes in 200 families. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(7):3052-3064.
 21. Duncan J.L., Bernstein P.S., Birch D.G., et al. Recommendations on clinical assessment of patients with inherited retinal degenerations – 2016. *American Academy of Ophthalmology.* 2016.
 22. Ginter E.K. Genetika v oftal'mologii [Genetics in ophthalmology]. *Meditsinskaya genetika* [Medical Genetics]. 2006;5(7):3-8. (In Russ.)
 23. Wiener M.E., Atarshchikov D.S., Kadyshev V.V., et al. Osobennosti patofiziologii zritel'nogo tsikla, kaskada i metabolicheskikh putey pri pigmentnom retinite [Features of pathophysiology of the visual cycle, cascade and metabolic pathways in retinitis pigmentosa]. *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal* [Russian Ophthalmologic Journal]. 2021;14(1):80-88. (In Russ.)