



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-47-56>

CRB1-ассоциированные ретинопатии: клинические характеристики и молекулярно-генетические особенности в российской популяции

И.В. Зольникова^{1,2}✉, С.В. Милаш¹, О.А. Щагина², И.В. Егорова¹, Н.В. Пак¹, Н.А. Уракова¹, Е.А. Еремеева¹, Н.Ф. Фатуллоева¹, Е.Н. Егорова¹, С.И. Толстик¹, М.С. Иванова¹, З.Р. Хатагова¹, Д.С. Беляев¹

¹ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115522, Россия

Цель работы — выявить спектр фенотипов и генотипов в гене CRB1 в когорте российских пациентов. **Материал и методы.** Проведено проспективное когортное исследование группы из 7 пациентов в возрасте от 5 до 38 лет из 6 семей с патогенными вариантами в гене CRB1. Клиническое обследование включало определение максимально корригируемой остроты зрения, рефракции, поля зрения по Гольдману, биомикроскопию с помощью щелевой лампы, фотографию глазного дна, аутофлюоресценцию глазного дна и оптическую когерентную томографию. У всех пациентов проводили электрофизиологическое, а также молекулярно-генетическое исследование (секвенирование последнего поколения — панель «Наследственные заболевания сетчатки»). **Результаты.** Выявлено 7 различных фенотипов CRB1-ассоциированных ретинопатий. У всех пациентов обнаружены компаунд-гетерозиготные патогенные варианты в гене CRB1. Из 11 обнаруженных патогенных вариантов только три: (c.2843G>A, p.Cys948Tyr), (c.2536G>A(p.Gly846Arg21) и (c.2308G>A, p.Gly770Ser) — описаны в других популяциях. Впервые выявленные патогенные варианты в гене CRB1 включали 8 новых, ранее не описанных: 3 миссенс-замены: c.1042T>C (p.Cys348Arg), c.2480G>T (p.Gly827Val), c.29T>C (p.Leu10Pro) — и 5 нонсенс-мутаций: c.1492delA(p.Ser498Valfs*4), c.2238delT(p.Gln747Asnfs*7), c.624T>G (p.Tyr208*), c.222C>A (p.Cys74*), c.1660del (p.Val554Cysfs*19), что указывает на особенности российской популяции. Миссенс-мутации c.2480G>T (Gly827Glu) и c.2536G>A (p.Gly846Arg), (c.2308G>A, p.Gly770Ser), а также нонсенс-мутация c.2238delT (p.Gln747Asnfs*7) выявлены в «горячем» 7-м экзоне гена CRB1, в котором нами также выявлено больше всего мутаций. Патогенный вариант c.222C>A p.Cys74* встречался у 3 из 7 пациентов, 2 из них сибсы. **Заключение.** Когорта российских пациентов с CRB1-ассоциированной ретинопатией продемонстрировала широкий спектр фенотипов дистрофий сетчатки, включающий ВАЛ 8-го типа с гипоплазией фовеа без кистозного макулярного отека (КМО) и с КМО, дистрофию сетчатки с ранним началом, ранний пигментный ретинит (ПР) 12-го типа с друзьями диска зрительного нерва и без, ПР 12-го типа с костными тельцами и атрофией наружных слоев паравесicularной сетчатки, коатсоподобную экссудативную васкулопатию с КМО, ПР с сохранением параартериолярного пигментного эпителия сетчатки (PPRPE). Выявлены новые молекулярно-генетические характеристики у российских пациентов с CRB1-ассоциированными наследственными дистрофиями сетчатки.

Ключевые слова: CRB1; врожденный амавроз Лебера; тяжелая дистрофия сетчатки с ранним началом; пигментный ретинит; наследственная дистрофия сетчатки; коатсоподобная васкулопатия; электроретинография; аутофлюоресценция глазного дна; оптическая когерентная томография; генная терапия; фенотип; генотип

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Зольникова И.В., Милаш С.В., Щагина О.А., Егорова И.В., Пак Н.В., Уракова Н.А., Еремеева Е.А., Фатуллоева Н.Ф., Егорова Е.Н., Толстик С.И., Иванова М.С., Хатагова З.Р., Беляев Д.С. CRB1-ассоциированные ретинопатии: клинические характеристики и молекулярно-генетические особенности в российской популяции. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (4): 47-56. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-47-56>

CRB1-associated retinopathy: clinical characteristics and molecular genetic features in the Russian population

Inna V. Zolnikova^{1,2}✉, Sergey V. Milash¹, Olga A. Shagina², Irina V. Egorova¹, Natalia V. Pak¹, Natalia A. Urakova¹, Ekaterina A. Eremeeva¹, Nargis F. Fatulloeva¹, Elena N. Egorova¹, Svetlana I. Tolstik¹, Margarita S. Ivanova¹, Zalina R. Khatagova¹, Dmitry S. Belyaev¹

¹Helmholtz National Medical Research Center, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

²Research Center for Medical Genetics, 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia

innzolnikova@hotmail.com

Purpose: to reveal the phenotype and genotype spectrum in cohort of patients with CRB1-associated retinal degeneration from Russian pathogenic variants. **Materials and methods.** A prospective cohort study was conducted on 7 patients aged 5 to 38 years from 6 families with CRB1 gene mutations. Clinical examination included best-corrected visual acuity, refraction, Goldmann visual field, slit-lamp biomicroscopy, fundus photography, fundus autofluorescence, and optical coherence tomography. All patients underwent electrophysiological and molecular genetic testing (last-generation sequencing — “Hereditary Retinal Diseases” panel). **Results.** We revealed 7 different phenotypes of CRB1-associated retinopathies. In all patients compound — heterozygous pathogenic variants in CRB1 genes were found. Among 11 pathogenic variants only three: c.2843G>A, (p.Cys948Tyr), c.2536G>A(p.Gly846Arg21) and c.2308G>A, (p.Gly770Ser) were described on other populations. Pathological sequences in CRB1 gene included 8 previously not described (3 missense: c.1042T>C (p.Cys348Arg), c.2480G>T (p.Gly827Val), c.297>C (p.Leu10Pro) u 5 nonsense: c.1492delA (p.Ser498Valfs*4), c.2238delT (p.Gln747Asnfs*7), c.624T>G (p.Tyr208*), c.222C>A (p.Cys74*), c.1660del (p.Val554Cysfs*19), which points out the features of Russian population. Missense mutations: c.2308G>A (p.Gly770Ser), c.2480G>T (Gly827Glu) and c.2536G>A (p.Gly846Arg), as well as nonsense mutation c.2238delT (p.Gln747Asnfs*7) are located in “hot” 7 exon of CRB1 gene, in which we also found the biggest number of pathogenic variants. Mutation c.222C>A (p.Cys74*) was found in 3 of 7 patients, 2 of whom were siblings. **Conclusions.** Cohort of Russian patients with CRB1-associated retinopathy demonstrated wide-spectrum phenotypes of inherited retinal dystrophies, including Leber congenital amaurosis type 8, early onset retinal dystrophy, early onset retinitis pigmentosa (RP) type 12 with or without optic nerve drusen, RP of 12 type with bone spicules and atrophy of the outer layers of parafoveal retina, Coats’ like exudative vasculopathy with cystoid macula oedema, RP with paraarteriolar preservation of retinal pigment epithelium (PPRPE). New molecular genetic characteristics in patients from the Russian population with CRB1-associated inherited retinal dystrophies were revealed.

Keywords: CRB1; Leber congenital amaurosis; early onset severe retinal dystrophy; retinitis pigmentosa; inherited retinal dystrophy; Coats-like vasculopathy; electroretinography; fundus autofluorescence; optical coherent tomography; gene therapy; phenotype; genotype

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Zolnikova I.V., Milash S.V., Shagina O.A., Egorova I.V., Pak N.V., Urakova N.A., Eremeeva E.A., Fatulloeva N.F., Egorova E.N., Tolstik S.I., Ivanova M.S., Khatagova Z.R., Belyaev D.S. CRB1-associated retinopathy: clinical characteristics and molecular genetic features in the Russian population. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (4): 47-56 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-47-56>

Широкий спектр наследственных дистрофий сетчатки (НДС) включает врожденный амавроз Лебера (ВАЛ), тяжелую дистрофию сетчатки с ранним началом (EOSRD — early onset severe retinal dystrophy), пигментный ретинит (ПР) и колбочково-палочковую дистрофию (КПД) [1]. Все перечисленные НДС, а также макулопатия могут быть вызваны вариантами патологических последовательностей гена компонента 1 комплекса полярности клеток crumbs (CRB1) [2–9].

