

Актуальные вопросы детской офтальмогенетики: разнообразие и распространенность наследственной патологии глаз

Зинченко Р. А., Марахонов А. В., Куцев С. И., Кадышев В. В.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова» (ФГБНУ «МГНЦ»), Москворечье, д. 1, г. Москва, 115522, Российская Федерация

Резюме

Для переписки:

Зинченко

Рена Абульфазовна

e-mail:

renazinchenko@mail.ru

Актуальность. По данным всемирной организации здравоохранения, наследственная патология глаз (НПГ) составляют не менее 35% (у детского населения – до 40%) заболеваемости офтальмологического профиля, приводящих в 65–70% к инвалидности. Данных о разнообразии и распространённости НПГ в РФ нет. Изучение распространенности и этиологической природы заболеваний (с использованием современных геномных технологий), для возможности выявления и описания частых форм, раннего выявления заболеваний у детей и разработки лечебных и профилактических мероприятий является актуальным.

Цель: оценить распространенность наследственных заболеваний глаз у детей (изолированной и входящей в состав наследственных болезней и синдромов) в 7 семи регионах РФ с выделением частых нозологических форм.

Материалы и методы. Проведено эпидемиологическое и клиничко-генетическое исследование наследственной патологии (включая всю наследственную офтальмопатологию) у населения 60 районов 7 регионов РФ (Ростовская, Кировская области, Республики Чувашия, Удмуртия, Башкирия, Татарстан, Карачаево-Черкессия), общей численностью обследованного населения 2434460 чел., в том числе 480575 детей. Обследованию подлежало все население изученных районов, независимо от возрастной категории, и проводилось в соответствии с оригинальным протоколом генетико-эпидемиологических

исследований, разработанным в лаборатории генетической эпидемиологии. Методы исследования: клиничко-генетический, генеалогический, клиничко-инструментальный, клиничко-лабораторный, молекулярно-генетический (включая полноэкзомное секвенирование).

Результаты. Выявлено 449 пациентов с 56 наследственным изолированным заболеванием (ИНПГ) органа зрения (распространенность 1:1070 детей) и 507 пациентов детского возраста с 50 наследственными заболеваниями и синдромами, при котором зарегистрированы поражения глаз (СНПГ) (1:954 детей). Таким образом, поражение различных структур зрительного анализатора с наследственной этиологией суммарно выявлено у 956 пациентов детского возраста, распространенность составила 1:504 ребенка. Определены частые нозологические формы для обеих групп заболеваний – ИНПГ и СНПГ (17 и 14 соответственно). Нами показано, что выявленные частые наследственные заболевания глаз аккумулируют более 80% всех выявленных больных с наследственной патологией (83,30% и 88,10% соответственно).

Заключение. Получение новых знаний об эпидемиологии НПГ, описание частых для РФ заболеваний, позволяют усовершенствовать практику научно-исследовательской и клиничко-работы, расширить список нозологий с возможностью лечения, уточнить и рационализировать программы и мероприятия в сфере охраны здоровья детей.

Ключевые слова: офтальмогенетика, детское население, генетико-эпидемиологическое исследование, спектр наследственных заболеваний, тип наследования, распространенность, изолированная и синдромальная наследственная офтальмопатология

EDN: EZNVJR



Topical issues in pediatric ophthalmogenetics: diversity and prevalence of hereditary eye pathology

R. A. Zinchenko, A. V. Marakhonov, S. I. Kutsev, V. V. Kadyshhev

Research Centre for Medical Genetics, 1, Moskvorechie str., 115522 Moscow, Russian Federation

Summary

According to the World Health Organization, hereditary eye pathologies (HEP) constitute a significant proportion of ophthalmologic diseases (at least 35% in total and up to 40% in children), resulting in substantial disability (65–70%). However, there is a lack of data on the prevalence and diversity of HEP in the Russian Federation. Therefore, it is crucial to study the prevalence and etiological nature of these diseases using modern genome technologies, in order to identify frequent forms, enable early detection in children, and develop effective therapeutic and preventive measures.

Objective: The objective of this study was to estimate the prevalence of HEP in children, both as isolated conditions and as part of hereditary diseases and syndromes, in seven regions of the Russian Federation, while identifying frequently occurring nosological forms.

