

Генетическая эпидемиология первичной врожденной глаукомы в мире. Часть I

Ж.Г. Оганезова^{1,2}В.В. Кадышев²Е.А. Егоров¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

² ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
ул. Москворечье, 1, Москва, 115522, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(4):647-655

Для понимания современной ситуации с генетической эпидемиологией первичной врожденной глаукомы (ПВГ) в мире было проанализировано 87 публикаций из баз данных Pubmed и elibrary, преимущественно за последние 5 лет. В данной публикации представлена первая часть результатов анализа, касающаяся арабских и африканских стран, Турции, США, Бразилии, Австралии и Новой Зеландии. Вторая часть обзора будет посвящена данным по Восточной и Южной Азии, Западной Европе и России. Наибольшая заболеваемость ПВГ характерна для арабских стран, что связано с наличием значительного числа родственных браков. В большинстве стран среди заболевших ПВГ преобладали мальчики, а процесс чаще был двусторонним. В Австралии преобладают пациентки женского пола. Фенотип ПВГ более тяжелый у пациентов с мутациями *CYP1B1* (ранний дебют, двустороннее поражение, большее число операций), чем у пациентов без мутаций, и у пациентов с наличием кровного родства у родителей, чем у детей из неродственных браков. Среди генетических причин ПВГ в разных популяциях наиболее частыми (от 30 до 86 % случаев) в арабских странах, Бразилии, Турции являются мутации в гене *CYP1B1*. Спектр мутаций различается в зависимости от региона. В Австралии и Новой Зеландии были идентифицированы биаллельные мутации в генах *CYP1B1*, *CPAMD8* и *COL18A1*, а также гетерозиготные мутации в генах *TEK*, *FOXC1* и *ANGPT1*. Мутации в редких генах были обнаружены и у пациентов с ПВГ из Ливана (*ANGPT1* (p.K186N), Мавритании (*NTF4* (c.601T>G, p.Cys201Gly) и *WDR36* (c.2078A>G, p.Asn693Ser)). В США идет изучение влияния гена тромбоспондина (*THBS1*) на развитие ПВГ. На основании результатов генетико-эпидемиологических исследований могут быть разработаны специфические лечебные, реабилитационные и профилактические программы, что предопределяет успех терапии ПВГ у детей, сохранив их зрительные функции.

Ключевые слова: генетическая эпидемиология, первичная врожденная глаукома, мутация, *CYP1B1*, распространенность, заболеваемость, инфантильная глаукома

Для цитирования: Оганезова Ж.Г., Кадышев В.В., Егоров Е.А. Генетическая эпидемиология первичной врожденной глаукомы в мире. Часть I. *Офтальмология*. 2023;20(4):647-655. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-647-655>

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

Конфликт интересов отсутствует



Genetic Epidemiology of Primary Congenital Glaucoma in the World. Part I

Zh.G. Oganezova^{1,2}, V.V. Hadyshev², E.A. Egorov¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University
Ostrovityanov str., 16 Moscow, 117437, Russian Federation

² Institute of Higher and Additional Professional Education Research Center for Medical Genetics
Moskvorechye str., 1, Moscow, 115522, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(4):647–655

To understand the current situation with the genetic epidemiology of primary congenital glaucoma (PCG) in the world, as well as to identify genotype-phenotype correlations, 87 publications were analyzed from the Pubmed and elibrary databases, mainly the latest 5 years. This publication presents the first part of the analysis, covering Arab and African countries, Turkey, the USA, Brazil, Australia and New Zealand. The second part of the review, which will be published in early 2024, will focus on data from East and South Asia, Western Europe and Russia. The highest incidence of PCG is typical for Arab countries, which is associated with the presence of a significant number of consanguineous marriages in these countries. In most countries, boys predominated among patients with PCG, and the process was often bilateral. In Australia female patients predominate. The PCG phenotype is more severe in patients with *CYP1B1* mutations (early onset, bilateral involvement) than in patients without mutations, and in patients with consanguineous parents than in children from unrelated marriages. Among the genetic causes of PCG in different populations, the most common (from 30 to 86 % of cases) in Arab countries, Brazil and Turkey are mutations in the *CYP1B1* gene. The spectrum of mutations varies depending on the region. In Australia and New Zealand, biallelic mutations were identified in the *CYP1B1*, *CPAMD8* and *COL18A1* genes, as well as heterozygous mutations in the *TEH*, *FOXC1* and *ANGPT1*. Mutations in rare genes were also found in patients with PCG from Lebanon (*ANGPT1* (p.H186N)), Mauritania (*NTF4* (c.601T>G, p.Cys201Gly) and *WDR36* (c.2078A>G, p.Asn693Ser)). In the USA, the influence of the thrombospondin gene (*THBS1*) on the development of PCG is being studied. Based on the results of genetic and epidemiological studies, specific treatment, rehabilitation and preventive programs can be developed, which will determine the success of PCG therapy in children, preserving their visual functions.

Keywords: genetic epidemiology, primary congenital glaucoma, mutation, *CYP1B1*, prevalence, incidence, infantile glaucoma

For citation: Oganezova Zh.G., Hadyshev V.V., Egorov E.A. Genetic Epidemiology of Primary Congenital Glaucoma in the World. Part I. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(4):647–655. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-647-655>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Первичная врожденная глаукома (ПВГ) — относительно редкое заболевание, поскольку передается в большинстве случаев по аутосомно-рецессивному пути. Однако это наиболее распространенный тип глаукомы детского возраста, имеющий серьезные последствия для зрительных функций и занимающий значимое место в структуре слобовидения и инвалидности. Ранняя диагностика и своевременное лечение особенно необходимы пациентам с ПВГ для сохранения зрительных функций на протяжении всей жизни, а выявление патогенетического механизма развития заболевания может помочь в этом. Выяснению патогенеза ПВГ способствует исследование новых патогенных генов, идентификация мутаций и понимание функциональной значимости этих генов и мутаций. Генетическая гетерогенность глаукомы детского возраста в сочетании с трудностью точной постановки клинического диагноза в ряде случаев подчеркивает важность генетического тестирования, а развитие геномной терапии открывает широкие перспективы для профилактики и лечения ПВГ. Понимание клинической картины заболевания, его фенотипических особенностей в зависимости от генотипических может помочь в планировании офтальмологических услуг, повысить осведомленность врачей и пациентов и лучше

распределять ресурсы для воплощения в жизнь стратегий лечения, в т.ч. программ скрининга и консультирования семей.

