

References (Литература)

1. Klyushnikov SA, Aziatskaya GA. Oculomotor disorders in neurological practice. *Nervnye bolezni* 2015; (4): 41–7. Russian (Клюшников С. А., Азиатская Г. А. Глазодвигательные расстройства в практике невролога. *Нервные болезни* 2015; (4): 41–7).
2. Shamshinova AM, Volkov VV. Functional methods in ophthalmology. M.: Meditsina, 1999; 416 p. Russian (Шамшинова А. М., Волков В. В. Функциональные методы исследования в офтальмологии. М.: Медицина, 1999; 416 с.).
3. Khazali M, Pomper J, Smilgin A, et al. A new motor synergy that serves the needs of oculomotor and eye lid systems while keeping the downtime of vision minimal. *eLife* 2016; (5): e16290.
4. McColgan P, Tabrizi S. Huntington's disease: a clinical review. *Eur J Neurol* 2018; 25 (1): 24–34.
5. Illarionovskiy SN, Klyushnikov SA, Seliverstov YuA. Huntington's disease. M.: Atmosfera, 2018; 472 p. Russian (Илларионовский С. Н., Клюшников С. А., Селиверстов Ю. А. Болезнь Гентингтона. М.: Атмосфера, 2018; 472 с.).
6. Seliverstov YuA, Klyushnikov SA, Illarionovskiy SN. Epidemiology of Huntington's disease: the situation in the world and in Russia. *Neurology and neurosurgery. Eastern Europe* 2015; (S): 72–3. Russian (Селиверстов Ю. А., Клюшников С. А., Илларионовский С. Н. Эпидемиология болезни Гентингтона: состояние вопроса в мире и России. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа* 2015; (S): 72–3).
7. Demetriou C, Heraclides A, Salafori C, et al. Epidemiology of Huntington disease in Cyprus: A 20-year retrospective study. *Clin Genet* 2018; (93): 656–64.
8. Fisher E, Hayden M. Multisource ascertainment of Huntington disease in Canada: Prevalence and population at risk. *Mov Disord* 2013; (29): 105–14.
9. Evans S, Douglas I, Rawlins M, et al. Prevalence of adult Huntington's disease in the UK based on diagnoses recorded in general practice records. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; (84): 1156–60.
10. Rüb U, Heinsen H, Brunt E, et al. The human premotor oculomotor brainstem system — can it help to understand oculomotor symptoms in Huntington's disease? *Neuropathol Appl Neurobiol* 2009; (35): 4–15.
11. Hicks SL, Robert MP, Golding CV, et al. Oculomotor deficits indicate the progression of Huntington's disease. *Progress in Brain Research* 2008; (171): 555–8.
12. Gorges M, Pinkhardt EH, Kassubek J. Alterations of eye movement control in neurodegenerative movement disorders. *J Ophthalmol* 2014; (2014): 658243.
13. Almer Z, Klein KS, Marsh L, et al. Ocular motor and sensory function in Parkinson disease. *Ophthalmology* 2012; 119 (1): 178–82.
14. Henderson T, Georgiou-Karistianis N, White O, et al. Inhibitory control during smooth pursuit in Parkinson's disease and Huntington's disease. *Mov Disord* 2011; 26 (10): 1893–99.
15. Becker W, Jurgens R, Kassubek J, et al. Eye-head coordination in moderately affected Huntington's disease patients: do head movements facilitate gaze shifts? *Experimental Brain Research* 2009; 192 (1): 97–112.
16. Fielding J, Georgiou-Karistianis N, Bradshaw J, et al. Impaired modulation of the vestibulo-ocular reflex in Huntington's disease. *Mov Disord* 2004; 19 (1): 68–75.
17. Turner TH, Goldstein J, Hamilton JM, et al. Behavioral measures of saccade latency and inhibition in manifest and premanifest Huntington's disease. *Journal of Motor Behavior* 2011; 43 (4): 295–302.
18. Fielding J, Georgiou-Karistianis N, White O. The role of the basal ganglia in the control of automatic visuospatial attention. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2006; 12 (5): 657–67.
19. Blekher T, Johnson SA, Marshall J, et al. Saccades in presymptomatic and early stages of Huntington disease. *Neurology* 2006; 67 (3): 394–9.
20. Patel SS, Jankovic J, Hood AJ, et al. Reflexive and volitional saccades: biomarkers of Huntington disease severity and progression. *Journal of the Neurological Sciences* 2012; 313 (1-2): 35–41.
21. Say MJ, Jones R, Scahill RI, et al. Visuomotor integration deficits precede clinical onset in Huntington's disease. *Neuropsychologia* 2011; 49 (2): 264–70.
22. Blekher T, Yee R, Kirkwood S, et al. Oculomotor control in asymptomatic and recently diagnosed individuals with the genetic marker for Huntington's disease. *Vision Res* 2004; (44): 2729–36.
23. Hicks SL, Robert MP, Golding CV, et al. Oculomotor deficits indicate the progression of Huntington's disease. *Progress in Brain Research* 2008; (171): 555–8.
24. Antoniadou C, Altham P, Mason S, et al. Saccadometry: a new tool for evaluating presymptomatic Huntington patients. *Neuroreport* 2007; (18): 1133–6.
25. Huntington Study Group. Unified Huntington's disease rating scale: reliability and consistency. *Mov Disord* 1996; (11): 136–42.
26. Scheiman M, Galloway M, Frantz K, et al. Nearpoint of convergence: test procedure, target selection, and normative data. *Optom Vis Sci* 2003; 80 (3): 214–25.
27. Shippman S, Infantino J, Cimbol D, et al. Convergence insufficiency with normal parameters. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1983; (20): 158–161.
28. Winder JY, Roos RAC. Premanifest Huntington's disease: examination of oculomotor abnormalities in clinical practice. *PLoS ONE* 2018; 13 (3): e0193866.
29. Leigh R, Newman S, Folstein S, et al. Abnormal ocular motor control in Huntington's disease. *Neurology* 1983; 33 (10): 1268–8.
30. Svetozarskiy SN, Kopishinskaya SV, Gustov AV, et al. Ophthalmic manifestations of Huntington's disease. *Vestnik oftalmologii* 2015; 131 (5): 82–6. Russian. (Светозарский С. Н., Копишинская С. В., Густов А. В. и др. Офтальмологические проявления болезни Гентингтона. *Вестник офтальмологии* 2015; 131 (5): 82–6).