Materials and methods: An epidemiological and clinical genetic study was conducted in 60 districts across the regions of Rostov, Kirov, Republics of Chuvashia, Udmurtia, Bashkortostan, Tatarstan, and Karachay-Cherkessia, encompassing a total population of 2,434,460 individuals, including 480,575 children. The study encompassed the entire population of the selected areas, regardless of age, and followed an original protocol for genetic and epidemiological research established at the Laboratory of Genetic Epidemiology.

The methods employed included clinical-genetic, genealogical, clinical-laboratory, and molecular-genetic techniques, such as full-exome sequencing. The prevalence of visual organ diseases was calculated.

Results: The results revealed a total of 449 patients with 56 different forms of isolated hereditary eye pathology (IHEP), indicating a prevalence of 1:1070 children. Additionally, 507 pediatric patients were identified with eye involvement as a symptom of 50 hereditary diseases and syndromes (SHEP), resulting in a prevalence of 1:954 children. Overall, hereditary eye lesions affecting various eye structures were identified in 956 pediatric patients, yielding a prevalence of 1:504 children. Frequent nosological forms were identified for both disease groups: 17 in IHEP and 14 in SHEP. Notably, these frequent hereditary eye diseases accounted for more than 80% of all identified patients with hereditary pathology (83.30% and 88.10% for IHEP and SHEP, respectively).

Conclusion: This study provides new insights into the epidemiology of hereditary eye pathologies in the Russian Federation and describes frequent diseases within this population. These findings will contribute to improving research and clinical practices, expanding the range of treatable conditions, and informing targeted programs and measures in the field of children's healthcare.

Corresponding author:

Rena A. Zinchenko

e-mail:

renazinchenko@mail.ru

Keywords: ophthalmogenetics, pediatric population, genetic and epidemiological study, spectrum of hereditary diseases, type of inheritance, prevalence, isolated and syndromic hereditary ophthalmopathology

Введение

Моногенные наследственные болезни (НБ) в большинстве случаев относятся к редким (орфанным) заболеваниям и характеризуются широким разнообразием клинических и генетических форм – около 8000 (7300 с описанной молекулярно-генетической природой) [1]. Манифестация наследственных болезней (НБ) в 90% случаев приходится на детский возраст [1, 2, 3]. В настоящее время данные о распространенности широкого круга НБ среди детей и всего населения в мировой литературе приводятся только в виде периодических отчетов ВОЗ, исследований по действию радиации, либо в отдельных монографиях, посвященных различным этносам. Частоты и распространенность некоторых НБ публикуются в ежегодных отчетах Европейской базы Орфанет [3]. Имеющиеся в России регистры учитывают ограниченное число нозологий: врожденные пороки развития, заболевания неонатального скрининга, и 17 орфанных болезней.

Развитие современных технологий способствует все большей интеграции генетики со всеми областями медицины, в том числе с офтальмологией. Использование междисциплинарного подхода в фундаментальных исследованиях позволило выделить новое научно-клиническое направление – офтальмогенетика, позволяющее применить последовательную систему действий: выявление → обследование → верификация диагноза (с применением современных методов офтальмологии и медицинской генетики) → лечение → прогноз клинического течения → разработка программ реабилитации / абилитации → профилактика. Наследственные заболевания глаз характеризуются разнообразными клиническими проявлениями, возникающими вследствие патологического изменения в генетическом аппарате человека – мутациями (генными, хромосомными, мито-

хондриальными). Необходимо отметить, что для данных состояний продемонстрирована широкая генетическая гетерогенность [4].

Согласно всемирной организации здравоохранения, наследственная патология глаз (НПГ) составляют не менее 35% заболеваемости офтальмологического профиля (у детского населения – до 40%), приводящих в 65–70% к инвалидности [5]. НПГ встречается как в форме изолированной патологии (ИНПГ), так и являться симптомом наследственных болезней и синдромов (СНПГ). По данным OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) общее число ИНПГ и СНПГ нозологических форм, фенотипов и генов, мутации в которых вызывают конкретное хромосомное и/или моногенное заболевание составляет более 2500 [1, 3]. В настоящее время единственным доступным этиотропным лечением в России является средство генной терапии Воретиген непарвовек (*Voretigene neparvovect*) [6], которое применимо только для двух клинико-генетических форм – амавроз Лебера 2-го типа и пигментный ретинит 20-го типа, связанных с биаллельными мутациями в гене *RPE65*.

Учитывая, что для большинства НПГ распространенность в РФ не описана, а также отсутствует понимание этиотропного лечения, изучение распространенности, этиологической природы с использованием современных геномных технологий, для возможности выявления частых форм, раннего выявления заболеваний у детей и разработки лечебных и профилактических мероприятий является актуальным.