Для понимания современной ситуации с генетической эпидемиологией ПВГ в мире, а также для выявления генотип-фенотипических корреляций и ознакомления с опытом генетических исследований у больных с ПВГ в различных странах нами было найдено в общей сложности 700 публикаций из баз данных Pubmed и elibrary. Для более подробного поиска, помимо словосочетаний на английском и русском языке «генетическая эпидемиология», «первичная врожденная глаукома», мы использовали такие ключевые слова, как «мутация», «*CYP1B1*», названия стран. В конечный анализ были включены 87 из них, преимущественно публикации последних 5 лет, однако из-за отсутствия новых исследований в ряде стран круг анализируемых статей для них расширился до 10 лет. Из анализа исключались публикации, посвященные другим, нежели первичной врожденной форме глаукомы (вторичная глаукома детского возраста, ювенильная глаукома), медикаментозному лечению, синдромальной патологии и т.п.

В данной публикации представлена первая часть результатов литературного поиска и анализа, касающаяся арабских и африканских стран, Турции, США, Бразилии,

Ж.Г. Оганезова, В.В. Кадышев, Е.А. Егоров

Австралии и Новой Зеландии. Вторая часть обзора посвящена данным по восточной и южной Азии, Западной Европе и России.

АРАБСКИЕ СТРАНЫ

Распространенность ПВГ среди арабской популяции относительно высока. S. Jemmett и соавт. [1] провели поиск в четырех различных базах данных (PubMed, ScienceDirect, Google Scholar и Scopus) с момента их создания и до июля 2020 года для сбора всей возможной информации о генетической эпидемиологии ПВГ в 10 арабских странах, используя широкие поисковые запросы. Было выявлено в общей сложности 77 генетических вариантов заболевания у 361 пациента и 88 семей; из них 33 варианта были уникальными для арабов. 69 вариантов были идентифицированы в гене *CYP1B1*, 5 — в гене *MYOC* и единичные варианты были зарегистрированы в генах *NTF4*, *FOXC1* и *WDR36*. Наиболее распространенным вариантом была мутация *c.182 G > A* в гене *CYP1B1*. От 45 до 100 % арабских пациентов с ПВГ являлись родственниками между собой.

В 2019 году вышел обновленный обзор исследований, посвященный ПВГ, проведенных в Саудовской Аравии [2]. Авторы, анализируя литературные данные нескольких десятилетий, показывают, что заболеваемость ПВГ в государстве в 10 раз выше, чем в западных странах, и составляет 1 случай на 2500 новорожденных. Авторы связывают это с наличием значительного числа родственных браков. В южном регионе Саудовской Аравии имеется самый высокий уровень распространенности ПВГ (27,8 %), за ним следуют западный (23,6 %) и центральный регионы (22,2 %). Более низкие показатели характерны для восточной (11,1 %) и северной части страны (9 %). Средний возраст манифестации заболевания — 3–4 месяца. Фенотип ПВГ, наблюдаемый в Саудовской Аравии, обычно более тяжелый, чем в западных странах, 20 % детской слепоты связано с этим заболеванием, поражение у 83 % пациентов является двусторонним, у четверти пациентов при первом обращении наблюдается умеренное или выраженное помутнение роговицы.

Наиболее частой причиной ПВГ в популяции Саудовской Аравии являются мутации *CYP1B1* (идентифицированы у 86 % обследованных), при этом *p.Gly61Glu* — основная мутация, связанная с заболеванием, *p.Arg469Trp* — более редкая, а *p.Glu229Lys* — относительно недавно обнаруженная [3]. Ученые из Саудовской Аравии делают вывод о том, что генетические исследования рецессивных заболеваний, таких как ПВГ, важны для государств с близкородственными популяциями, поскольку они повысят осведомленность населения о проблеме и позволят проводить генетическое консультирование до вступления в брак, тем самым уменьшая вероятность передачи болезней будущим поколениям и снижая бремя болезней в обществе. Программы генетического скрининга других заболеваний оказались

успешными в Саудовской Аравии, ведется разработка программы добрачного скрининга и генетического консультирования для ПВГ [4].

Авторы из Марокко изучали корреляцию генотип-фенотип в большой когорте больных с ПВГ. Исследование включало 94 пациента из 84 неродственных марокканских семей с мутациями *CYP1B1* или без них. Результаты показали, что более тяжелое поражение и течение наблюдались у носителей биаллельных нullo-аллелей *CYP1B1*. Данная информация важна для прогнозирования исходов заболевания [5].

Исследование с подобной целью было проведено в Иране [6] и включало 17 пациентов с ПВГ, у 10 из которых был известный профиль мутаций *CYP1B1* (8 видов мутаций), а у 7 человек мутаций обнаружено не было. Пациенты с мутациями *CYP1B1* имели статистически значимое более раннее начало заболевания, более тяжелые клинические проявления, требовали большего числа операций по сравнению с пациентами без мутаций. Эти результаты также могут иметь значение для прогнозирования заболевания и генетического консультирования.

Продолжая тему генетических исследований при ПВГ: другая группа иранских ученых провела популяционный скрининг четырех мутаций *CYP1B1* — *p.Gly61Glu*, *p.Arg368His*, *p.Arg390His* и *p.Arg469Trp* в провинции Гилян, находящейся на юго-западном побережье Каспийского моря [7].

Предыдущие исследования показали, что *CYP1B1* является причиной заболевания примерно у 70 % иранских пациентов с ПВГ и что эти четыре мутации составляют большинство мутированных аллелей *CYP1B1*. ДНК была извлечена из образцов крови 700 человек, 5 человек несли мутацию *p.Gly61Glu* (4 из них были из округа Талеш), а семь — мутацию *p.Arg368His* (6 из них были из восточных регионов Гилана). Таким образом, региональные частоты мутаций *CYP1B1* не обязательно отражают национальные частоты.

Несколькими годами позже для оценки частоты носительства мутаций *p.Gly61Glu* и *p.Arg368His* были обследованы 1036 человек из Талеша и 3029 человек из восточных регионов Гилана [8]. Девять человек из Талеша (0,86 %; 95 % ДИ 0,45–1,64 %) имели мутацию *p.Gly61Glu*, а 73 человека с востока Гилана (2,41 %; 95 % ДИ 1,91–3,04 %) — мутацию *p.Arg368His*. Согласно новым данным, максимальная ожидаемая частота носителей *p.Gly61Glu* в Талеше составляет 1,64 %, а носителей *p.Arg368His* на востоке Гилана — 3 %. Знания о региональных мутациях могут упростить и сделать оправданным добрачный скрининг.

Поиск новых мутаций при ПВГ в данном государстве продолжается, так, в 2021 году была опубликована работа, в которой изучены 4 семьи, 9 членов которых страдали ПВГ [9]. Всего было идентифицировано четыре мутации, три из которых были новыми. Авторы считают, что подобный анализ поможет понять биологическую роль *CYP1B1* и влияние мутаций на регуляторные

и ферментативные функции *CYP1B1*, изменение которых приводит к развитию ПВГ.