УДК 617.735–007.23

Клинический случай

ПАЛОЧКОВО-КОЛБОЧКОВАЯ ДИСТРОФИЯ С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ *GUCY2D* (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

И. В. Зольникова — ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С. В. Кравкова, доктор медицинских наук; **В. В. Кадышев** — ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», старший научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, кандидат медицинских наук; **Р. А. Зинченко** — ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», заместитель директора по научно-клинической работе, профессор, доктор медицинских наук; **И. В. Егорова** — ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, заведующая отделением электрофизиологической и психофизиологической диагностики заболеваний зрительной системы, кандидат медицинских наук.

ROD-CONE DYSTROPHY WITH MUTATION IN *GUCY2D* GENE (CLINICAL CASE)

I. V. Zolnikova — Helmholtz Moscow research institute of eye diseases, senior research associate of department of clinical electrophysiology of vision n.a. S. V. Kravkov, DSc; **V. V. Kadyshov** — Research Centre for Medical Genetics, senior research associate of laboratory of genetic epidemiology, PhD; **R. A. Zinchenko** — Research Centre for Medical Genetics, deputy director of research and clinical work, professor, DSc; **I. V. Egorova** — Helmholtz Moscow research institute of eye diseases the department of electrophysiological and psychophysical diagnostics of the diseases of visual system, head of the department, PhD.

Дата поступления — 15.11.2018 г.

Дата принятия в печать — 06.12.2018 г.