Цель исследования: оценить распространенность наследственных заболеваний глаз у детей (изолированной и входящей в состав наследственных болезней и синдромов) в 7 семи регионах РФ с выделением частых нозологических форм.

Материалы и методы

Представлены обобщенные результаты генетико-эпидемиологических исследований, проведенных нами в 7 регионах европейской части РФ, с выделением пациентов-детей (от 0

до 17 полных лет) с НПГ, как изолированной, так и входящей в состав наследственных болезней и синдромов. Обследование населения проведено по разработанному протоколу

комплексных генетико-эпидемиологических исследований популяций человека, подробно описанного в ряде публикаций, который остается неизменным за все время работы (1983–2023 гг.), включая методы выявления и обследования больных, камеральной обработки материала [3–6]. 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 и др.

Материал. Выбранные популяции для обследования населения представляют Волго-Уральский регион (6 районов Республики Чувашия, 8 районов Башкирии, 6 районов Удмуртии, 8 районов Татарстана), Северный Кавказ (8 районов Карачаево-Черкессии), Центральная Россия (12 районов Кировская область), юг РФ (12 районов Ростовская область). Обследовано все население независимо от пола и возраста, далее из реестра выбраны пациенты детского возраста. Суммарная численность обследованного населения составила 2434460 чел., в том числе 480575 детей.

Методы. Обследование больных проводилось бригадой врачей: педиатр, генетик, невролог, офтальмолог, дерматолог, сурдолог, ортопед. В процессе обследования для верификации клинического диагноза

в зависимости от патологии нами использованы данные соматического клинико-инструментального (МРТ, КТ, ОКТ, ЭЭГ, РН, миография, биопсия и т.д.) и офтальмологического обследования (визометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, оптическая когерентная томография и др.). Для подтверждающей ДНК-диагностики использованы молекулярно-генетические методы (секвенирование по Сэнгеру, MLPA, FISH, ПДРФ-анализ, высокопроизводительное секвенирование), выполненные в лабораториях ФГБНУ «МГНЦ».

На основании полученных данных нами составлен реестр выявленной в регионах ИНПГ и СНПГ, который ранжирован по частоте встречаемости заболеваний.

Для всех нозологических форм указан номер по каталогу OMIM [2] и рассчитана распространенность заболевания по формуле: $f = n/N$, где n – абсолютное число больных детей, N – численность обследованной популяции детей [3–6].

При осмотре, сборе данных и биологического материала пациенты / родители или законные представители предоставляли письменное информированное согласие на проведение данного исследования и публикацию в открытой печати с учетом сохранения конфиденциальности персональных данных. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «МГНЦ».

Результаты и обсуждения

В результате проведенного генетико-эпидемиологического исследования с целью выявления наследственных моногенных заболеваний в обследованной выборке детей выявлено 420 нозологических форм: 217 – с аутосомно-доминантным типом наследования, 160 – с аутосомно-рецессивным и 42 – с X-сцепленным наследованием. Общее количество больных составило 4082 из 3469 семей. Из общего реестра больных выделены пациенты с различными поражениями глаз. Изолированные поражения глаз выявлены у 449 пациентов (11% от общего количества больных) с 56 заболеваниями (13,33% заболеваний) переднего и заднего отрезка глаз. Средняя распространенность составила

1:1070 детей. В таблице 1 представлены наиболее частые 17 заболеваний с ИНПГ (распространенность 1:100000 и чаще). Число пациентов в данной группе – 374 ребенка, что составило 83,30% от общего числа больных с ИНПГ.

С распространенности 1:20000 и чаще выявлено четыре заболевания. Наиболее частой формой зарегистрирована врожденная наследственная катаракта (зонулярная, передняя полярная, заднекапсулярная, атипичная) – 24,94% от общего числа пациентов с ИНПГ (распространенность 1:4291 детей). В 91% случаев болезнь имела двусторонний характер. Второй по распространенности формой (1:8145) в наших исследованиях опреде-

Таблица 1.

Нозологический спектр частых (распространенность 1:100000 и чаще) наследственных заболеваний с поражением глаз у детей.