В 2020 году в **Ираке** было проведено первое генетическое исследование, в котором изучались полиморфизмы *CYP1B1*, лежащие в основе ПВГ [10]. ДНК была выделена из цельной крови 100 неродственных иракских пациентов с ПВГ и 100 здоровых детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет. Мутации *CYP1B1* выявлены у 78 (78 %) пациентов. Всего было обнаружено восемь мутаций, пять из которых (g.6813G>A, g.6705G>A, g.10068ins10069, g.10138ins10139 и g.10191ins10192) являются новыми, а G61E — единственная мутация, обнаруженная только у пациентов иракской популяции. Авторы делают вывод, что мутация *CYP1B1* (G61E) рассматривается как связанная с ПВГ в популяции Ирака.

В **Египте** было проведено ретроспективное исследование, в ходе которого были получены и проанализированы медицинские карты всех пациентов с глаукомой младше 16 лет, обращавшихся в офтальмологический центр Университета Мансуры в период с 2014 по 2017 год [11]. В общей сложности были проанализированы данные 207 пациентов (305 глаз), 55,1 % которых составили пациенты с ПВГ. Все пациенты с ПВГ лечились хирургически, при этом в 21,8 % случаев потребовалось более одной операции. Наиболее часто выполняемой операцией была комбинированная трабекулотомия-трабекулэктомия, составившая 34,5 % всех первичных операций. Имплантация клапана Ахмеда составила 87 % вторичных операций.

Для прогнозирования успешности хирургического лечения египетских пациентов с ПВГ другие ученые изучили роль различных мутаций гена *CYP1B1* и их возможную роль в качестве прогностического фактора [12]. 29 пациентов (42 глаза) с ПВГ были прооперированы с использованием комбинированной трабекулотомии/трабекулэктомии с митомицином-С и наблюдались в течение 12 месяцев после операции. Результат операции оценивался как успешный (ВГД < 21 мм рт. ст. с местной медикаментозной терапией или без нее) или как неудачный (ВГД > 21 мм рт. ст. с применением местных противоглаукомных препаратов). Семь новых мутаций из 15 выявленных были обнаружены в генах *CYP1B1* у 14 пациентов (48,2 %). Наличие мутаций не коррелировало с неудачным результатом операции ($p = 0,156$, ОШ = 3,611, 95 % ДИ 0,56–22,89), но длительность гипотензивного эффекта была значимо ниже, чем у пациентов без мутаций ($p = 0,015$). Неэффективность операции коррелировала с наличием кровного родства у родителей пациента ($p = 0,016$, ОШ = 11,25, 95 % ДИ 1,57–80,30). Исследователи делают вывод о том, что мутации *CYP1B1* можно рассматривать как прогностический фактор эффективности хирургического вмешательства при ПВГ. Распространенность ПВГ и влияние близкородственных браков изучалось также в недавнем исследовании Y.M. El Sayed и соавт. [13], включавшем 652 пациента (1113 глаз) с диагнозом детской глаукомы или с подозрением на глаукому. Кровное родство

родителей было выявлено у 334 пациентов (51,2 %). ПВГ была наиболее распространенным диагнозом (68,2 % от всех включенных пациентов).

В 2016 году была опубликована одна из первых работ, посвященная анализу заболеваемости ПВГ и видам мутаций в **Ливане** [14]. В исследование были включены 18 ливанских семей (66 человек), по крайней мере один член которых страдал одно- или двусторонней ПВГ. Мутации гена *CYP1B1* выявлены в 6 семьях (33 %), что ниже, чем в других арабских и ближневосточных популяциях. Были идентифицированы пять ранее описанных мутаций (p.R444Q; p.E229K; p.R469W; p.G61E; p.M1T) и одна новая однонуклеотидная делеция (1793delC). Пациенты, у которых были обнаружены мутации *CYP1B1*, имели более тяжелый фенотип заболевания (более ранний возраст постановки диагноза, более высокая частота двустороннего поражения, большее число требующихся для компенсации ВГД операций), чем те, у кого мутаций *CYP1B1* не было. Мутации гена *MYOC* не были выявлены ни у одного пациента. Продолжением данного исследования явилась работа N.J. Makhoul и соавт. (2023): 12 пациентов с ПВГ, у которых ранее не было выявлено мутаций *CYP1B1*/*MYOC*, были подвергнуты секвенированию всего экзона [15]. Контролем послужили 100 здоровых человек. У 5 пациентов было выявлено 6 мутаций в известных генах, ответственных за развитие ПВГ: гомозиготные мутации в *CYP1B1* (p.R368G), *LTBP2* (p.E1013G) и *TEK* (p.T693I), а также гетерозиготные мутации в *FOXC1* (p.Q92*), *TEK* (c.3201-1 G>A), *ANGPT1* (p.K186N) и *CYP1B1* (p.R368G). У 2 пациентов, у которых не обнаружили в предыдущем исследовании мутации *CYP1B1*, в текущем исследовании был выявлен положительный результат вследствие разных наборов праймеров и условий ПЦР. Потенциально повреждающие варианты были отмечены в нескольких генах-кандидатах. За исключением мутации *FOXC1*, все обнаруженные и описанные в рамках данного исследования генетические варианты являются новыми. Полученные результаты подчеркивают генетическую гетерогенность ливанского населения и высокий уровень кровного родства у 50 % представителей этой когорты. Это исследование подчеркивает важность секвенирования всего экзона для выявления новых генов-кандидатов по развитию ПВГ у ливанцев.

Частота мутаций *CYP1B1* была оценена у 18 пациентов с ПВГ, проживающих в центральном и южном районах **Туниса** [16]. Кодировочные области *CYP1B1* анализировали путем прямого секвенирования. Анализ последовательности выявил «тетрааллельную мутацию» (две новые мутации, p.F231I и p.P437A в гомозиготном состоянии) у одного пациента. Здоровые члены его семьи несли эти вариации на одном и том же аллеле. Две ранее описанные мутации p.G61E и c.535delG также были выявлены в гомозиготном состоянии у семи и двух пробандов соответственно. Мутации *CYP1B1* присутствовали в 55 % аллелей тунисских пациентов с ПВГ.

В **Мавритании** было проведено генетическое исследование 4-х семей, в каждой из которых было несколько больных ПВГ [17]. Секвенирование экзона выявило патогенные мутации в четырех генах: *CYP1B1* (с.217_218delTC, p.Ser73Valfs*150), *MYOC* (878C>A, p.T293K), *NTF4* (с.601T>G, p.Cys201Gly) и *WDR36* (с.2078A>G, p.Asn693Ser). Такие результаты отражают этническую неоднородность населения Мавритании, однако необходимо обследование более крупной когорты.