CRB1 (MIM# 604210) является человеческим гомологом гена *Drosophila melanogaster*, кодирующего Crumbs — белок (rb), который экспрессируется только в сетчатке и головном мозге человека [7]. CRB1 представляет собой сложный большой ген, картированный на хромосоме 1q31.3, состоит из 12 экзонов и демонстрирует альтернативный сплайсинг на 3'-конце с образованием двух белков из 1376 и 1406 аминокислот. Оба белка содержат 19 доменов, подобных эпидермальному фактору роста, три глобулярных (AG) домена, подобных ламинину A, и последовательность сигнального

пептида. Кроме того, более длинная изоформа содержит трансмембранный и короткий (35 аминокислот) цитоплазматический домены [7–11]. Цитоплазматический домен включает консервативные мотивы связывания FERM и PDZ, посредством которых CRB1 участвует в формировании адгезионного соединения и связывается с актиновым цитоскелетом [9].

Белок CRB1 в сетчатке млекопитающих локализуется на наружной пограничной мембране, в субапикальной области, над адгезивным контактом, где образуется сайт адгезии, в котором фоторецепторы соединяются друг с другом и с глиальными клетками Мюллера [12]. Хотя функция CRB1 в сетчатке человека полностью не выяснена, предполагается, что он играет ключевую роль в клеточной полярности, межклеточной адгезии, морфогенезе фоторецепторов и созревании сетчатки [12, 13]. Роль CRB1 в развитии сетчатки подтверждается патологическим утолщением и нарушением ламинации внутренних слоев сетчатки, которая описана

в большинстве случаев *CRB1*-ассоциированных НДС, что напоминает незрелую сетчатку [14, 15].

В гене *CRB1* описано более 300 различных мутаций, приводящих к дистрофии сетчатки с различными фенотипами [2–4, 16–19].

Данные о фенотипах и спектре патогенных вариантов в гене *CRB1* в российской популяции отсутствуют.

ЦЕЛЬ работы — выявить спектр фенотипов и генотипов в гене *CRB1* в когорте российских пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами проведено проспективное когортное исследование группы из 7 пациентов в возрасте от 5 до 38 лет с мутациями в гене *CRB1*. Подробное клиническое обследование пациентов включало определение максимальной корректируемой остроты зрения (МКОЗ), рефракции, поля зрения по Гольдману, биомикроскопию с помощью щелевой лампы, фотографию глазного дна, аутофлюоресценцию глазного дна и оптическую когерентную томографию (ОКТ). Всем пациентам проводилось электрофизиологическое исследование (электроретинограмма, ЭРГ) в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца, а также молекулярно-генетическое исследование в МГНЦ (секвенирование последнего поколения — панель «Наследственные заболевания сетчатки»). Клиническую значимость (патогенность) выявленных вариантов оценивали на основании российских рекомендаций для интерпретации данных. Патогенными считались

не описанные ранее варианты по предсказаниям программ-предикторов и критериям ACMG, если вариант оценивался как патогенный или вероятно патогенный.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании жалоб, данных анамнеза, клинической картины и результатов клинико-инструментальной диагностики (электрофизиологических исследований, ОКТ, аутофлюоресценции глазного дна, периметрии) в нашей когорте выявлено 7 разных фенотипов *CRB1*-ассоциированных ретинопатий. Фенотип (данные клинических, клинико-инструментальных исследований) и генотип представлены в таблице.

У всех пациентов выявлены компаунд-гетерозиготные патологические последовательности в гене *CRB1*. В нашем пилотном когортном исследовании 7 пациентов из 6 семей из 11 обнаруженных патогенных вариантов только три: (c.2843G>A, p.Cys948Tyr), c.2536G>A(p.Gly846Arg21) и c.2308G>A, p.(Gly770Ser) — были описаны в других популяциях. Мутации в гене *CRB1* включали 8 новых патогенных вариантов (3 миссенс и 5 нонсенс) (см. таблицу).

Миссенс-мутации c.2480G>T (Gly827Glu), c.2536G>A (p.Gly846Arg), c.2308G>A, (p.Gly770Ser), а также нонсенс-мутация c.2238delT (p.Gln747Asnfs*7) выявлены в 7-м, «горячем» экзоне гена *CRB1*. Экзон 7 кодирует второй AG-подобный домен ламинаина, являющийся особенно важным для функционирования белка *CRB1*. Эти патогенные ва-

Таблица. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика когорты с *CRB1*-ассоциированной ретинопатией
Table. Clinical and molecular genetic characteristics of the cohort with *CRB1*-associated retinopathy

№ п/п	Пол Sex	Воз- раст, лет Age, yrs	Фенотип Phenotype	Рефрак- ция Refrac- tion		ОКТ OCT	МКОЗ BCVA		ЭРГ ERG	Аллель 1 Allele 1			Аллель 2 Allele 2		
				OD	OS		OD	OS		Эк- зон Exon	Замена нуклеотида Nucleotide substitution	Изменения в белке Protein changes	Эк- зон Exon	Замена нуклеотида Nucleotide substitution	Изменения в белке Protein changes
1	♀	5	ВАЛ 8 LCA 8	Hm Ast	Hm Ast	Утолщение сетчатки и нарушение ламинации Retinal thickening and abnormal lamination	0,1	0,1	Нереги- стрируе- мая Non- recordable	5	c.1042T>C	p.Cys348Arg	6	c.1492delA	p.Ser498Valfs*4
2	♂	8	EORD	Hm	Hm	Утолщение сетчатки и нарушение ламинации Retinal thickening and abnormal lamination	0,05	0,05	Нереги- стрируе- мая Non- recordable	7	c.2238delT	p.Gln747Asnfs*7	9	c.2843G>A	p.Cys948Tyr1
3	♂	15	ПР 12 с астроци- тарной гамартомой ДЗН + PPRPE RP12 with astrocytic hamartoma of the optic nerve head +PPRPE	Hm Ast	Hm Ast	Утолщение внутренних слоев сетчатки, атрофия наружных слоев сетчатки от периферии к центру Thickening of the inner layers of the retina, atrophy of the outer layers of the retina from the periphery to the center	0,06	0,5	Микро- ЭРГ Micro- ERG	2	c.624T>G	p.Tyr208*	7	c.2480G>T	p.Gly827Val

№ п/п	Пол Sex	Воз- раст, лет Age, yrs	Фенотип Phenotype	Рефрак- ция Refrac- tion	ОКТ OCT	МКОЗ BCVA		ЭРГ ERG	Аллель 1 Allele 1			Аллель 2 Allele 2			
						OD	OS		Эк- зон Exon	Замена нуклеотида Nucleotide substitution	Изменения в белке Protein changes	Эк- зон Exon	Замена нуклеотида Nucleotide substitution	Изменения в белке Protein changes	
4	♀	23	ПР 12 с друзьями ДЗН RP12 with optic disc drusen	Hm	Hm	Атрофия НЯС, НПМ, EZ от периферии к центру Atrophy of the ONL, ELM, EZ from the periphery to the center	0,01	0,01	Микро- ЭРГ Micro- ERG	2	c.222C>A	p.Cys74*	7	c.2536G>A	p.Gly846Arg2
5	♂	40	ПР 12 RP 12	M Ast	M Ast	Атрофия НЯС, НПМ, EZ от периферии к центру Atrophy of the ONL, ELM, EZ from the periphery to the center	0,9	0,9	Субнор- мальная Subnormal	1	c.29T>C	p.Leu10Pro	2	c.222C>A	p.Cys74*
6	♀	38	Коатсо- подобная васкуло- патия Coat's like vasculopathy	Em	Em	КМО с сохранной структурой наружных слоев сетчатки CME with preserved structure of the outer layers of the retina	0,3	1,0	Субнор- мальная Subnormal	1	c.29T>C	p.Leu10Pro	2	c.222C>A	p.Cys74*
7	♂	12	ВАЛ 8 LCA 8	Hm	Hm	КМО, Утолщение сетчатки и нарушение ламинации CME. Retinal thickening and abnormal lamination	0,1	0,05	Нереги- стрируе- мая Non- recordable	7	c.2308G>A	p.(Gly770Ser)	6	c.1660del	p.(Val554) Cysfs*19)