№ OMIM	Диагноз	Число больных	Тип наследования	Распространенность
Изолированная наследственная патология глаз				
PS116200	Врожденная катаракта	112	АД, АР	1:4291
178300	Врожденный птоз	59	АД	1:8145
PS310700	Врожденный нистагм	56	АД, АР, Х-сц.	1:9403
PS268000	Пигментный ретинит	35	АД, АР	1:15044
#120200	Врожденная колобома глаза	22	АД	1:23934
#231300	Врожденная глаукома	20	АР	1:26327
PS251600	Микрофтальмия изолированная	17	АР	1:30973
PS300345	Микрофтальм, микрокорнея, колобома	14	АД, АР	1:37610
#180200	Ретинобластома	13	АД	1:40503
#248200	Болезнь Штаргардта (1, 3 тип)	12	АР, АД	1:43878
PS165500	Атрофия зрительного нерва	10	АД	1:52654
#165550	Гипоплазия и частичная атрофия зрительных нервов	10	АД	1:52654
#611040	Микрофтальм, микрокорнея, катаракта	10	АД, АР	1:52654
#110100	Блефарофимоз с птозом	9	АД	1:58505
#106210	Аниридия	7	АД	1:75220
PS204000	Врожденный амавроз Лебера	7	АР	1:75220
Патология глаз при наследственных синдромах и болезнях				
PS130000	Синдром Элерса-Данло	134	АД	1:3571
#162200	Нейрофиброматоз, тип I	56	АД	1:8569
PS203100	Альбинизм, глазо-кожная форма	41	АР	1:11704
#154700	Синдром Марфана	40	АД	1:11997
PS236600	Врожденная гидроцефалия	36	АР	1:13330
PS191100	Туберозный склероз	29	АД	1:16547
PS163950	Синдром Нунан	26	АД	1:18457
#185300	Синдром Штурге-Вебера	22	АД	1:21812
PS276900	Синдром Ашера	16	АР	1:43625
PS154500	Синдром Тричера Коллинза-Франческетти	7	АД	1:68553
#194050	Синдром Ваарденбурга	6	АД	1:79979
#216550	Синдром Коэна	6	АД	1:79979
234100	Синдром Халлермана-Штрайфа	5	АД	1:95975
#160900	Миотоническая дистрофия1	5	АД	1:95975

лен врожденный блефароптоз (недоразвитие мышцы, поднимающей верхнее веко). Третий по частоте встречаемости (1:9403 детей) нами зарегистрирован врожденный двухсторонний нистагм, чаще с Х-сцепленным типом наследования. Пигментный ретинит, выявленный нами с распространенностью 1:15044

детей в большинстве случаев (более 80%) встретился в подростковом возрасте.

Поражение глаз в качестве симптома заболевания выявлено и при наследственных болезнях и синдромах (СНПГ). В общей совокупности диагностировано 50 наследственных заболеваний у 507 пациентов детского

возраста. Средняя распространенность составила 1:954 детей. В таблице 1 представлены 14 наиболее частых нозологических форм, аккумулирующие максимальное количество

пациентов 88,10%. Поражение глаз представлено поражением разных структур глаза: век, радужки, хрусталика, сетчатки, зрительного нерва, угла передней камеры и пр.

Обсуждение

Наследственные глазные болезни представляют масштабную группу неоднородных по генетическим предикторам заболеваний, зачастую с тяжелым инвалидизирующим течением [4, 7, 11]. Внедрение молекулярной генетики в практику врачей различных специальностей значительно расширило представление об этиопатогенезе болезней, в том числе и глазных форм. Если в 2012 году генетическая причина была известна только для 3600 фенотипов, то к началу 2023 года описано более 7300 заболеваний с известной генетической природой. Ежегодно молекулярная причина устанавливается еще для 250–300 нозологических форм [5]. Ожидается, что ухудшение зрения будет расти по мере распространения патологий, имеющих компоненты генетической этиологии, поддающиеся диагностике и комплексному изучению [12].

Проблематика эпидемиологии, генетической гетерогенности, клинического полиморфизма наследственных глазных болезней остается одной из наиболее сложных разделов современной офтальмологии и генетики. В зарубежной практике масштабные популяционные исследования наследственной офтальмопатологии проводились в школах слепых и слабовидящих, при этом изучение эпидемиологии широкого круга наследственной патологии глаз не проводились, также как, и не изучалась патология глаз при наследственных болезнях и синдромах.

Большой вклад в изучение распространённости вносят генетико-эпидемиологические исследования, определяющие основополагающие значения суммарной распространённости и отдельных нозологических форм, а также позволяющие дифференцированно оценить распространённость изолированных наследственных заболеваний органа зрения и патологий глаз, входящих в состав наследственных болезней и синдромов.