Зольникова И.В., Кадышев В.В., Зинченко Р.А., Егорова И.В. Палочково-колбочковая дистрофия с мутацией в гене *GUCY2D* (клинический случай). Саратовский научно-медицинский журнал 2018; 14 (4): 928–931.

Приводится клинический случай палочково-колбочковой дистрофии (беспигментной формы пигментного ретинита) при мутации в гене *GUCY2D*. Мутации в гене *GUCY2D* являются частой причиной amaurosis Lebera (LCA1, OMIM 204000), обнаружены при центральной ареолярной хориоидальной дистрофии 1 (CACD1, OMIM 215500); мутации в гетерозиготном, компаунд-гетерозиготном и гомозиготном состоянии описаны при колбочковой дистрофии CORD6 (OMIM 601777), однако при палочково-колбочковой дистрофии не описаны. У пациента с жалобами на нарушение зрения в темноте установлено снижение остроты зрения с максимальной коррекцией до 0,7 на правом и 0,9 на левом глазу. По данным максимальной электроретинографии (ЭРГ) выявлено снижение функции периферической сетчатки. Высокочастотная ритмическая ЭРГ с частотой стимуляции 30 Гц и макулярная ЭРГ были в пределах нормы. У пациента выявлен не описанный ранее как патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 11 гена *GUCY2D* (chr17:7916486G>A), приводящий к образованию миссенс-мутации (p.Gly727Ser, NM_000180.3) в гетерозиготном состоянии. Таким образом, впервые выявлены генотипо-фенотипические ассоциации палочково-колбочковой дегенерации с ранее неизвестными патологическими последовательностями в гене *GUCY2D*.

Ключевые слова: палочково-колбочковая дистрофия, электроретинография, ассоциация генотипа и фенотипа, *GUCY2D*

Zolnikova IV, Kadyshev VV, Zinchenko RA, Egorova IV. Rod-cone dystrophy with mutation in *GUCY2D* gene (clinical case). *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2018; 14 (4): 928–931.

The clinical case of rod-cone dystrophy (retinitis pigmentosa sine pigmento) in a patient with mutation in *GUCY2D* gene is described. Mutations in *GUCY2D* gene are the common cause of Leber Congenital Amaurosis (LCA1, OMIM 204000), central areolar choroidal dystrophy (CACD1 OMIM 215500), mutations in heterozygous, compound heterozygous and homozygous state are described in cone dystrophy CORD6 (OMIM 601777), but have not been described in rod-cone dystrophy. In patient who complained of nyctalopia decrease of the best corrected visual acuity to 0.7 OD and 0.9 OS was revealed. Maximal electroretinogram was subnormal, which indicated decrease in the function of peripheral retina. 30 Hz flicker and macular ERG were within normal range. Not described previously as pathogenic variant of nucleotide sequence in exon 11 of *GUCY2D* gene (chr17:7916486G>A), causing missense mutation (p. Gly727Ser, NM_000180.3) in heterozygous state in patient was revealed. Thus we are first to describe genotype-phenotype associations of rod-cone degeneration with mentioned above pathological in *GUCY2D* gene.

Key words: rod-cone dystrophy, electroretinogram, genotype-phenotype relationship, *GUCY2D*.

В ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России обратился пациент К. 1983 г.р. с жалобами на никталопию. При осмотре острота зрения с максимальной коррекцией составила OD 0,7 с sph - 2,75D cyl - 0,5D ax 180° и OS 0,9 с sph - 2,75D cyl - 0,5D ax 180°. Передний отрезок спокойный. На глазном дне выявлена восковидная бледность диска зрительного нерва (ДЗН) и сужение ретинальных артерий, на периферии сетчатки отсутствовала пигментация в виде «костных телец».

Электроретинографические исследования проводились на электроретинографе фирмы МБН (Россия). На правом глазу амплитуда а-волны составила 36,7 мкВ, латентность а-волны 32,5 мс, амплитуда б-волны 166 мкВ, латентность б-волны 63,7 мс. На левом глазу амплитуда а-волны составила 50,5 мкВ, латентность а-волны 29,5 мс, амплитуда б-волны 192 мкВ, латентность б-волны 60 мс. Следователь-

но, максимальная ганцфельд ЭРГ на обоих глазах была субнормальна (норма амплитуды б-волны составляет 250–450 мкВ), что свидетельствовало о снижении функции наружных и средних слоев периферической сетчатки (рис. 1).