Примечание. ВАЛ — врожденный амавроз Лебера, EORD — early onset retinal dystrophy, ПР — пигментный ретинит, ДЗН — диск зрительного нерва, Em — эмметропия, Hm — гиперметропия, HmAst — гиперметропический астигматизм, M — миопия, MAst — миопический астигматизм, НЯС — наружный ядерный слой, НМП — наружная пограничная мембрана, EZ — эллипсоидная зона, КМО — кистозный макулярный отек, PPRPE — сохранение параартериолярного пигментного эпителия сетчатки. Новые мутации выделены жирным шрифтом. **Note.** LCA — Leber congenital amaurosis, ESORD — early onset severe retinal dystrophy, RP — retinitis pigmentosa, ONH — optic nerve head, Em — эметропия: Hm — гиперопия. HmAst — hyperopic astigmatism, M — Myopia, MAst — myopic astigmatism, ONL — outer nuclear layer, ELM — external limiting membrane, EZ — ellipsoid zone, CME — cystoid macular oedema, PPRPE — preserved para-arteriolar retinal pigment epithelium. First described mutations are marked with bold shrift.

рианты обнаружены при EOSRD и раннем ПР с друзьями и без таковых; 3 делеции со сдвигом рамки считывания выявлены в 6-м (p.Ser498Valfs*4 и p.Val554Cysfs*19 и в 7-м — p.Gln747Asnfs*) экзонах. Мутация c.222C>A p.Cys74* встречалась у 3 из 7 пациентов, только 2 из них — сибы.

Фенотипы *CRB1*-ассоциированной ретинопатии, выявленные у наших пациентов, представлены в таблице. У всех пациентов, помимо указанных ОКТ-признаков, наблюдалось достоверное утолщение сетчатки (в периферальной области), больше с назальной стороны.

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые проведено подробное исследование *CRB1*-ассоциированных ретинопатий в российской популяции. *CRB1*-связанные дистрофии сетчатки характеризуются широким спектром разнообразных клинических проявлений, прогрессирующих НДС и целым рядом особенностей, что подтверждает наше исследование [2–4, 14–23]. У детей

патогенные варианты в гене *CRB1* идентифицированы как причина тяжелых дистрофий сетчатки ВАЛ/EOSRD, сопровождающихся характерными патогномоничными изменениями ОКТ в виде утолщения сетчатки и нарушения ламинации [6, 7, 14, 21]. Среди ВАЛ/EOSRD мутации в гене *CRB1* вызывают 7–17 % случаев этих заболеваний. В нашей когорте выявлено 3 ребенка в возрасте 5, 8 и 12 лет с таким фенотипом (рис. 1, 2), остротой зрения от 0,05 до 0,1, гиперметропической рефракцией и нерегистрируемой ЭРГ. В одном случае из 3 характерные изменения сетчатки дополнялись интракретинальными кистами, на глазном дне визуализировалась нуммулярная пигментация, что также описано в литературе как признаки *CRB1*-ассоциированной ретинопатии. Необходимо отметить, что в последних публикациях изменения фовеа трактуют как гипоплазию.

Мутации в гене *CRB1* отвечают за 3–9 % всех случаев аутосомно-рецессивного ПР [2, 3, 7, 17], и в нашем исследовании обнаружены у 2 из 7 пациентов, 23 и 40 лет

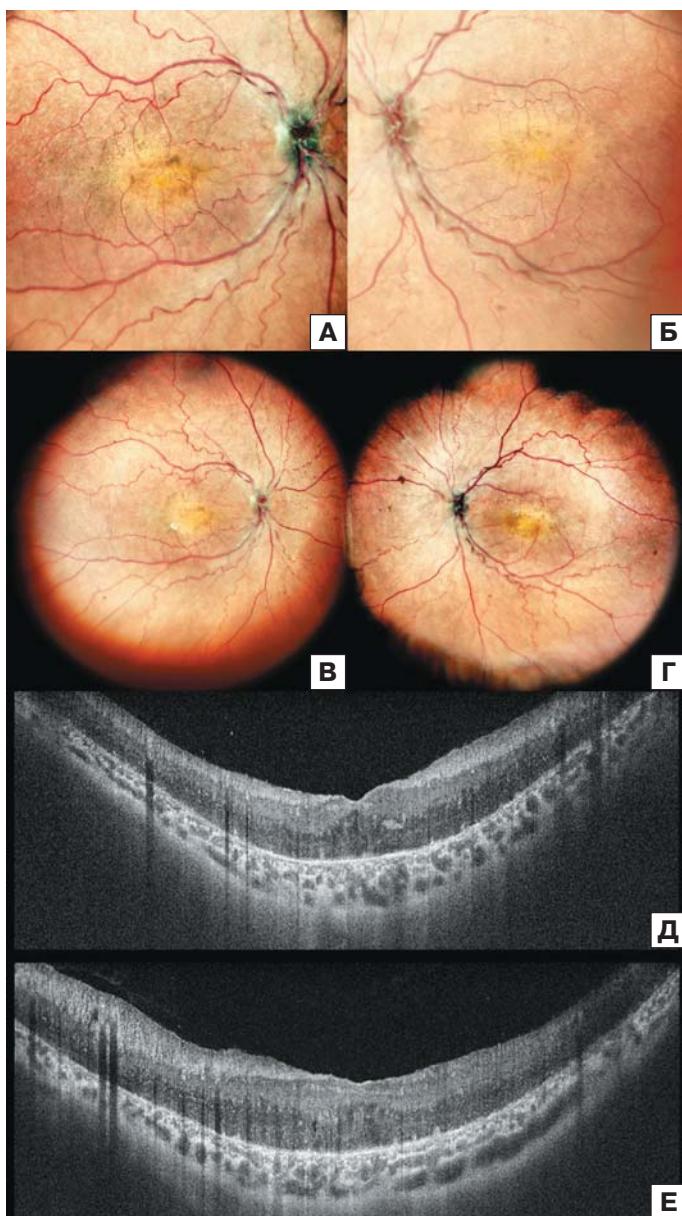


Рис. 1. Картина глазного дна правого (А, В) и левого (Б, Г) глаза пациентки 5 лет с врожденным амаврозом Лебера 8-го типа с не описанными ранее в литературе патогенными вариантами с.1042T>C (p.Cys348Arg) и с.1492delA (p.Ser498Valfs*4) с симметричной штотообразной извитостью артерий сетчатки и расширенным патологическим макулярным рефлексом. ОКТ заднего полюса обоих глаз той же пациентки (Д, Е). Наблюдается двусторонняя гипоплазия фовеа, нарушение ламинации сетчатки и ее утолщение OD < OS, атрофия наружных слоев сетчатки и ретинального пигментного эпителия

Fig. 1. Fundus photo of the right (A, B) and left (Б, Г) eye of the 5-year old female patient with Leber congenital amaurosis of the 8th type with previously not described pathogenic variants c.1042T>C (p.Cys348Arg) and c.1492delA (p.Ser498Valfs*4) with symmetrical corkscrew-shaped tortuosity of retinal arteries with enlarged pathological macular reflex. Posterior pole OCT of both eyes of the same patient (Д, Е). Bilateral fovea hypoplasia, abnormal lamination of the retina and its thickening OD < OS, atrophy of the outer retinal layers and retinal pigment epithelium

