

## Аутосомно-доминантная окуло-денто-дигитальная дисплазия с мутацией в гене *GJA1*. Клинический случай

И.В. Зольникова<sup>1</sup>В.В. Кадышев<sup>2</sup>А.В. Марахонов<sup>2</sup>С.И. Куцев<sup>2,3</sup>, Р.А. Зинченко<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца»  
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

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

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

### РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(1):157–164

**Цель:** описать клинический случай окуло-денто-дигитальной дисплазии (ОДДД) с мутацией в гене *GJA1*. **Методы.** В статье описан клинический случай ОДДД (#164200, OMIM) с мутацией в гене *GJA1* (OMIM 121014) у пациента с жалобами на нарушение зрения в темноте. Помимо стандартного офтальмологического обследования и фоторегистрации глазного дна, проводили статическую компьютерную периметрию, спектральную ОКТ, аутофлюоресценцию глазного дна и электрофизиологические исследования: зрительные вызванные потенциалы и электроретинографию (ЭРГ) по стандартам ISCEV, манулярную ЭРГ (МЭРГ). Пациент был консультирован у генетика-офтальмолога. При клинико-молекулярно-генетическом обследовании использованы генеалогические, клинические, молекулярно-генетические (секвенирование последнего поколения, прямое секвенирование по Сэнгеру) и статистические методы. **Результаты.** Пациент П. 51 года обратился с жалобами на прогрессирующее снижение зрения, слуха и обоняния. Снижение зрения сочеталось с никталопией. Из анамнеза известно, что в 48 лет диагностирована глаукома 2А. Острота зрения с максимальной коррекцией составила OU 1,0, выявлены периферические дефекты полей зрения на обоих глазах. Высокая острота зрения и нормальная МЭРГ коррелировала с сохранной структурой сетчатки при оптической когерентной томографии (ОКТ) в фовеа. Обнаружено уменьшение толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) в височной половине на обоих глазах и пограничное состояние в назальном и нижненазальном сегменте на правом глазу, а также в носовой половине на левом. Визуализировалась глубокая экскавация на обоих глазах. Выявлены нормальная МЭРГ и двустороннее снижение амплитуды скотопической и максимальной ЭРГ на обоих глазах, что коррелировало с никталопией, а также уменьшение амплитуды фотоопической ЭРГ, что указывало на снижение функции колбочковой системы сетчатки. При осмотре генетика выявлены характерные черты лица: маленький нос с гипоплазией крыльев носа, развернутыми ноздрями и широкой переносицей, псевдогипотелоризм, на правой ушной раковине — 2 антинозелка, изменения пальцев верхних конечностей вследствие оперированной синдактилии IV и V на фоне брахидактилии всех пальцев, на ногах с двух сторон — синдактилия III–IV. В течение 10 лет отмечается нарушение обоняния. При исследовании ДНК у пробаанда при прямом секвенировании по Сэнгеру всех экзонов 1–2 и областей экзон-интронных соединений гена *GJA1* в экзоне 2 обнаружен патогенный вариант с.412G>A (p.Gly138Ser) в гетерозиготном состоянии. С учетом генеалогических данных установлен аутосомно-доминантный тип заболевания. **Заключение.** При синдроме окуло-денто-дигитальной дисплазии нами впервые описана палочково-колбочковая дистрофия.

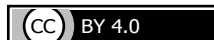
**Ключевые слова:** окуло-денто-дигитальная дисплазия, *GJA1*, ДНК-диагностика, электроретинография, зрительные вызванные потенциалы, ОКТ

**Для цитирования:** Зольникова И.В., Кадышев В.В., Марахонов А.В., Куцев С.И., Зинченко Р.А. Аутосомно-доминантная окуло-денто-дигитальная дисплазия с мутацией в гене *GJA1* Клинический случай. *Офтальмология*. 2021;18(1):157–164. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-1-157-164>