Амплитуда высокочастотной ритмической ЭРГ на 30 Гц была в норме и составила 20,7 мкВ на правом и 24,2 мкВ на левом глазу (при норме 20–50 мкВ), что свидетельствовало о сохранении функции колбочковой системы сетчатки. Электроретинографические кривые представлены на рис. 2.

Макулярная ЭРГ (МЭРГ) на красный стимул оставалась в пределах нормы, что свидетельствовало о нормальной функции наружных и средних слоев сетчатки в фовеа. На правом глазу амплитуда а-волны МЭРГ составила 5,1 мкВ, латентность а-волны 25 мс, амплитуда б-волны 19,8 мкВ, латентность б-волны 52,9 мс. На левом глазу амплитуда а-волны соста-

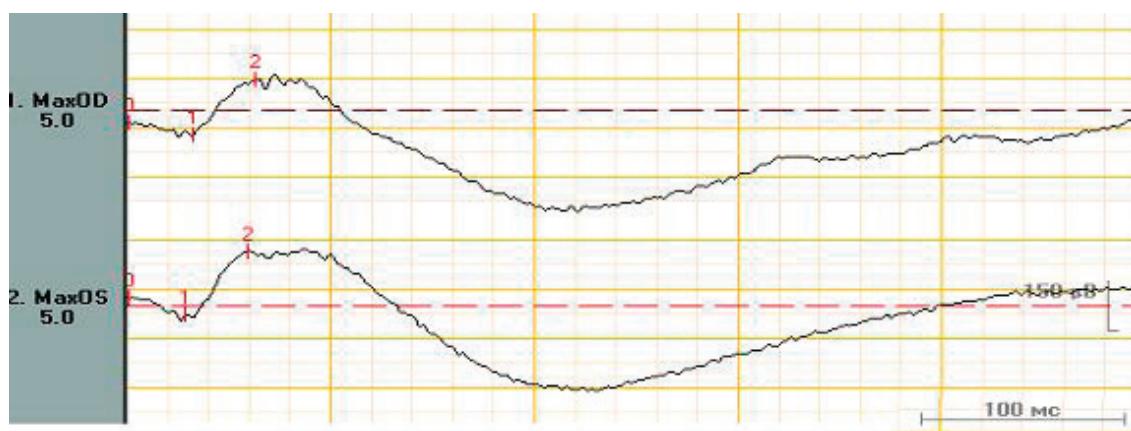


Рис. 1. Максимальная ЭРГ правого и левого глаз

Ответственный автор — Зольникова Инна Владимировна
Тел.: +7 (903) 2287977
E-mail: innzolnikova@hotmail.com