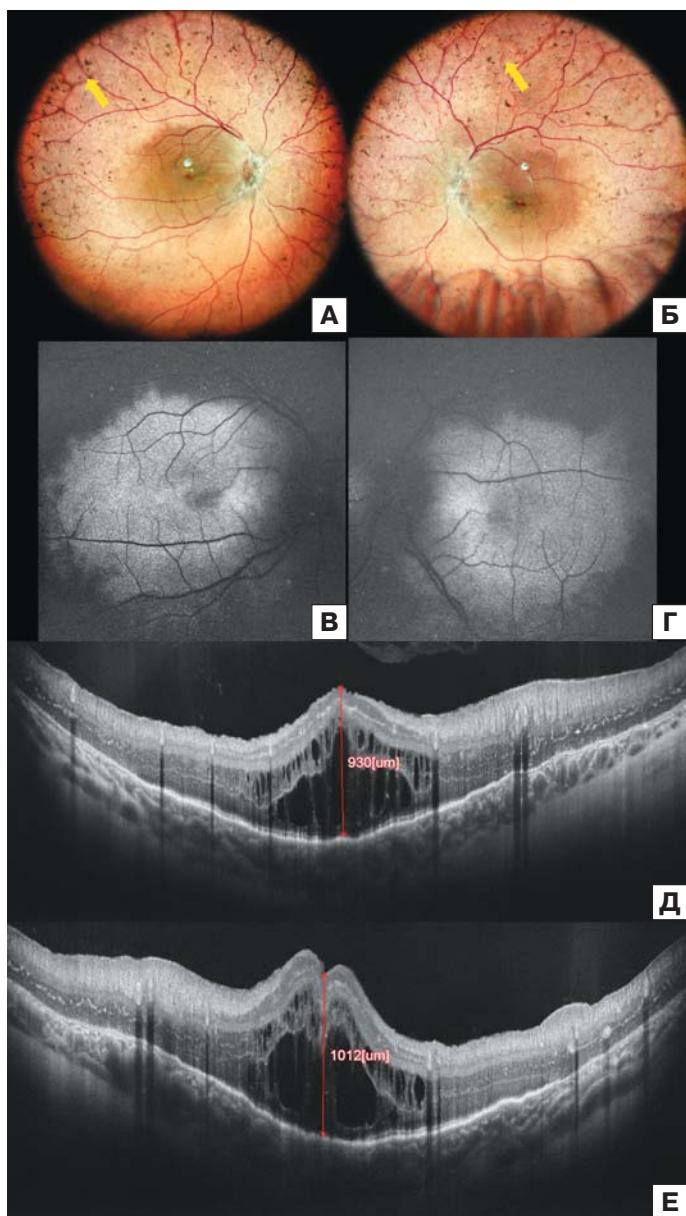


Рис. 2. Картина глазного дна правого (А) и левого (Б) глаза пациента 12 лет с ВАЛ 8 с пигментированнымиnummularными поражениями на периферии сетчатки, с патогенными вариантами: описанной ранее заменой с.2308G>A (p.Gly770Ser) и не описанной ранее в литературе с.1660del (p.Val554Cysfs*19). Аутофлюоресценция глазного дна (В, Г) демонстрирует генерализованный гипоаутофлюоресцентный паттерн на периферии сетчатки (соответствующий области с атрофией ретинального пигментного эпителия) и относительно нормальную аутофлюоресценцию в макуле. ОКТ правого (Д) и левого (Е) глаза демонстрирует двусторонний кистозный макулярный отек OD < OS, нарушение ламинации сетчатки, атрофию наружных слоев сетчатки и пигментного эпителия на периферии скана

Fig. 2. Fundus photo of the right (А) and left (Б) eye of the 12-year old male patient with Leber congenital amaurosis of the 8th type and nummular pigmentation in peripheral retina with mutations: previously described pathogenic variants c.2308G>A (p.Gly770Ser) and not described c.1660del (p.Val554Cysfs*19). Fundus autofluorescence (В, Г) demonstrates generalized hypoautofluorescent pattern in the retinal periphery (corresponding to the area of atrophy of RPE) and relatively normal autofluorescence in macula. OCT of the right (Д) and left (Е) eye reveals bilateral CME OD < OS, abnormal lamination of the retina and its thickening, atrophy of the outer retinal layers and RPE in the periphery of the scan

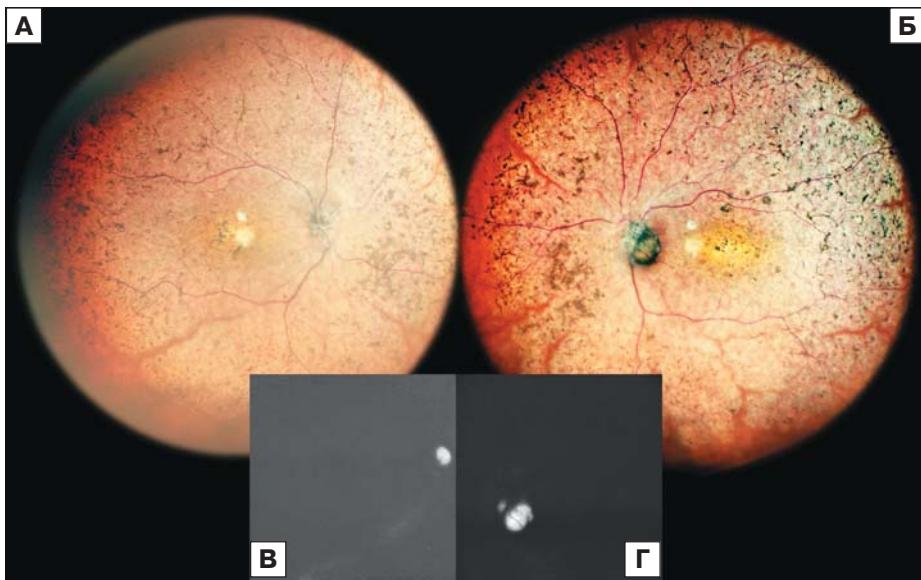


Рис. 3. Картина глазного дна правого (А) и левого (Б) глаза пациентки 23 лет с пигментным ретинитом 12-го типа с не описанным ранее в литературе патогенным вариантом с.222C>A (р.Cys74*) и описанной мутацией с.2536G>A (р.Gly846Arg) с выраженной пигментацией сетчатки в виде «костных телец» на периферии и друзами ДЗН. Аутофлюоресценция глазного дна (В, Г) значительно ослаблена с фокусами усиления аутофлюоресценции в области ДЗН, характерными для друз ДЗН

Fig. 3. Fundus photo of the right (A) and left (B) eye of the 23-year old female patient with retinitis pigmentosa of the 12th type with previously not described pathogenic variants c.222C>A (p.Cys74*) and described c.2536G>A (p.Gly846Arg) with pronounced "bone spicule" pigmentation in peripheral retina and optic disk drusen. Fundus autofluorescence (B, Г) is significantly attenuated with foci of enhanced autofluorescence in the area of optic disk, characteristic for optic disk drusen

(рис. 3, 4). Общим для этих пациентов были классические для ПР изменения ОКТ в виде атрофии наружного ядерного слоя (НЯС), наружного плексиформного слоя (НПС) и эллипсоидной зоны (EZ) от периферии к центру, однако степень изменений функции сетчатки была различной. У пациентки 23 лет с ранним ПР и друзами ДЗН острота зрения была снижена ОУ до 0,01 и регистрировалась микро-ЭРГ. У пациента 40 лет с ПР с пигментацией в виде «костных телец», субнормальной ЭРГ установлена наиболее благоприятная форма ПР с поздним дебютом заболевания.

Особым фенотипом *CRB1*-ассоциированной ретинопатии является коатсоподобная васкулопатия, которая характеризуется сочетанием дистрофии сетчатки с телеангиэкзазиями и экссудацией (рис. 5). Под нашим наблюдением находится еще одна пациентка с таким диагнозом. Телеангиэкзазия сетчатки — состояние аномально проницаемых кровеносных сосудов, приводящее к экссудации и отслойке сетчатки [2, 3, 8, 16, 18, 20].

У одного мальчика 15 лет установлен специфический для *CRB1*-ассоциированных ретинопатий паттерн с относительной сохранностью PPRPE на фоне панретинальной дегенерации, описываемый в литературе (рис. 6), в нашем случае сочетавшейся с друзами/гамартомой ДЗН и гиперметропической рефракцией [2, 3, 16–18].