ТУРЦИЯ

В период с 2000 по 2013 год в одном из глаукомных центров данного государства было обследовано 311 пациентов (600 глаз) с врожденной глаукомой, среди которых больных с ПВГ было 63,3 % ($n = 197$). Кровное родство и глаукомный семейный анамнез были зафиксированы у 141 из них (71,57 %) [18]. У 25 турецких пациентов с ПВГ был проведен анализ, включавший все экзоны генов *CYP1B1*, *MYOC*, *FOXC1* и *PITX2* [19]. Мутация гена *CYP1B1* выявлена у 20 (80 %) пациентов, мутация *FOXC1* — у одного (4 %). Не было выявлено мутаций генов *MYOC*, *FOXC1* и *PITX2* в сочетании с мутацией гена *CYP1B1*. Патогенный вариант (p.Gly61Glu) наблюдался у 12 (60 %) пациентов (в первом и втором экзонах). Авторы делают вывод о том, что наиболее распространенной причиной ПВГ в юго-восточном регионе Турции является мутация гена *CYP1B1*, а наиболее частым патогенным вариантом — с.182G > A (p.Gly61Glu).

АФРИКА

В силу экономических трудностей, недостаточной доступности медицинской помощи, оснащенности медицинских центров, осведомленности населения и персонала о глаукоме в африканских странах ПВГ выявляется в запоздалые сроки, когда у детей снижение зрительных функций выражено значительно. По этим же причинам не уделяется достаточное внимание генетическим исследованиям. В доступной нам литературе было найдено несколько исследований, позволяющих создать примерную картину ситуации с ПВГ на Африканском материке. Так, ученые из **Буркина-Фасо** (Западная Африка), ретроспективно оценив данные трех медицинских центров в период с 2012 по 2020 г., сформировали выборку из 13 378 пациентов, у 15,74 % из которых была диагностирована ПВГ [20]. Исследователи из **Малави** (Юго-Восточная Африка) также ретроспективно проанализировали медицинские карты пациентов в возрасте до 16 лет с диагнозом первичной глаукомы за период с 2016 по 2018 г. [21]. Всего было выделено 45 пациентов (80 глаз), 42 из которых имели диагноз ПВГ. Большинство пациентов были мужского пола (67 %), двустороннее поражение наблюдалось у 77,8 %, на 62 глазах (77,5 %) при осмотре имелось помутнение роговицы. В **Танзании** (Восточная Африка) было проведено ретроспективное исследование, включавшее детей в возрасте до 17 лет с ПВГ, лечившихся в медицинском центре района Килиманджаро

в период с 2000 по 2013 год [22]. В исследование были включены 70 пациентов с ПВГ, средний возраст при первом обращении составил 1 год, около 87 % детей уже имели слабое зрение. Большинство обращений (60 %) было сделано по собственной инициативе, основным симптомом для этого стал буфтальм. Исследователи делают вывод о позднем поступлении детей в офтальмологическую клинику, из-за этого лечение было начато на поздней стадии заболевания. В **ЮАР** 23 детям (19 мальчиков) с ПВГ (у 19 детей процесс был двусторонним) из двух детских офтальмологических клиник Йоханнесбурга было выполнено полное секвенирование экзона [23]. Была использована стратегия приоритизации, при которой сначала оценивали известные гены ПВГ (*CYP1B1*, *LTBP2* и *TEK*), а затем выявляли предполагаемые вызывающие заболевание варианты в других генах, связанных с глазными заболеваниями. Патогенные варианты гена *CYP1B1* (с.1169 G>A; p.Arg390His) и гена *TEK* (с.922 G>A; p.Gly308Arg) были найдены каждый у одного ребенка. Мутаций *LTBP2* определено не было. Прогнозы *in silico* выявили потенциально опасные редкие варианты генов, ранее связанные с глаукомой, еще у 12 детей. Данное исследование было первым, определившим мутацию *TEK*, вызвавшую ПВГ у африканского пациента.

США

В г. Акрон штата Огайо были проанализированы медицинские карты всех пациентов в возрасте 18 лет и младше ($n = 108$), у которых была диагностирована глаукома в период с 1 января 2008 г. по 30 сентября 2018 г. ПВГ составила 3 %, все пациенты были мужского пола [24]. В другом исследовании, включавшем 205 детей с глаукомой со всего штата Флорида и Карибских островов, у 39 пациентов (70 глаз) была диагностирована ПВГ, что составило 19 % от всей выборки [25], 72 % — мужского пола, у 79 % поражение было двусторонним. У 26 % детей заболевание началось в период новорожденности; у 62 % манифестация ПВГ произошла в возрасте от 1 до 24 месяцев.

С целью определения частоты носительства мутации *CYP1B1* у клинически здоровых лиц, проживающих в США, были обследованы 250 человек без глаукомы и семейного анамнеза глаукомы. Мутации *CYP1B1* были идентифицированы с помощью секвенирования ДНК [26]. Авторы приводят такие расчеты: учитывая частоту заболевания (1 на 10 000) и распространенность ПВГ, связанной с *CYP1B1* (15–20 %), частота ПВГ, связанной с *CYP1B1*, в США составляет примерно 1 на 50 000, а ожидаемая частота носительства мутации *CYP1B1* должна составлять 1 на 112, или 0,89 %. В результате исследования было выявлено, что 11 (4,4 %) участников были носителями одной патогенной мутации, что составляет частоту носительства 1 на 22, а это в 5,1 раза превышает ожидаемую частоту. Все выявленные мутации были миссенс-мутациями. Более высокая, чем ожидалось, частота носительства (1 на 33, 3,0 %) также наблюдалась у 4300

белых американцев, секвенированных в рамках проекта секвенирования экзона Национального института Вашингтона. Большинство выявленных мутаций были также миссенс-мутациями (93 %). Исследователи делают вывод, что данные результаты позволяют предположить, что распространенность заболеваний, связанных с *CYP1B1*, может быть выше, чем ожидалась. И *CYP1B1* может играть немаловажную роль в развитии не только ПВГ, но и глаукомы с более поздним началом.

Анализ мутаций *CYP1B1*, а также *LTBP2* и *MYOC* проводился и среди пациентов с установленным диагнозом ПВГ [27]. В исследование были включены 57 пациентов с ПВГ (47 семей), 71 здоровый член семьи пробанда и 101 здоровый человек (не являющийся родственником участников из других подгрупп). В 7 семьях с ПВГ (14,9 %) отмечены фенотипы заболевания, связанные с мутациями *CYP1B1*: 1 семья имела гомозиготные мутантные аллели, 6 семей несли сложные гетерозиготные мутации. Было идентифицировано 5 новых комбинаций сложных гетерозиготных мутаций, из которых 2 комбинации были обнаружены при секвенировании всего экзона. Никаких болезнетворных мутаций в генах *LTBP2* и *MYOC* обнаружено не было. Авторы указывают на то, что секвенирование всего экзона в сочетании с секвенированием по Сэнгеру может выявить новые гены, ответственные за развитие ПВГ у пациентов, у которых не было выявлено мутаций в более известных генах.