В настоящем исследовании нами проведен скрининг населения на выявление

врожденных и наследственных заболеваний в семи регионах РФ, суммарной численностью обследованного детского населения 480575 детей. Выявлено 449 пациентов с 56 заболеваниями с изолированным поражением органа зрения (1:1070 детей) и 507 пациентов детского возраста с поражением глаз в качестве симптома 50 наследственных заболеваний и синдромов (1:954 детей). Таким образом, поражение различных структур глаза наследственной этиологии суммарно выявлено у 956 пациентов детского возраста, распространенность составила 1:504 ребенка.

Определены частые нозологические формы для обеих групп заболеваний – ИНПГ и СНПГ (17 и 14 соответственно). Нами показано, что выявленные частые заболевания аккумулируют более чем у 80% больных с наследственной патологией (83,30% и 88,10% соответственно). Разработка профилактических программ, предполагающих систематические осмотры детей разных возрастных групп позволяют выявлять пациентов на ранней стадии патологического процесса, что крайне важно для планирования лечебных и профилактических мероприятий.

Для большинства выявленных заболеваний возможно только симптоматическое лечение, либо лечение заболеваний отсутствует на настоящий момент. Исключение составляют врожденная катаракта, врожденная глаукома, для которых возможна оперативная коррекция. Проведение молекулярно-генетической диагностики также необходимо для оценки прогноза течения заболевания и развития возможных осложнений.

В 2021 г. в Российской Федерации создан фонд «Круг добра» для поддержки детей с тяжелыми, жизнеугрожающими и хроническими, в том числе редкими, заболеваниями. В июле 2021 г. нозологии, связанная с биаллельными мутациями в гене *RPE65* (амавроз Лебера 2-го типа и пигментный ретинит 20-го типа), и препарат Воретиген непарвовек (ВН)

включены в перечень медицинского обеспечения за счет средств данного фонда. В настоящее время в России пролечено 19 детей на базе федеральных офтальмологических учреждениях. На основании мониторинга пациентов после генозаместительной терапии, проводимых на базе научно-клинического центра генетики глазных болезней ФГБНУ «МГНЦ», установлено, что применение генной терапии при наследственных дистрофиях сетчатки (НДС), вызванных биаллельными мутациями в гене *RPE65* на территории Российской Федерации, имеет неопровержимые положительные результаты у всех таргетных пациентов, согласно комплексной оценки эффективности, в том числе толщины сетчатки в зоне фовеа, цветоощущения, темновой адаптации, полей зрения. Первый опыт применения генозаместительной терапии при НДС на когорте российских пациентов показал высокую эффективность,

сопоставимую с результатами зарубежных коллег [13]. Полученные результаты эпидемиологического исследования позволяют определить распространенность конкретного заболевания и учитывать это в практической деятельности офтальмологов. Терапия подобных пациентов наиболее эффективна при раннем выявлении патологического процесса.

Таким образом, получение новых знаний об эпидемиологии наследственных заболеваний глаз, описание частых форм для РФ заболеваний, позволят усовершенствовать практику научно-исследовательской и клинической работы, расширить список нозологий с возможностью лечения, уточнить и рационализировать программы и мероприятия в сфере охраны здоровья детей, и в сочетании с практическим опытом организации эмпирических исследований в предметной сфере обеспечат формирование перспективного алгоритма клинико-генетической диагностики.

Заключение

1. Общая распространенность патологии глаз наследственного характера составляет 1:504 ребенка.

2. Частые наследственные заболевания зрительного анализатора (31 форма) аккумулируют более 80% всех выявленных больных.

ВКЛАД АВТОРОВ

Р. А. Зинченко – поиск и анализ литературы, статистическая обработка и интерпретация результатов исследования.

А. В. Марахонов – статистическая обработка результатов исследования.

С. И. Куцев – структурирование материала, обсуждение рукописи и техническое сопровождение.