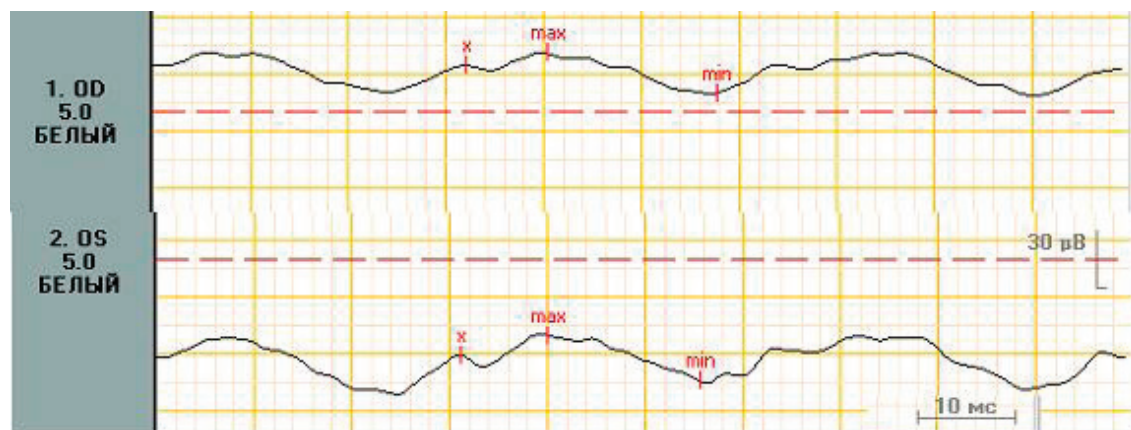


Рис. 2. Высокочастотная ритмическая ЭРГ на стимул с частотой 30 Гц правого и левого глаз

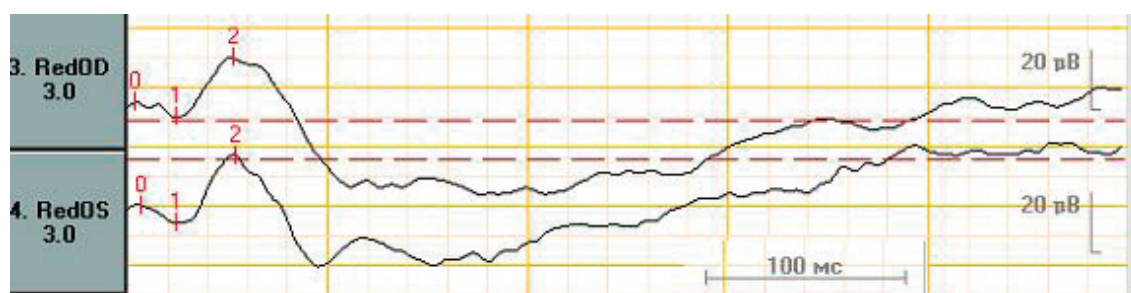


Рис. 3. Макулярная хроматическая ЭРГ на красный стимул правого и левого глаз

вила 5,98 мкВ, латентность а-волны 25 мс, амплитуда b-волны 22,5 мкВ, латентность b-волны 54,5 мкВ (рис. 3).

Таким образом, данные электрофизиологических исследований указывали на вовлечение периферической сетчатки. У пациента на основании клинических и электрофизиологических данных диагностирована палочково-колбочковая дистрофия. Для установления клинко-генетической формы пигментного ретинита пациент направлен в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», где ему было назначено проведение молекулярно-генетических исследований.

При использовании метода секвенирования следующего поколения (NGS) выявлен не описанный ранее как патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 11 гена *GUCY2D* (chr17:7916486G>A), приводящий к образованию миссенс-мутации (p.Gly727Ser, NM_000180.3) в гетерозиготном состоянии. Частота выявленного варианта нуклеотидной последовательности в контрольной выборке The Genome Aggregation Database (gnomAD) составляет 0,04%. Алгоритмы предсказания патогенности SIFT, Provean, PolyPhen², Mutation Taster оценивают выявленный вариант нуклеотидной последовательности как патогенный.

Палочково-колбочковая дегенерация представляет собой беспигментную форму пигментного ретинита [1–2]. *GUCY2D* (OMIM 600179) — мембранная гуанилатциклаза 2D (guanylate cyclase 2d, membrane), ген которой локализован на 17p13.1 [3]. Колбочково-палочковая дистрофия 6 (CORD6, OMIM 601777) с аутосомно-рецессивным (AR) и аутосомно-доминантным типом наследования была описана Kelsell et al. [3]. Чаще всего гомозиготные мутации в гене

GUCY2D вызывают врожденный амавроз Лебера 1-го типа (Leber congenital amaurosis-1, LCA1; OMIM 204000) [4]. В базе данных OMIM описаны и другие заболевания, вызванные мутацией в гене *GUCY2D*. Например, центральная ареолярная хороидальная дистрофия 1 (CACD1, OMIM 215500) с AP типом наследования описана в семье, где была обнаружена миссенс-мутация в гене *GUCY2D* [5]. На сегодняшний день мутации в гене *GUCY2D*, в частности при амаврозе Лебера, ассоциированном с этим геном, подлежат генной терапии, эффективность и безопасность которой еще оценивается в клинических испытаниях [6, 7].