Описано, что аллель с.498_50 6del p.(Ile167_Gly169del) присутствовала у всех пациентов исключительно с *CRB1*-ассоциированной макулопатией, т. е. тесно связана с локализованной дисфункцией сетчатки. Клиническая картина в этом случае более мягкая, чем те, которые наблюдались при биаллельных вариантах *CRB1* с потерей функции, что позволяет предположить, что эта делеция в рамке считывания действует как гипоморфная аллель [4].

В гетерозиготном состоянии описаны варианты пигментной паравенозной хориоретинальной атрофии (Pigmented paravenous chorioretinal atrophy, OMIM: 172870) [22]. Помимо этого, дистрофии сетчатки, возникающие в результате мутаций *CRB1*, могут характеризоваться специфическими особенностями строения глаза — нанофталмом, отмечена предрасположенность пациентов к кератоконусу [23]. Таким образом, анализ данных литературы показывает, что спектр фенотипов *CRB1*-ассоциированной ретинопатии является еще более широким, чем описанный в нашем когортном исследовании.

Характерные особенности *CRB1*-ассоциированной ретинопатии включают нарушение ламинации сетчатки с увеличением ее толщины, нуммулярную интракориальную пигментацию, сохранение параартериолярного пигментного эпителия сетчатки и наличие макулярных кист. Другие фенотипы включают палочково-колбочковую дистрофию, фoveальный шизис, макулопатию/макулярную дистрофию с ранним началом, а также асимптоматическую фенестрированную щелевую макулопатию (AFSM) [24].

Сравнительный анализ с результатами исследования M. Talib и соавт.

[18] показал, что асимметрия в остроте зрения обнаружена у 2 пациентов из когорты, что соответствует результатам, в которых установлена асимметрия по этому показателю у 31 % пациентов. ЭРГ, анализируемая данной группой авторов, была нерегиструемой у 50 % пациентов, тогда как в нашем исследовании — у 3 из 7, а у 2 регистрировалась микро-ЭРГ. Только из 2 родственных пациентов в семье с более поздним проявлением *CRB1*-ассоциированной ретинопатии имели субнормальную ЭРГ с преимущественным снижением функции палочковой системы. Палочково-колбочковый паттерн встречался, по данным M. Talib и соавт. [18], у 20 % пациентов. Кистозные полости с жидкостью в макулярной области обнаружены этими авторами в 50 % случаев, тогда как в нашем исследовании только в 2 (28 %) из 7.

Корреляции генотипа с фенотипом при *CRB1*-ассоциированной ретинопатии нами не выявлено, что является общепринятым и согласуется с данными различных исследователей [2, 3, 15–18]. Экспрессия ретинального фенотипа при *CRB1*-ассоциированных ретинопатиях весьма вариабельна, в том числе внутри семей, в связи с чем рассматриваются некоторые модифицирующие факторы, как генетические, так и внешней среды, а не конкретная комбинация аллелей.

Поскольку *CRB1* часто называют одним из наиболее распространенных генов, вызывающих ВАЛ/EOSRD, это привело к увеличению усилий по разработке животных моделей и методов лечения [25–29]. Симметрия заболевания и разумное терапевтическое окно для вмешательства делают *CRB1*-ассоциированную дистрофию сетчатки многообещающей мишенью для испытаний новых методов лечения. Анализ самых частых 10 мутаций, осуществленный на предмет возможности редактирования, установил, что мутация

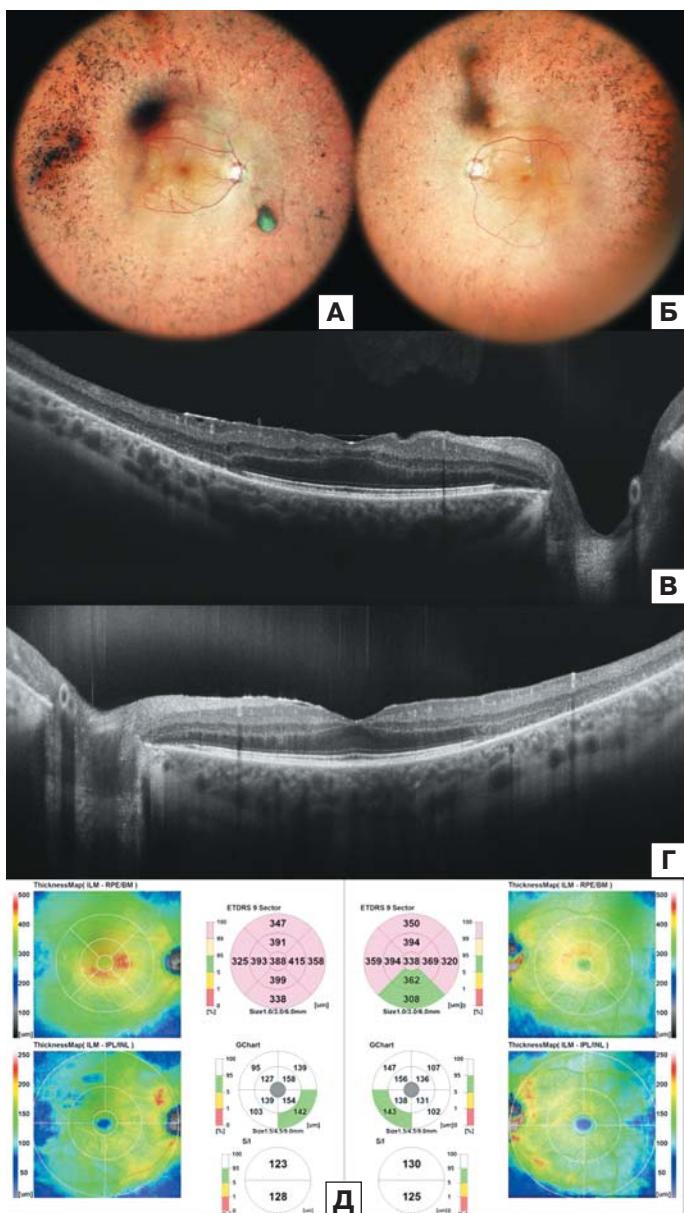


Рис. 4. Картина глазного дна правого (А) и левого (Б) глаза пациента 40 лет с пигментным ретинитом 12-го типа с не описанными ранее в литературе патогенными вариантами с.29T>C (p.Leu10Pro) и с.222C>A (p.Cys74*) с характерной для ПР пигментацией сетчатки в виде «костных телец» на периферии сетчатки. ОКТ правого (В) и левого (Г) глаза того же пациента характеризуется сочетанием типичной для ПР атрофии нейросенсорной сетчатки и пигментного эпителия в периферических отделах с эпиретинальной мембраной. Толщина сетчатки увеличена OD > OS (Д)

Fig. 4. Fundus photo of the right (A) and left (B) eye of the 40-year old male patient with retinitis pigmentosa of the 12th type with previously not described pathogenic variants c.29T>C (p.Leu10Pro), c.222C>A (p.Cys74*) with characteristic “bone spicule” pigmentation in peripheral retina. OCT of the right (B) and left (Г) eyes of the same patient is characterized with typical for RP, combination of typical atrophy of the outer retinal layers and RPE in the periphery of the scan with epiretinal membrane. Retinal thickness is increased OD > OS (Д)