В настоящее время в США начались исследования влияния гена тромбоспондина (*THBS1*) на развитие ПВГ, возможно, скоро станут известны новые факты о роли данного гена в патогенезе обсуждаемого нами заболевания [28].

БРАЗИЛИЯ

Согласно ретроспективному исследованию, в котором были проанализированы медицинские карты пациентов клиники детской глаукомы Федерального университета Сан-Паулу с 2010 по 2018 г., из 624 проконсультированных детей у 496 был подтвержден диагноз детской глаукомы или подозрение на глаукому. Из них ПВГ была диагностирована в 218 случаях (43,95 %), т.е. глаукома была наиболее частым диагнозом. У большинства пациентов процесс был двусторонним [29].

Популяция этого государства отличается наличием нескольких групп, имеющих различное происхождение: африканцы, индейцы, европейцы, и представляет интерес для генетиков. Для изучения связи между клинической картиной и генетическим происхождением бразильских пациентов с ПВГ было отобрано 30 больных с ПВГ и 60 неродственных им здоровых добровольцев [30]. 18 (60 %) детей имели двустороннее заболевание, 16 (53,3 %) были мужского пола. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 6,3 месяца. В исследуемой группе с ПВГ доля европейцев, африканцев и индейцев составила $0,784 \pm 0,044$, $0,149 \pm 0,035$ и $0,067 \pm 0,023$ соответственно; в контрольной группе — $0,730 \pm$

$0,048$, $0,132 \pm 0,034$ и $0,138 \pm 0,032$ соответственно. Было установлено, что увеличение доли африканских инделов (INDEL (Insertion/Deletion)) было связано с худшим прогнозом эффективности хирургического лечения ($p = 0,036$). Авторы делают вывод о том, что маркеры генетического происхождения могут быть полезны в гетерогенных популяциях, таких как бразильская, при прогнозировании исходов лечения ПВГ.

Если говорить о генетическом спектре мутаций у бразильских пациентов с ПВГ, то сообщается о мутации 182 G>A (p.Gly61Glu) в гене *CYP1B1* как наиболее распространенной не только в Бразилии, но и в Иране, Португалии, Саудовской Аравии и Вьетнаме [31]. Другие авторы, помимо с.182G>A, сообщают о мутации с.241T>A, выявленной в результате обследования 17 неродственных пациентов с ПВГ [32]. 5 пациентов (29,4 %) имели в анамнезе кровное родство родителей. Всего патогенные варианты гена *CYP1B1* были выявлены у 4 пациентов (23,5 %). Статистически значимых корреляций генотип-фенотип обнаружено не было.

Отсутствие генотип-фенотипической корреляции у бразильских пациентов было установлено еще в одном исследовании [33]. Оценка влияния мутации *CYP1B1* (авторы указывают 4340delG как наиболее частую) на клиническую картину была произведена у 150 пациентов с ПВГ. Было отмечено преобладание сложных гетерозиготных мутаций в данной выборке.

АВСТРАЛИЯ И НОВАЯ ЗЕЛАНДИЯ

В данных странах было проведено масштабное ретроспективное исследование, основанное на анализе Австралийского и Новозеландского глаукомного регистра (Australian and New Zealand Registry of Advanced Glaucoma (ANZRAG)) с момента его создания в 2007 году до октября 2020 года [34]. В общей сложности было включено 660 человек (1219 глаз) с детской глаукомой. ПВГ была наиболее распространенным диагнозом (57,6 % пациентов). Ранее частота случаев ПВГ в Австралии была оценена как 1:30 000 новорожденных [35]. Высокая доля случаев ПВГ в настоящем исследовании может быть объяснена особенностями набора пациентов или может отражать разнообразное этническое происхождение изучаемого населения (24,6 % участников имели неевропейское происхождение). У большинства пробандов с ПВГ (91,2 %) было проведено генетическое тестирование, а 30,4 % поставлен молекулярный диагноз. Были идентифицированы биаллельные мутации в генах *CYP1B1* (15,6 %), *CPAMD8* (3,7 %) и *COL18A1* (0,7 %), а также гетерозиготные мутации в генах *TEK* (5,9 %), *FOXC1* (3,7 %) и *ANGPT1* (0,7 %). Таким образом, биаллельные мутации *CYP1B1* были наиболее частым генетическим диагнозом при ПВГ (15,6 %), что соответствует распространенности в популяциях европейского происхождения. Что касается гендерных различий, то биаллельные мутации *CYP1B1* присутствовали у 7 из 80 мужчин и 14 из 55 женщин-пробандов

с ПВГ, прошедших генетическое тестирование ($p = 0,02$). То есть в данном исследовании было больше женщин, в то время как большинство других ученых указывает на тенденцию, касающуюся преобладания лиц мужского пола. Авторы делают предположение, что такой результат повышает вероятность существования одного или нескольких еще не идентифицированных генов, вызывающих ПВГ, наследование которых связано с полом и/или с тем, что мутации *CYP1B1*, как было обнаружено, снижают метаболизм 17β -эстрадиола, эстрогенного стероидного гормона, который обнаруживается в трабекулярной сети и роль которого в патогенезе ПВГ еще не до конца изучена.