Таким образом, впервые в российской популяции описаны генофенотипические ассоциации клинической картины палочково-колбочковой дегенерации (беспигментной формы пигментного ретинита) с ранее неизвестными патологическими последовательностями в гене *GUCY2D* (p.Gly727Ser, NM_000180.3).

Конфликт интересов. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 17-04-00288.

Авторский вклад: написание статьи — И. В. Зольникова, В. В. Кадышев, И. В. Егорова; утверждение рукописи для публикации — И. В. Зольникова, В. В. Кадышев, Р. А. Зинченко.

References (Литература)

1. Retinitis pigmentosa or tapetoretinal abiotrophy. In: Shamshinova AM. Hereditary and congenital diseases of the retina and optic nerve. M.: Medicine; 2011; p. 134–51. Russian (Пигментный ретинит или тапеторетинальная абиотрофия. В кн: Шамшинова А.М. Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва. М.: Медицина, 2001; с. 134–51).

2. Shamshinova AM, Zolnikova IV. Molecular basis of hereditary retinal degeneration. *Medical genetics* 2004; (4): 160–9. Russian (Шамшинова А. М., Зольникова И. В. Молекулярные основы наследственных дегенераций сетчатки. *Медицинская генетика* 2004; (4): 160–9).

3. Kelsell RE, Evans K, Gregory CY, et al. Localisation of a gene for dominant cone-rod dystrophy (CORD6) to chromosome 17p. *Hum Molec Genet* 1997; (6): 597–600.

4. Boye SE. A Mini-review: Animal Models of GUCY2D Leber Congenital Amaurosis (LCA1). *Adv Exp Med Biol* 2016; (854): 253–8.

5. Hughes AE, Meng W, Lotery AJ, et al. A novel GUCY2D mutation, V933A, causes central areolar choroidal dystrophy. *IOVS* 2012; (53): 4748–53.

6. Jacobson SG, Cideciyan AV, Sumaroka A, et al. Defining Outcomes for Clinical Trials of Leber Congenital Amaurosis Caused by GUCY2D Mutations. *Am J Ophthalmol* 2017; (177): 44–57.

7. McCullough KT, Boye SL, Fajardo D, et al. Somatic gene editing of GUCY2D by AAV-CRISPR/Cas9 alters retinal structure and function in mouse and macaque. *Hum Gene Ther* 2018 Oct 25.

УДК 611.133.32:618.29

Оригинальная статья

ХАРАКТЕРИСТИКА ГИАЛОИДНОЙ АРТЕРИИ ПЛОДОВ В ПРОМЕЖУТОЧНОМ ПЛОДНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА ЧЕЛОВЕКА

С. И. Найденова — ФГБОУ ВО «Оренбургский ГМУ» Минздрава России, ассистент кафедры анатомии человека; **Е. Д. Луцай** — ФГБОУ ВО «Оренбургский ГМУ» Минздрава России, профессор кафедры анатомии человека, доктор медицинских наук; **И. В. Астафьев** — ФГБОУ ВО «Оренбургский ГМУ» Минздрава России, доцент кафедры офтальмологии, кандидат медицинских наук.

CHARACTERISTICS OF THE FETAL HYALOID ARTERY IN THE INTERMEDIATE FETAL PERIOD OF HUMAN ONTOGENESIS

S. I. Naidenova — Orenburg State Medical University, Assistant of Department of Human Anatomy; **E. D. Lutzai** — Orenburg State Medical University, Professor of Department of Human Anatomy, DSc; **I. V. Astafyev** — Orenburg State Medical University, Assistant Professor of Department of Ophthalmology, PhD.

Дата поступления — 15.11.2018 г.

Дата принятия в печать — 06.12.2018 г.