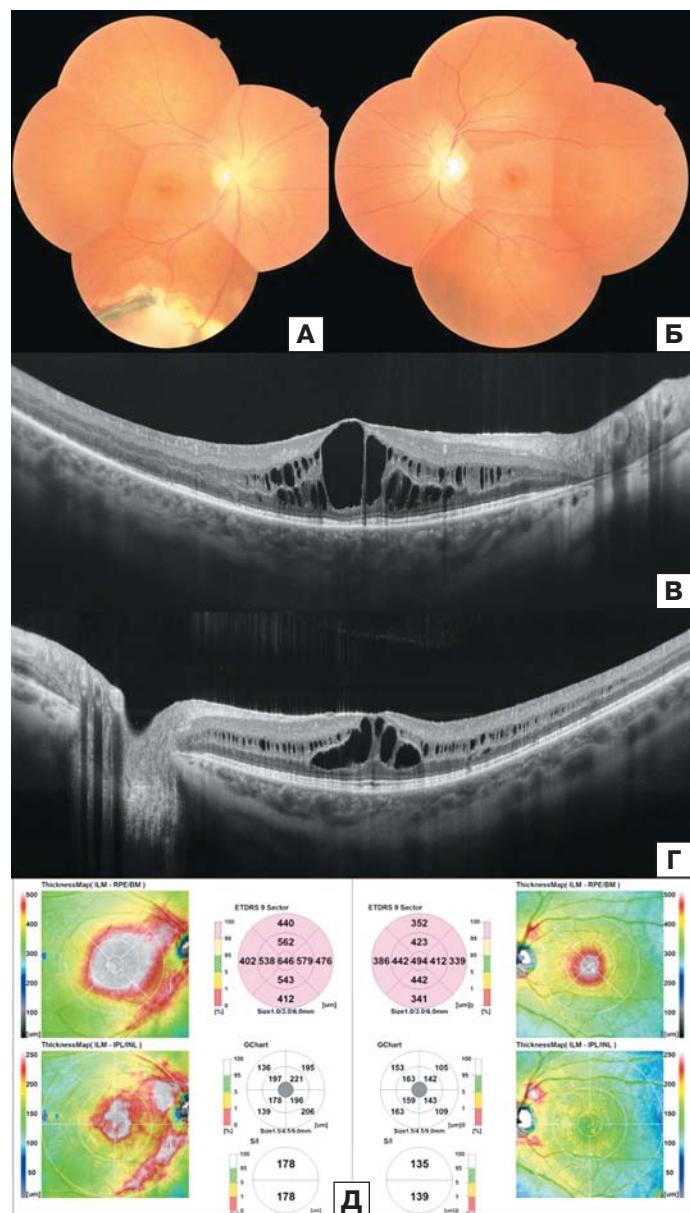


Рис. 5. Картина глазного дна правого (А) и левого (Б) глаза пациентки 38 лет с коатсоподобной CRB1-ассоциированной ретинопатией с кистозным макулярным отеком; родная сестра сибса (см. рис. 4) с не описанными ранее в литературе патогенными вариантами с.29T>C (p.Leu10Pro) и с.222C>A (p.Cys74*) с характерной для этого заболевания осложнившейся экссудацией гемангиомы сетчатки правого глаза на нижней периферии с 17 до 19 ч и двусторонним патологическим фoveальным рефлексом глазного дна. ОКТ правого (В) и левого (Г) глаза демонстрирует билатеральный КМО, хорошо видны множественные гипорефлективные интрапретинальные пространства разного размера во внутреннем и наружном ядерном слое, распространяющиеся назально до ДЗН и симметрично темпорально. На карте толщины ОКТ (Д) хорошо видно асимметричное двустороннее утолщение сетчатки OD > OS

Fig. 5. Fundus photo of the right (A) and left (Б) eye of the 38-year-old female patient with Coat's like vasculopathy — CRB1-associated retinopathy with CME, the sister of the patient 5, fig.4. with previously not described pathogenic variants c.29T>C (p.Leu10Pro), c.222C>A (p.Cys74*) with characteristic of this disease complicated by exudation retinal hemangioma of the right eye in the inferior periphery from 17 to 19 and bilateral pathological foveal reflex. OCT of the right (B) and left (Г) eyes demonstrates bilateral CME with well — defined multiple hyperreflective intraretinal spaces of various caliber in inner and outer nuclear layer, spreading nasally to ONH and symmetrically temporal. On macular map of OCT (Д) asymmetrical bilateral retinal thickening OD > OS

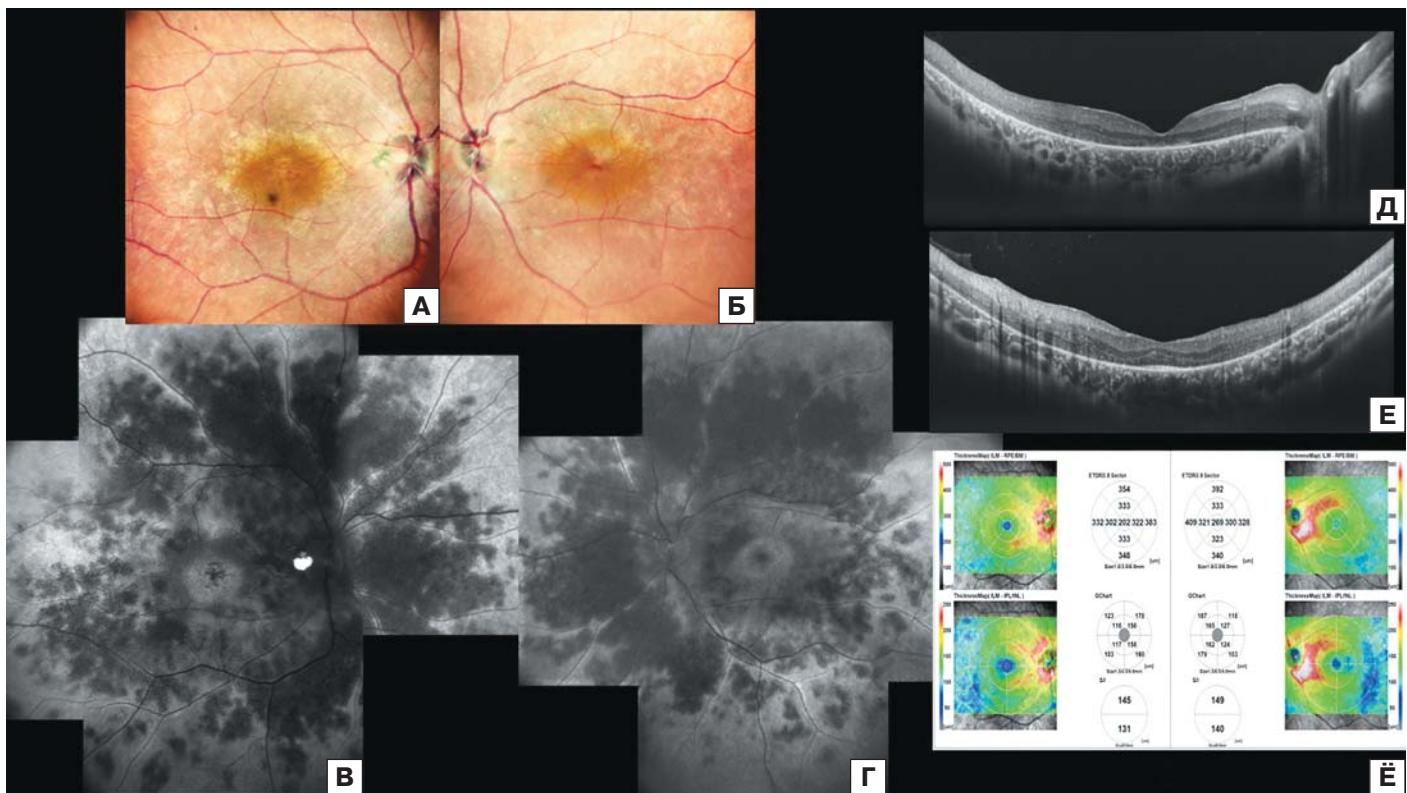


Рис. 6. Картина глазного дна правого (А) и левого (Б) глаза пациента 15 лет с ПР, параартериальной сохранностью РПЭ (PPRPE) и астроцитарной гамартомой ДЗН правого глаза. Обнаружены не описанные ранее патогенные варианты в гене *CRB1* (с.222C>A p.Cys74* и с.624T>G p.Tyr208*). Аутофлюоресценция глазного дна правого (В) и левого (Г) глаза характеризуется сливающимися фокусами гипо-аутофлюоресценции в заднем полюсе, указывающими на атрофию РПЭ. Обращает на себя внимание патогномоничный признак этой формы *CRB1*-ассоциированной ретинопатии — сохранность параартериального ретинального пигментного эпителия. На правом глазу у края ДЗН с височной стороны выявляется гипераутофлюоресценция, характерная для астроцитарной гамартомы. ОКТ правого (Д) и левого глаза (Е) демонстрирует утолщение сетчатки за счет увеличения внутренних слоев и нарушения ламинации. Наружная пограничная мембрана и эллипсоидная зона сетчатки визуализируются только в фовеа левого глаза (Е). На карте толщины центральной сетчатки (Ж) визуализируется утолщение сетчатки обоих глаз OD < OS, характерное для *CRB1*-ассоциированной ретинопатии