Одна треть пробандов с ПВГ имела семейный анамнез глаукомы. Один человек с гомозиготной мутацией *CYP1B1* сообщил о родстве родителей. Это отражает современный генетический ландшафт ПВГ, вызванной мутациями генов, наследуемых по аутосомно-рецессивному типу (например, *CYP1B1*) или аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью (например, *TEK*). В доступной нам литературе имеется редкое описание пациента с ПВГ с гомозиготной делецией гена *CYP1B1*, отец которого был гетерозиготным по делеции *CYP1B1* и имел однородительскую изодисомию всей хромосомы 2 [36]. Также сообщается о двух семьях из Австралии с гетерозиготными мутациями с потерей функции гена *TEK* [37]. Исследователи предлагают рассмотреть ген *SVEP1* в качестве модификатора экспрессии гена *TEK* во время развития шлеммового канала, влияющего на пенетрантность и тяжесть заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленных в настоящем обзоре исследованиях обращает на себя внимание неравномерная распространенность и заболеваемость ПВГ в разных странах и в разных регионах одной страны. Так, наибольшая заболеваемость характерна для арабских стран, в которых она составляет 1 случай на 2500 новорожденных [1, 2]. Исследователи связывают это с наличием значительно числа родственных браков в данных государствах, приводя цифры от 45 до 100 % в качестве иллюстрации уровня кровного родства между родителями детей с ПВГ [1, 2, 13, 18]. Заболеваемость в Австралии оценивается как 1:30 000 новорожденных, но является более высокой среди населения с неевропейским происхождением [35]. ПВГ занимает лидирующее место в структуре глаукомы детского возраста в большинстве стран: данная форма детской глаукомы диагностируется в трети и даже половине случаев в исследуемых популяциях [11, 13, 18, 29]. Если говорить о латеральности поражения и половом составе пациентов, то в большинстве стран среди заболевших ПВГ преобладали мальчики, а процесс чаще был двусторонним. Об этом говорят исследователи из Саудовской Аравии (у 83 % пациентов поражение двустороннее) [2], стран Африки (двустороннее поражение у 77,8 %, пациентов мужского пола 67 %) [21, 23], США

(79 и 72 % соответственно) [24], Бразилии (60 и 53,3 % соответственно) [29, 30]. В Австралийском исследовании [34] сообщается о преобладании пациенток женского пола, что говорит о необходимости продолжения генетических исследований ПВГ.

Все исследователи сходятся во мнении, что фенотип ПВГ является более тяжелым у пациентов с мутациями *CYP1B1* (ранний дебют, двустороннее поражение, большее количество требующихся операций), чем у пациентов без мутаций, и у пациентов с наличием кровного родства у родителей, чем у детей из неродственных браков [2, 5, 6, 12]. Более тяжелое поражение и течение наблюдались у носителей биаллельных нullo-аллелей *CYP1B1* [5], неэффективность операции коррелировала с наличием кровного родства у родителей пациента [12]. Такие результаты еще раз подчеркивают важность просветительской работы и генетического консультирования в регионах с распространенными родственными браками, а также необходимость генетического тестирования больных с ПВГ для понимания фенотипа заболевания с целью грамотного построения плана лечения и прогноза.

Что касается генетических причин ПВГ в разных популяциях, то наиболее частыми (от 30 до 86 % случаев) в арабских странах, Бразилии, Турции являются мутации в гене *CYP1B1* [1, 3, 10, 16, 18, 31]. Спектр же мутаций разнится в зависимости от региона. Так, для арабского, турецкого и бразильского населения наиболее распространенным вариантом была мутация *c.182 G > A* в гене *CYP1B1* [1, 3]. Мутация *G61E* рассматривается как связанная с ПВГ в популяции Ирака [10]. Для африканских детей не характерны мутации в гене *TEK*, имеется описание только одного случая выявления мутации в данном гене как причины ПВГ [23]. В Австралии и Новой Зеландии были идентифицированы биаллельные мутации в генах *CYP1B1* (15,6 %), *SPAMD8* (3,7 %) и *COL18A1* (0,7 %), а также гетерозиготные мутации в генах *TEK* (5,9 %), *FOXC1* (3,7 %) и *ANGPT1* (0,7 %) [34]. То есть мутации *CYP1B1* лидировали, но не достигали такой высокой частоты, как в арабских странах, а соответствовали уровню, характерному для европейского населения. В то же время были идентифицированы мутации в более редких генах, чем *CYP1B1*, *LTBP2* и *TEK*, которые традиционно ассоциированы с развитием ПВГ. Мутации в редких генах были обнаружены и у пациентов с ПВГ из Ливана (*ANGPT1* (p.K186N) [15], Мавритании (*NTF4* (c.601T>G, p.Cys201Gly) и *WDR36* (c.2078A>G, p.Asn693Ser)) [17], что свидетельствует о неоднородности популяций данных государств. В США идет изучение влияния гена тромбоспондина (*THBS1*) на развитие ПВГ [28], а австралийские исследователи предлагают рассмотреть ген *SVEP1* как влияющий на пенетрантность и тяжесть заболевания [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ представленных исследований показывает, что интерес к проблеме ПВГ растет и изучение

причинных мутаций у детей с данным заболеванием важно не только с позиции фундаментальных исследований, но и имеет прикладной характер, поскольку может помочь врачу принять решение о тактике ведения пациента, обеспечить более точный прогноз, привести к диагностике новых семейных случаев и организации адекватного генетического консультирования, обеспечить индивидуальный подход к пациенту и его семье. Молекулярно-генетический анализ наиболее часто задействованного в патогенезе ПВГ гена *CYP1B1* оправдан для ранней диагностики и своевременного начала

терапии заболевания. На основании результатов генетико-эпидемиологических исследований могут быть разработаны специфические лечебные, реабилитационные и профилактические программы, что предопределяет успех терапии ПВГ у детей, сохранив их зрительные функции.

ВКЛАД АВТОРОВ:

Оганезова Ж.Г. — сбор данных, их анализ и интерпретация, подготовка статьи;
Кадышев В.В. — замысел статьи и дизайн литературного поиска;
Егоров Е.А. — критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания, научное консультирование в процессе подготовки статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jemmeih S, Malik S, Okashah S, Zayed H. Genetic Epidemiology of Primary Congenital Glaucoma in the 22 Arab Countries: A Systematic Review. *Ophthalmic Epidemiol.* 2022 Feb;29(1):1–12. doi: 10.1080/09286586.2021.1883676.
- Badawi AH, Al-Muhaylib AA, Al Owaifeer AM, Al-Essa RS, Al-Shahwan SA. Primary congenital glaucoma: An updated review. *Saudi J Ophthalmol.* 2019 Oct-Dec;33(4):382–388. doi: 10.1016/j.sjopt.2019.10.002.
- Badeeb OM, Micheal S, Koenekoop RK, den Hollander AI, Hedrawi MT. CYP1B1 mutations in patients with primary congenital glaucoma from Saudi Arabia. *BMC Med Genet.* 2014 Sep 28;15:109. doi: 10.1186/s12881-014-0109-2.
- Malik R, Khandekar R, Boodhna T, Rahbeeni Z, Al Towerki AE, Edward DP, Abu-Amro K. Eradicating primary congenital glaucoma from Saudi Arabia: The case for a national screening program. *Saudi J Ophthalmol.* 2017 Oct-Dec;31(4):247–249. doi: 10.1016/j.sjopt.2017.08.002.
- Berraho A, Serrou A, Fritez N, El Annas A, Bencherifa F, Gaboun F, Hilal L. Genotype-phenotype correlation in Moroccan patients with primary congenital glaucoma. *J Glaucoma.* 2015 Apr-May;24(4):297–305. doi: 10.1097/IJG.0b013e31829f99b7.
- Yazdani S, Miraftehi A, Pakravan M, Ghahari E, Tousi BK, Sedigh M, Yaseri M, Elahi E. Phenotype and Genotype Correlation in Iranian Primary Congenital Glaucoma Patients. *J Glaucoma.* 2016 Jan;25(1):33–38. doi: 10.1097/IJG.0000000000000206.
- Qashqai M, Suri F, Yaseri M, Elahi E. P.Gly61Glu and P.Arg368His Mutations in CYP1B1 that Cause Congenital Glaucoma may be Relatively Frequent in Certain Regions of Gilan Province, Iran. *J Ophthalmic Vis Res.* 2018 Oct-Dec;13(4):403–410. doi: 10.4103/jovrv.jovrv_147_17.
- Heshmati A, Taghizadeh P, Ahmadi H, Yaseri M, Suri F, Alizadeh M, Dadashzadeh M, Khatami H, Navi MM, Zamanparvar P, Behboudi H, Elahi E. Carrier Status for p.Gly61Glu and p.Arg368His CYP1B1 Mutations Causing Primary Congenital Glaucoma in Iran. *J Ophthalmic Vis Res.* 2021 Oct 25;16(4):574–581. doi: 10.18502/jovrv.v16i4.9747. Erratum in: *J Ophthalmic Vis Res.* 2022 Apr 29;17(2):311.
- Emamalizadeh B, Daneshmandpour Y, Kazeminasb S, Aghaei Moghadam E, Bahmanpour Z, Alehabib E, Alinaghi S, Doozandeh A, Atakhorrami M, Darvish H. Mutational analysis of CYP1B1 gene in Iranian pedigrees with glaucoma reveals known and novel mutations. *Int Ophthalmol.* 2021 Oct;41(10):3269–3276. doi: 10.1007/s10792-021-01888-w.
- Jubair S, N Al-Rubai SH, M Al-Sharifi AN, Jabbar Suleiman AA. Investigation of CYP1B1 Gene Involvement in Primary Congenital Glaucoma in Iraqi Children. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2020 Jan 29;26(4):203–209. doi: 10.4103/meajo.MEAJO_116_19.
- Mokbel TH, El Hefney EM, Hagraas SM, AlNagdy AA, Badawi AE, Kasem MA, El Shaer SM. Childhood glaucoma profile in Dakahelia, Egypt: a retrospective study. *Int J Ophthalmol.* 2018 Apr 18;11(4):674–680. doi: 10.18240/ijo.2018.04.23.
- Khafagy MM, El-Guendy N, Tantawy MA, Eldaly MA, Elhilali HM, Abdel Wahab AHA. Novel CYP1B1 mutations and a possible prognostic use for surgical management of congenital glaucoma. *Int J Ophthalmol.* 2019 Apr 18;12(4):607–614. doi: 10.18240/ijo.2019.04.14.
- El Sayed YM, Elhussieny AM, Gawdat GI, Esmail AF, Elhilali HM. Childhood glaucoma profile in a tertiary centre in Egypt according to the childhood glaucoma research network classification. *PLoS One.* 2023 Jan 13;18(1):e0279874. doi: 10.1371/journal.pone.0279874.
- Al-Haddad C, Abdulaal M, Badra R, Barikian A, Nouredine B, Farra C. Genotype/Phenotype Correlation in Primary Congenital Glaucoma Patients in the Lebanese Population: A Pilot Study. *Ophthalmic Genet.* 2016;37(1):31–36. doi: 10.3109/13816810.2014.924015.
- Makhoul NJ, Wehbi Z, El Hadi D, Nouredine B, Boustany RM, Al-Haddad C. Whole-exome screening for primary congenital glaucoma in Lebanon. *Ophthalmic Genet.* 2023 Jun;44(3):234–245. doi: 10.1080/13816810.2023.2189949.
- Bouyacoub Y, Ben Yahia S, Abroug N, Kahloun R, Kefi R, Khairallah M, Abdelhak S. CYP1B1 gene mutations causing primary congenital glaucoma in Tunisia. *Ann Hum Genet.* 2014 Jul;78(4):255–263. doi: 10.1111/ahg.12069.
- Hadrami M, Bonnet C, Zeitz C, Veten F, Biya M, Hamed CT, Condroyer C, Wang P, Sidi MM, Cheikh S, Zhang Q, Audo I, Petit C, Houmeida A. Mutation profile of glaucoma candidate genes in Mauritanian families with primary congenital glaucoma. *Mol Vis.* 2019 Jul 13;25:373–381.
- Tamçelik N, Atalay E, Bolukbasi S, Çapar O, Ozkok A. Demographic features of subjects with congenital glaucoma. *Indian J Ophthalmol.* 2014 May;62(5):565–569. doi: 10.4103/0301-4738.126988.
- Ava S, Demirtaş AA, Karahan M, Erdem S, Oral D, Keklikçi U. Genetic analysis of patients with primary congenital glaucoma. *Int Ophthalmol.* 2021 Jul;41(7):2565–2574. doi: 10.1007/s10792-021-01815-z.
- Sanou J, Zouré AA, Bakyono BS, Hien-Meda GA, Djimta M, Ouattara AK, Amegnona LJ, Traore DDA, Ahnoux-Zabsonre A, Simporé J. Epidemiology of glaucoma in Burkina Faso: Determination of the prevalence and circulating glaucomatous phenotypes in Ouagadougou. *J Fr Ophtalmol.* 2022 Nov;45(9):1063–1068. doi: 10.1016/j.jfo.2022.03.006.
- Mdala S, Zungu T, Manda C, Namate C, Fernando E, Twabi HS, Msukwa G, Kayange PC. Profile of primary childhood glaucoma at a child eye health tertiary facility in Malawi. *BMC Ophthalmol.* 2022 Jan 31;22(1):45. doi: 10.1186/s12886-022-02279-0.
- Fieß A, Godfrey F, Schuster AK, Bowman R, Philippin H. Referral patterns of children with glaucoma and their caretakers in Northern Tanzania. *Int J Ophthalmol.* 2020 Mar 18;13(3):452–457. doi: 10.18240/ijo.2020.03.13.
- Carstens N, Goolam S, Hulley M, Brandenburg JT, Ramsay M, Williams SEI. Exome-based mutation screening in South African children with primary congenital glaucoma. *Eye (Lond).* 2023 Feb;37(2):362–368. doi: 10.1038/s41433-022-01941-7.
- Bouhenni RA, Ricker I, Hertle RW. Prevalence and Clinical Characteristics of Childhood Glaucoma at a Tertiary Care Children's Hospital. *J Glaucoma.* 2019 Jul;28(7):655–659. doi: 10.1097/IJG.0000000000001259.
- Hoguet A, Grajewski A, Hodapp E, Chang TC. A retrospective survey of childhood glaucoma prevalence according to Childhood Glaucoma Research Network classification. *Indian J Ophthalmol.* 2016 Feb;64(2):118–123. doi: 10.4103/0301-4738.179716.
- Wiggs JL, Langguth AM, Allen KE. Carrier frequency of CYP1B1 mutations in the United States (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2014 Jul;112:94–102.
- Lim SH, Tran-Viet KN, Yanovitch TL, Freedman SF, Klemm T, Call W, Powell C, Ravichandran A, Metlapally R, Nading EB, Rozen S, Young TL. CYP1B1, MYOC, and LTBP2 mutations in primary congenital glaucoma patients in the United States. *Am J Ophthalmol.* 2013 Mar;155(3):508–517.e5. doi: 10.1016/j.ajo.2012.09.012.
- Boese EA, Alward WLM, Kwon YH, Roos BR, Stone EM, Scheetz TE, Fingert JH. Thrombospondin Mutations and Primary Congenital Glaucoma Patients in a United States Population. *J Glaucoma.* 2023 Jun 16. doi: 10.1097/IJG.0000000000002254.
- Lopes NL, Gracitelli CPB, Rolim-de-Moura C. Childhood Glaucoma Profile in a Brazilian Tertiary Care Center Using Childhood Glaucoma Research Network Classification. *J Glaucoma.* 2021 Feb 1;30(2):129–133. doi: 10.1097/IJG.0000000000001712.
- Rolim H, Cronemberger S, Rangel H, Batista WD, Bastos-Rodrigues L, De Marco L. The Role of Genetic Ancestry in Brazilian Patients With Primary Congenital Glaucoma. *J Glaucoma.* 2016 Jan;25(1):e24–28. doi: 10.1097/IJG.000000000000167.
- Haddad A, Ait Boujmia OK, El Maaloum L, Dehbi H. Meta-analysis of CYP1B1 gene mutations in primary congenital glaucoma patients. *Eur J Ophthalmol.* 2021 Nov;31(6):2796–2807. doi: 10.1177/11206721211016308.
- Coelho REA, Sena DR, Santa Cruz F, Moura BCFS, Han CC, Andrade FN, Lira RPC. CYP1B1 Gene and Phenotypic Correlation in Patients From Northeastern Brazil With Primary Congenital Glaucoma. *J Glaucoma.* 2019 Feb;28(2):161–164. doi: 10.1097/IJG.0000000000001132.
- de Melo MB, Mandal AK, Tavares IM, Ali MH, Kabra M, de Vasconcellos JP, Senthil S, Sallum JM, Kaur I, Betinjane AJ, Moura CR, Paula JS, Costa KA, Sarfarazi M, Paolera MD, Finzi S, Ferraz VE, Costa VP, Belfort R Jr, Chakrabarti S. Genotype-Phenotype Correlations in CYP1B1-Associated Primary Congenital Glaucoma Patients Representing Two Large Cohorts from India and Brazil. *PLoS One.* 2015 May 15;10(5):e0127147. doi: 10.1371/journal.pone.0127147.
- Knight LSW, Ruddle JB, Taranath DA, Goldberg I, Smith JEH, Gole G, Chiang MY, Willett F, D'Mellow G, Breen J, Qassim A, Mullany S, Elder JE, Vincent AL, Staffieri SE, Kearns LS, Mackey DA, Luu S, Siggs OM, Souzeau E, Craig JE. Childhood and Early Onset Glaucoma Classification and Genetic Profile in a Large Australasian