Найденова С. И., Луцай Е. Д., Астафьев И. В. Характеристика гиалоидной артерии плодов в промежуточном плодном периоде онтогенеза человека. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2018; 14 (4): 931–933.

Нарушение процессов обратного развития гиалоидной артерии приводит к помутнению прозрачных сред глазного яблока и формированию врожденной катаракты. *Цель:* выявление билатеральных, возрастных, половых различий длины гиалоидной артерии плодов в промежуточном плодном периоде пренатального онтогенеза человека методом ультразвуковой прижизненной визуализации. *Материал и методы.* Объект исследования: 100 глазных яблок плодов в возрасте 16–27 недель пренатального онтогенеза. Исследование выполнено на аппарате Samsung HS 70 (A) датчиком микроконвексным 5–9 МГц. Все объекты разделены на возрастные группы (первая группа: 16–19 недель, вторая группа: 20–23 недели и третья группа: 24–27 недель). Из них 50% плодов мужского пола, 50% плодов женского пола. *Результаты.* Длина гиалоидной артерии у плодов в промежуточном плодном периоде пренатального онтогенеза составляет: в первой группе 4,4±0,9 мм, во второй 5,4±0,6 мм, в третьей 8,5±0,8 мм. Билатеральные различия не обнаружены. Выявлены различия темпов роста у плодов мужского и женского пола. *Выводы.* Длина гиалоидной артерии может быть изучена методом прижизненной визуализации. Гиалоидная артерия не имеет выраженных билатеральных и половых различий. Выявлены отличия темпов роста гиалоидной артерии у плодов разного пола, которые заключались в равномерном росте ее длины у плодов женского пола и гетерохронном росте у плодов мужского пола.

Ключевые слова: гиалоидная артерия, пренатальный онтогенез, половые различия, билатеральные различия, возрастные различия, темп роста.

Naidenova SI, Lutzai ED, Astafyev IV. Characteristics of the fetal hyaloid artery in the intermediate fetal period of human ontogenesis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2018; 14 (4): 931–933.

Abnormality of hyaloid artery reverse development leads to opacity of eyeball transparent media and formation of congenital cataracts. *Purpose* of the study was to identify individual, age, sex differences and the growth rate of the hyaloid artery of fetuses artery in the intermediate fetal period prenatal ontogenesis with the help of intravital ultrasound imaging method. *Material and Methods.* The object of the study were 100 fetus eyeballs at the age of 16–27 weeks of prenatal ontogenesis. The study was performed on Samsung HS 70 (A) by a microconvex sensor 5–9 MHz. All objects were divided into age groups (the first group: 16–19 weeks, the second group: 20–23 weeks and the third group: 24–27 weeks). Of these, 50% are male, 50% are female. *Results.* The length of the hyaloid artery in the fetuses in the intermediate fetal period of prenatal ontogenesis was studied by ultrasound in vivo imaging. It averaged in the first group 4.4±0.9 mm, the second is 5.4±0.6 mm, the third 8.5±0.8 mm. Bilateral differences were not detected. Differences in growth rates of male and female fetuses are revealed. *Conclusion.* The length of the hyaloid artery can be studied by in vivo imaging. The hyaloid artery has no pronounced bilateral and sexual differences. Differences in growth hyaloid artery in fetuses of different sex, which was a uniform increase in its length in female fetuses and heterochronic growth of the fetuses is male.

Key words: hyaloid artery, prenatal ontogenesis, sex differences, bilateral differences, age differences, growth rate.

Введение. Гиалоидная артерия начинает свой рост на 4-й неделе пренатального онтогенеза из ме-

зодермальной ткани около глазного бокала [1–3]. С 12-й недели стартует процесс ее обратного развития. К 7-му месяцу полностью прекращается кровоток в гиалоидной артерии, и к моменту рождения она должна полностью редуцироваться. Актуальность изучения макромикрoанатомии и топографии гиало-

Ответственный автор — Найденова Светлана Игоревна
Тел.: +7 (987) 8477618
E-mail: svetaogma@rambler.ru