Fig. 6. Fundus photo of the right (A) and left (B) eye of the 15-year-old male patient with preserved para-arteriolar retinal pigment epithelium (PPRPE) and astrocytic hamartoma of ONH of the right eye. Previously not described pathogenic variants *CRB1* (c.222C>A p.Cys74* и с.624T>G p.Tyr208*) were found. Fundus autofluorescence of the right (B) and the left (Г) eye is characterized with the confluent foci of hypoautofluorescence in the posterior pole, pointing to the atrophy of the area of atrophy of RPE. The pathognomonic sign of this form of *CRB1*-associated retinopathy is the preservation of para-arteriolar retinal pigment epithelium. On the right eye at the temporal edge of ONH hyperfluorescence characteristic of astrocytic hamartoma. OCT of the right (Д) and left (Е) eyes demonstrates bilateral retinal thickening due to increase of inner retinal layers thickness and abnormal lamination. Outer limiting membrane and ellipsoid zone are visualized only in the fovea of the left eye (Е). In the macula thickness map retinal thickness of both eyes OD < OS (Ж), characteristic of *CRB1*-associated retinopathy is visualized

c.2843G>A(p.Cys948Tyr), выявленная в нашей когорте у одного пациента, является самой частой, и разработка основного терапевтического средства редактирования для нее могла бы быть привлекательной [26]. AAV-опосредованная генная терапия с использованием органоидов сетчатки *CRB1*, полученных от пациента, восстанавливает гистологический и транскрипционный фенотип сетчатки [27].

ВЫВОДЫ

1. Когорта российских пациентов с *CRB1*-ассоциированной ретинопатией продемонстрировала широкий спектр фенотипов дистрофий сетчатки, включающий ВАЛ 8-го типа, тяжелую дистрофию сетчатки с ранним началом (EOSRD), ранний ПР 12-го типа с друзьями ДЗН или без, ПР с проявлениями во взрослом возрасте и с коатсоподобной экссудативной васкулопатией с кистозным макулярным отеком и без него, ПР с сохранением PPRPE.

2. У российских пациентов с *CRB1*-ассоциированными наследственными дистрофиями сетчатки выявлены новые

молекулярно-генетические характеристики. Обнаружено 8 новых (3 миссенс и 5 нонсенс) патогенных вариантов, по-видимому характерных для популяции РФ, и 3 варианта, описанных в литературе.

3. Корреляции генотипа с фенотипом при *CRB1*-ассоциированной ретинопатии не выявлено.

4. Данные сибсов свидетельствуют о том, что один и тот же гетонотип может приводить к разным фенотипическим проявлениям *CRB1*-ассоциированной ретинопатии, т. е. о внутрисемейной вариабельности клинических проявлений.

Литература/References

1. Нероев В.В., Шамшинова А.М. Наследственные дистрофии сетчатки, пигментного эпителия и хориоиды. В кн.: Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мощетова Л.К., Нероев В.В., Тахчиди Х.П., ред. Офтальмология: национальное руководство. Москва. ГЭОТАР-Медиа, 2008: 548–65. [Neroev V.V., Shamshinova A.M. Inherited retinal dystrophies pigment epithelium and choroid. In: Avetisov S.E., Egorov E.A., Moshetova L.K.,

- Neroev V.V., Takhchidi Kh.P., eds. *Ophthalmology: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media, 2008: 548–65 (In Russ.).
2. Nguyen XT, Talib M, van Schooneveld MJ, et al. CRB1-associated retinal dystrophies: A prospective natural history study in anticipation of future clinical trials. *Am J Ophthalmol*. 2022; 234: 37–48. doi: 10.1016/j.ajo.2021.07.021
 3. Daich Varela M, Georgiou M, Alswaiti Y, et al. CRB1-associated retinal dystrophies: Genetics, clinical characteristics, and natural history. *Am J Ophthalmol*. 2023; 246: 107–21. doi: 10.1016/j.ajo.2022.09.002
 4. Khan KN, Robson A, Mahroo OAR, et al. A clinical and molecular characterisation of CRB1-associated maculopathy. *Eur J Hum Genet*. 2018; 26: 687–94. https://doi.org/10.1038/s41431-017-0082-2
 5. Vincent A, Ng J, Gerth-Kahlert C, et al. Biallelic mutations in CRB1 underlie autosomal recessive familial foveal retinoschisis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57: 2637–46. doi: 10.1167/iovs.15-18281
 6. Lotery AJ, Jacobson SG, Fishman GA, et al. Mutations in the CRB1 gene cause Leber congenital amaurosis. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119: 415–20. doi: 10.1001/archopht.119.3.415
 7. den Hollander AI, ten Brink JB, de Kok YJ, et al. Mutations in a human homologue of *Drosophila* crumbs cause retinitis pigmentosa (RP12). *Nat Genet*. 1999; 23: 217–21. doi: 10.1038/13848
 8. Den Hollander AI, Heckenlively JR, van den Born LI, et al. Leber congenital amaurosis and retinitis pigmentosa with Coats-like exudative vasculopathy are associated with mutations in the crumbs homologue 1 (CRB1) gene. *Am J Hum Genet*. 2001; 69: 198–203. doi: 10.1086/321263
 9. Gosens I, den Hollander AI, Cremers FP, Roepman R. Composition and function of the Crumbs protein complex in the mammalian retina. *Exp Eye Res*. 2008; 86 (5): 713–26. doi: 10.1016/j.exer.2008.02.005
 10. Mehalow AK, Kameya S, Smith RS, et al. CRB1 is essential for external limiting membrane integrity and photoreceptor morphogenesis in the mammalian retina. *Hum Mol Genet*. 2003; 12: 2179–89. doi: 10.1093/hmg/ddg232
 11. Quinn PM, Pellissier LP, Wijnholds J. The CRB1 complex: following the trail of crumbs to a feasible gene therapy strategy. *Front Neurosci*. 2017; 11: 17512. doi: 10.3389/fnins.2017.00175
 12. van de Pavert, Serge A., et al. Crumbs homologue 1 is required for maintenance of photoreceptor cell polarization and adhesion during light exposure. *J Cell Sci*. 2004; 117(18): 4169–77. https://doi.org/10.1242/jcs.01301
 13. Alves CH, Pellissier LP, Wijnholds J. The CRB1 and adherens junction complex proteins in retinal development and maintenance. *Prog Retin Eye Res*. 2014; 40: 35–52. doi: 10.1016/j.preteyeres.2014.01.001
 14. Jacobson SG, Cideciyan AV, Aleman TS, et al. Crumbs homolog 1 (CRB1) mutations result in a thick human retina with abnormal lamination. *Hum Mol Genet*. 2003; 12: 1073–8. doi: 10.1093/hmg/ddg117
 15. Rodriguez-Martinez AC, Higgins BE, Tailor-Hamblin V, et al. Foveal hypoplasia in CRB1-related retinopathies. *Int J Mol Sci*. 2023 Sep 11; 24 (18): 13932. doi: 10.3390/ijms241813932
 16. den Hollander AI, Davis J, van der Velde-Visser SD, et al. CRB1 mutation spectrum in inherited retinal dystrophies. *Hum Mutat*. 2004; 24 (5): 355–69. doi: 10.1002/humu.20093
 17. Bujakowska K, Audo I, Mohand-Saïd S, et al. CRB1 mutations in inherited retinal dystrophies. *Hum Mutat*. 2012; 33: 306–15. doi: 10.1002/humu.21653
 18. Talib M, van Schooneveld MJ, van Genderen MM, et al. Genotypic and phenotypic characteristics of CRB1-associated retinal dystrophies. *Ophthalmology*. 2017; 124: 884–95. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.01.047
 19. Kumaran N, Moore AT, Weleber RG, et al. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: clinical features, molecular genetics and therapeutic interventions. *Br J Ophthalmol*. 2017; 101: 1147–54. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309975
 20. Ehrenberg M, Pierce EA, Cox GF, Fulton AB. CRB1: one gene, many phenotypes. *Semin Ophthalmol*. 2013; 28: 397–405. doi: 10.3109/08820538.2013.825277
 21. Aleman TS, Cideciyan AV, Aguirre GK, et al. Human CRB1-associated retinal degeneration: comparison with the rd8 Crb1-mutant mouse model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52: 6898–910. 10.1167/iovs.11-7701
 22. McKay GJ, Clarke S, Davis JA, Simpson DA, Silvestri G. Pigmented paravenous chorioretinal atrophy is associated with a mutation within the crumbs homolog 1 (CRB1) gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Jan; 46 (1): 322–8. doi: 10.1167/iovs.04-0734
 23. Zenteno JC, Buentello-Volante B, Ayala-Ramirez R, Villanueva-Mendoza C. Homozygosity mapping identifies the Crumbs homologue 1 (Crb1) gene as responsible for a recessive syndrome of retinitis pigmentosa and nanophthalmos. *Am J Med Genet*. 2011; 155A (5): 1001–6. doi: 10.1002/ajmg.a.33862
 24. Oh DJ, Daily MJ, Grassi MA. CRB1 maculopathy presenting as fenestrated sheen macular dystrophy with 15-year follow-up. *Doc Ophthalmol*. 2021; 142 (3): 381–8. doi: 10.1007/s10633-020-09810-y
 25. Quinn PM, Buck TM, Mulder AA, et al. Human iPSC-derived retinas recapitulate the fetal CRB1 CRB2 complex formation and demonstrate that photoreceptors and Müller glia are targets of AAV5. *Stem Cell Reports*. 2019; 12: 906–19. doi: 10.1016/j.stemcr.2019.03.002
 26. Boon N, Wijnholds J, Pellissier LP. Research models and gene augmentation therapy for CRB1 retinal dystrophies. *Front Neurosci*. 2020; 14: 860. doi: 10.3389/fnins.2020.00860
 27. Pellissier LP, Quinn PM, Alves CH, et al. Gene therapy into photoreceptors and Müller glial cells restores retinal structure and function in CRB1 retinitis pigmentosa mouse models. *Hum Mol Genet*. 2015; 24: 3104–18. doi: 10.1093/hmg/ddv062
 28. Lopes da Costa B, Kolesnikova M, Levi SR, et al. Clinical and therapeutic evaluation of the ten most prevalent CRB1 Mutations. *Biomedicines*. 2023; 11 (2): 385. doi: 10.3390/biomedicines11020385
 29. Boon N, Lu X, Andriessen CA, Moustakas I, et al. AAV-mediated gene augmentation therapy of CRB1 patient-derived retinal organoids restores the histological and transcriptional retinal phenotype. *Stem Cell Reports*. 2023; 13; 18 (6): 1388. doi: 10.1016/j.stemcr.2023.05.008