- Disease Registry. Ophthalmology. 2021 Nov;128(11):1549–1560. doi: 10.1016/j.optha.2021.04.016.
35. MacKinnon JR, Giubilo A, Elder JE, Craig JE, Mackey DA. Primary infantile glaucoma in an Australian population. *Clin Exp Ophthalmol*. 2004 Feb;32(1):14–18. doi: 10.1046/j.1442-9071.2004.00750.x.
36. Souzeau E, Dubowsky A, Ruddle JB, Craig JE. Primary congenital glaucoma due to paternal uniparental isodisomy of chromosome 2 and CYP1B1 deletion. *Mol Genet Genomic Med*. 2019 Aug;7(8):e774. doi: 10.1002/mgg3.774.
37. Young TL, Whisenhunt KN, Jin J, LaMartina SM, Martin SM, Souma T, Lim-viphuvadh V, Suri F, Souzeau E, Zhang X, Dan Y, Anagnos E, Carmona S, Jody NM, Stangel N, Higuchi EC, Huang SJ, Siggs OM, Simões MJ, Lawson BM, Martin JS, Elahi E, Narooie-Nejad M, Motlagh BF, Quaggin SE, Potter HD, Silva ED, Craig JE, Egas C, Maroofian R, Maurer-Stroh S, Bradfield YS, Tompson SW. SVEP1 as a Genetic Modifier of TEK-Related Primary Congenital Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020 Oct 1;61(12):6. doi: 10.1167/iov.61.12.6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», кафедра офтальмогенетики Института Высшего и дополнительного образования Оганезова Жанна Григорьевна

кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры офтальмологии им. акад. А.П. Нестерова, доцент кафедры офтальмогенетики Института ВидПО ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

ул. Москворечье, 1, Москва, 115522, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-4437-9070>

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», кафедра офтальмогенетики Института высшего и дополнительного образования Кадышев Виталий Викторович

кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, заведующий кафедрой офтальмогенетики, руководитель научно-клинического центра генетики глазных болезней

ул. Москворечье, 1, Москва, 115522, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-7765-3307>

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Егоров Евгений Алексеевич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии им. акад. А.П. Нестерова

ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-6495-7173>

ABOUT THE AUTHORS

Pirogov Russian National Research Medical University

Institute of Higher and Additional Professional Education Research Center for Medical Genetics

Zhanna G. Oganezova

PhD, Associate Professor of the Ophthalmology department, Associate Professor of Department of ophthalmogenetics

Ostrovityanov str., 1, Moscow, 117437, Russian Federation,
 Moskvorechye str., 1, Moscow, 115522, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-4437-9070>

Institute of Higher and Additional Professional Education Research Center for Medical Genetics

Vitaliy V. Kadyshchev

PhD, senior researcher of the Genetic epidemiology laboratory, head of the Department of ophthalmogenetics, head of the Research Clinical Center of Genetics of Eye Diseases

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

<https://orcid.org/0000-0001-7765-3307>

Pirogov Russian National Research Medical University

Evgeniy A. Egorov

MD, Professor, head of Department of ophthalmology

Ostrovityanov str., 1, Moscow, 117437, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-6495-7173>