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

**Конфликт интересов отсутствует**

**Работа выполнена при частичном финансировании РФФ грант № 17-15-01051.**



# Autosomal Dominant Oculodental-Digital Dysplasia with Mutation in Gene *GJA1* (Clinical Case)

I.V. Zolnikova<sup>1</sup>, V.V. Kadyshchev<sup>2</sup>, A.V. Marakhonov<sup>2</sup>, S.I. Hutsev<sup>2,3</sup>, R.A. Zinchenko<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Helmholtz National Medical Center Moscow of Eye Diseases  
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

<sup>2</sup> Research Centre for Medical Genetics  
Moskvorechie str., 1, Moscow, 115522, Russian Federation

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University  
Ostrovitianov str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation

## ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(1):157–164

**The purpose:** to describe clinical cases of oculodental-digital dysplasia (ODDD, OMIM #164200) with mutation in *GJA1* (OMIM 121014) with molecular genetic verification of the diagnosis. **Methods.** The article describes the clinical case of oculodental-digital dysplasia in a 51 years old patient. Patient underwent full ophthalmic examination including autorefractometry, visual acuity testing with full correction, tonometry, biomicroscopy, fundus examination and photo as well as kinetic perimetry, autofluorescence and optical coherence tomography (OCT) of macula and optic disk were performed. Electrophysiological examination included Visual Evoked Potentials (VEP) to flash and pattern stimulation, ISCEV standard electroretinograms (ERG) and macular ERG. For the verification of the diagnosis and pathologic gene molecular genetic examination was performed with family anamnesis previously attained. **Results.** The patient was complaining the deterioration of vision, hearing loss and the sense of smell. Visual deterioration was associated with nyctalopia. Natural history revealed glaucoma 2a which was diagnosed when he was 48 years old. Best corrected visual acuity was 1,0. Peripheral visual field defects were revealed bilaterally. High visual acuity correlated with normal foveal structure on OCTs the retinal nerve fiber layer (RNFL) was thinner than normal in temporal half; deep excavation was visualized in both eyes. Normal MERG and bilateral decrease of scotopic, maximal full-field ERG was recorded which correlated with nyctalopia, as well as subnormal photopic responses indicating cone system involvement. The genetics revealed characteristic features of the face: a small nose with hypoplasia of the wings of the nose, unfolded nostrils and a wide bridge of the nose (pseudohypertelorism). On right-wing the ear sink was detected 2 antitraguses. Changes fingers upper extremities — operated syndactyly IV and V on the background of brachydactyly of the fingers. On the legs on both sides — syndactyly III-IV. 10 years the sense of smell has been deteriorated. In the study of DNA in proband in direct Sanger sequencing of all exons 1–2 and regions of exon-intron compounds of gene *GJA1*, was found the pathogenic variant in second exon c.412G>A (p.Gly138Ser) in heterozygous state. Was established autosomal dominant type of disease. **Conclusion.** We are the first to describe rod-cone dystrophy in oculodental-digital dysplasia.

**Keywords:** oculodental-digital dysplasia, *GJA1*, DNA-diagnosis, electroretinogram, visual evoked potentials, OCT

**For citation:** Zolnikova I.V., Kadyshchev V.V., Marakhonov A.V., Hutsev S.I., Zinchenko R.A. Autosomal Dominant Oculodental-Digital Dysplasia with Mutation in Gene *GJA1* (Clinical Case). *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(1):157–164. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-1-157-164>

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

**There is no conflict of interests**

Окулодентодигитальная дисплазия (синдром Мейер — Швиккерата — Вейерса, OMIM #164200) — наследственное заболевание, характеризующееся типичным строением лица и различной степени изменениями глаз, зубов и пальцев с преимущественным аутосомно-доминантным наследованием. Характерными чертами лица являются нос с узкой спинкой и слегка вывернутыми крыльями на фоне их недоразвития (антеверсированные ноздри) в сочетании с широкой переносицей, выраженными складками эпиканта, в комплексе создающими впечатление гипертелоризма. Зубы бывают обычно маленькими в размерах с дисплазией зубной эмали и поражены кариесом. Основными пороками развития глаз являются микрофтальмия, микрокорнея, изменения сетчатки [1]. Характерным пороком развития пальцев является полная синдактилия IV и V пальцев (синдактилия III типа). Вовлечение III пальца и камподактилия (состояние, при котором один и более палец находится в согнутом состоянии) также выявляются довольно часто

[2]. У некоторых пациентов описана неврологическая патология [3, 4] и лимфостаз [5].