Вклад авторов в работу: И.В. Зольникова — концепция и дизайн исследования, анализ литературы, сбор данных и их интерпретация, написание и редактирование статьи; С.В. Милаш — анализ литературы, сбор данных и их интерпретация, написание и редактирование статьи; О.А. Щагина, И.В. Егорова — сбор данных и их интерпретация; Н.В. Пак — редактирование статьи; Н.А. Уракова, Е.А. Еремеева, Н.Ф. Фатуллоева, Е.Н. Егорова, С.И. Толстик, М.С. Иванова, З.Р. Хатагова, Д.С. Беляев — обследование пациентов, сбор данных.
Authors' contribution: I.V. Zolnikova — concept and design of the study, literature analysis, data collection and interpretation, writing and editing of the article; S.V. Milash — literature analysis, data collection and interpretation, writing and editing of the article; O.A. Shchagina, I.V. Egorova — data collection and interpretation; N.V. Pak — editing of the article, N.A. Urakova, E.A. Eremeeva, N.F. Fatulloeva, E.N. Egorova, S.I. Tolstik, M.S. Ivanova, Z.R. Khatagova, D.S. Belyaev — examination of patients, data collection.

Поступила: 15.05.2024. Переработана: 04.07.2024. Принята к печати: 08.07.2024
Originally received: 15.05.2024. Final revision: 04.07.2024. Accepted: 08.07.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», ул. Московоречье, д. 1, Москва, 115522, Россия

Инна Владимировна Зольникова — д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравковой¹, профессор кафедры офтальмогенетики Института ВидПО², ORCID 0000-0001-7264-396X

Сергей Викторович Милаш — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики¹, ORCID 0000-0002-3553-9896

Ольга Анатольевна Щагина — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией ДНК-диагностики², ORCID 0000-0003-4905-1303

Ирина Викторовна Егорова — канд. мед. наук, заведующая отделением электрофизиологической и психофизической диагностики зрительной системы¹, ORCID 0000-0002-4676-544X

Наталья Владимировна Пак — канд. мед. наук, заведующая взрослым консультативно-поликлиническим отделением¹

Наталья Александровна Уракова — канд. мед. наук, врач-офтальмолог взрослого консультативно-поликлинического отделения¹

Екатерина Александровна Еремеева — канд. мед. наук, врач-офтальмолог взрослого консультативно-поликлинического отделения¹

Нарис Файзуллоевна Фатуллоева — канд. мед. наук, врач-офтальмолог взрослого консультативно-поликлинического отделения¹

Елена Николаевна Егорова — канд. мед. наук, врач-офтальмолог взрослого консультативно-поликлинического отделения¹

Светлана Ивановна Толстик — канд. мед. наук, врач-офтальмолог взрослого консультативно-поликлинического отделения¹

Маргарита Сергеевна Иванова — врач-офтальмолог детского консультативно-поликлинического отделения¹

Залина Руслановна Хатагова — врач-офтальмолог взрослого консультативно-поликлинического отделения¹

Дмитрий Сергеевич Беляев — врач-офтальмолог взрослого консультативно-поликлинического отделения¹

Для контактов: Инна Владимировна Зольникова,
innzolnikova@hotmail.com,
zolnikovainna@gmail.com

¹ Helmholtz National Medical Research Center, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

² Research Centre for Medical Genetics, Moskvorechye St. 1, Moscow, 115522, Russia

Inna V. Zolnikova — Dr. of Med. Sci., senior researcher of department of the clinical physiology of vision¹, professor of chair of ophthalmogenetics², ORCID 0000-0001-7264-396X

Sergey V. Milash — Cand. of Med. Sci., senior research, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmogenetics¹, ORCID 0000-0002-3553-9896

Olga A. Shchagina — Dr. of Med. Sci., head of the laboratory of molecular genetic testing², ORCID 0000-0003-4905-1303

Irina V. Egorova — Cand. of Med. Sci., head of the department of electrophysiological and psychophysical diagnostics of visual system¹, ORCID 0000-0002-4676-544X

Natalia V. Pak — Cand. of Med. Sci., head of adult consulting and polyclinic department¹

Natalia A. Urakova — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, adult consulting and polyclinic department¹

Ekaterina A. Eremeeva — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, adult consulting and polyclinic department¹

Nargiz F. Fatulloeva — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, adult consulting and polyclinic department¹

Elena N. Egorova — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, adult consulting and polyclinic department¹

Svetlana I. Tolstik — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, adult consulting and polyclinic department¹

Margarita S. Ivanova — ophthalmologist, children consulting and polyclinic department¹

Zalina R. Hatagova — ophthalmologist, adult consulting and polyclinic department¹

Dmitry S. Belyaev — ophthalmologist, adult consulting and polyclinic department¹

For contacts: Inna V. Zolnikova,
innzolnikova@hotmail.com,
zolnikovainna@gmail.com