В. В. Кадышев – набор клинического материала – клинический осмотр пациентов, описание результатов исследования, редактирование.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Финансирование данной работы не проводилось.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Зинченко Рена Абульфазовна, Член-корр. РАН, профессор, д.м.н., Заслуженный деятель науки РФ, зам. директора по научно-клинической работе; зав. лабораторией генетической эпидемиологии

Rena A. Zinchenko, Associate Member of Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Honored Worker of Science of the Russian Federation, Deputy Director on Scientific and Clinical work; Head of the laboratory of genetic epidemiology; ORCID: 0000-0003-3586-3458, Scopus Author ID: 6603422100; Researcher ID: A-9554-2016

Марахонов Андрей Владимирович, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии

Куцев Сергей Иванович, Академик РАН, профессор, д.м.н., директор

Кадышев Виталий Викторович, к.м.н., зав. кафедрой офтальмогенетики; ведущий научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, врач-офтальмолог высшей квалификационной категории

Andrey V. Marakhonov, PhD, Leading Researcher of the Laboratory of Genetic Epidemiology; ORCID: 0000-0002-0972-5118, Scopus Author ID: 24559127100; Researcher ID: C-9782-2014

Sergey I. Kutsev, Academician, Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, MD, PhD, Director; ORCID: 0000-0002-3133-801; Scopus Author ID: 8296960500; Researcher ID: L-3633-2018

Vitaly V. Kadyshchev, PhD, Head of the Department of Ophthalmogenetics; Leading Researcher of the Laboratory of Genetic Epidemiology; Ophthalmologist of the highest qualification category; ORCID: 0000-0001-7765-3307, Scopus Author ID: 36084354100; Researcher ID: U-2144-2017

Литература | References

1. Ferreira C. R. The burden of rare diseases. *Am J Med Genet A*. 2019 Jun;179(6):885–892. doi: 10.1002/ajmg.a.61124.
2. Wakap S.N., Lambert D. M., Olry A. et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet*. 2020 Feb;28(2):165–173. doi: 10.1038/s41431-019-0508-0.
3. The portal for rare diseases and orphan drugs «Orphanet» available at: <http://www.orphadata.org/> (accessed: 01.06.2023).
4. Ginter E. K. Medical Genetics: Textbook. Moscow. Meditsina Publ. 2003. (in Russ.)
Гинтер Е. К. Медицинская генетика: Учебник. М.: Медицина; 2003.
5. OMIM. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. (Available at: <https://omim.org/> accessed: 01.06.2023).
6. State Register of Medicines. (in Russ.) (Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=60557c41-7b20-4a5a-99e5-8624bfe6581b&t= accessed: 01.06.2023)
Государственный реестр лекарственных средств. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=60557c41-7b20-4a5a-99e5-8624bfe6581b&t= (Ссылка активна на 04.06.2023)
7. Ginter E.K., Zinchenko R. A. Hereditary diseases in Russian populations. *The Herald of Vavilov Society for Geneticists and Breeding Scientists*. 2006;(1):106–125. (In Russ.)
Гинтер Е. К., Зинченко Р. А. Наследственные болезни в российских популяциях. Информационный вестник ВОГиС. 2006;(1):106–125.
8. 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. *The problems of social hygiene, public health and history of medicine*. 2019; 27(5):865–877. (In Russ.) doi: 10.32687/0869-866X-2019-27-5-865-877.
9. 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.
10. The State Register of Medicines: An online resource. (in Russ.) (Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=60557c41-7b20-4a5a-99e5-8624bfe6581b&t= Accessed 04.05.2022).
11. Avetisov S. E. Ophthalmology. Moscow. GEOTAR-Media Publ., 2019. 752 p. (in Russ.) ISBN 978-5-9704-5125-0.
Аветисов С. Э. Офтальмология. Национальное руководство. под ред. Аветисова С. Э., Егорова Е. А., Мошетовой Л. К., Нероева В. В., Тахчиди Х. П. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 752 с. ISBN 978-5-9704-5125-0
12. Chen G.L.J., Yam J. C.S., Pang C. C.P. Special Issue “Pediatric Eye Disease: Screening, Causes and Treatment”. *Children (Basel)*. 2023 Mar 30;10(4):654. doi: 10.3390/children10040654.
13. Kadyshchev V.V., Zolnikova I. V., Khalanskaya O. V., Stepanova A. A., Kutsev S. I. Inherited retinal dystrophy: first results of RPE65 gene replacement therapy in Russia. *Vestnik Oftalmologii*. 2022;138(4):48–57. (In Russ) doi: 10.17116/oftalma202213804148.
Кадышев В. В., Зольникова И. В., Халанская О. В., Степанова А. А., Куцев С. И. Наследственная дистрофия сетчатки: первые результаты после RPE65-генозаместительной терапии в России. Вестник офтальмологии. 2022;138(4):47–56. doi: 10.17116/oftalma202213804148.