Аутосомно-доминантная окуло-денто-дигитальная дисплазия (ОДДД) связана с гетерозиготными мутациями в гене коннексин-43 (*GJA1*; OMIM\*121014), расположенным на хромосоме 6q22.31 [6–10].

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

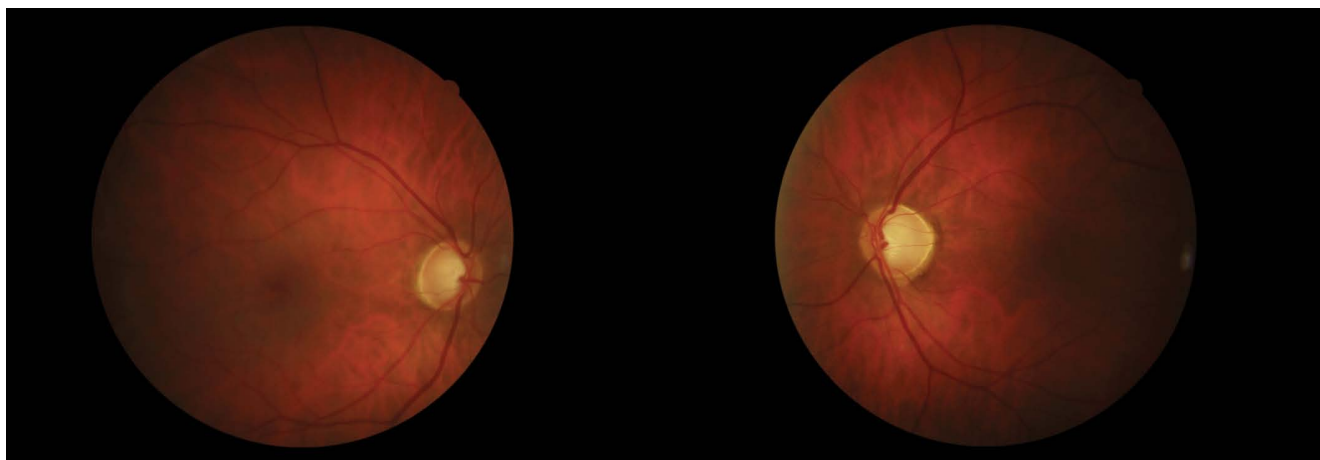
Пациент П. 51 года обратился с жалобами на прогрессирующее снижение зрения, слуха и обоняния. Снижение зрения сочеталось с никталопией. Из анамнеза известно, что в 48 лет диагностирована глаукома 2А, назначен режим — латанопрост и бримонидин. Пациент обследован неврологом, проведена магнитно-резонансная томография головного мозга, по результатам которой данных за объемный процесс и очаговых изменений не выявлено. Рекомендовано обследование у офтальмолога.

При офтальмологическом обследовании выявлено: узкие глазные щели (псевдоблефарофимоз), острота зрения с максимально возможной коррекцией

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

Контактная информация: Зольникова Инна Владимировна [innzolnikova@hotmail.com](mailto:innzolnikova@hotmail.com)

Аутосомно-доминантная окуло-денто-дигитальная дисплазия с мутацией в гене *GJA1*. Клинический случай



**Рис. 1.** Фотография глазного дна: бледные ДЗН с расширенной экскавацией без других изменений

**Fig 1.** Fundus photo: pale optic disk with otherwise no other signs

составляла 1,0. Передний отрезок глаза — вариант возрастной нормы. При офтальмоскопии: двусторонние признаки атрофии диска зрительного нерва (ДЗН) (белого цвета с широкой и глубокой краевой экскавацией), ход и калибр сосудов в норме, очаговых изменений глазных доньев не выявлено (рис. 1).

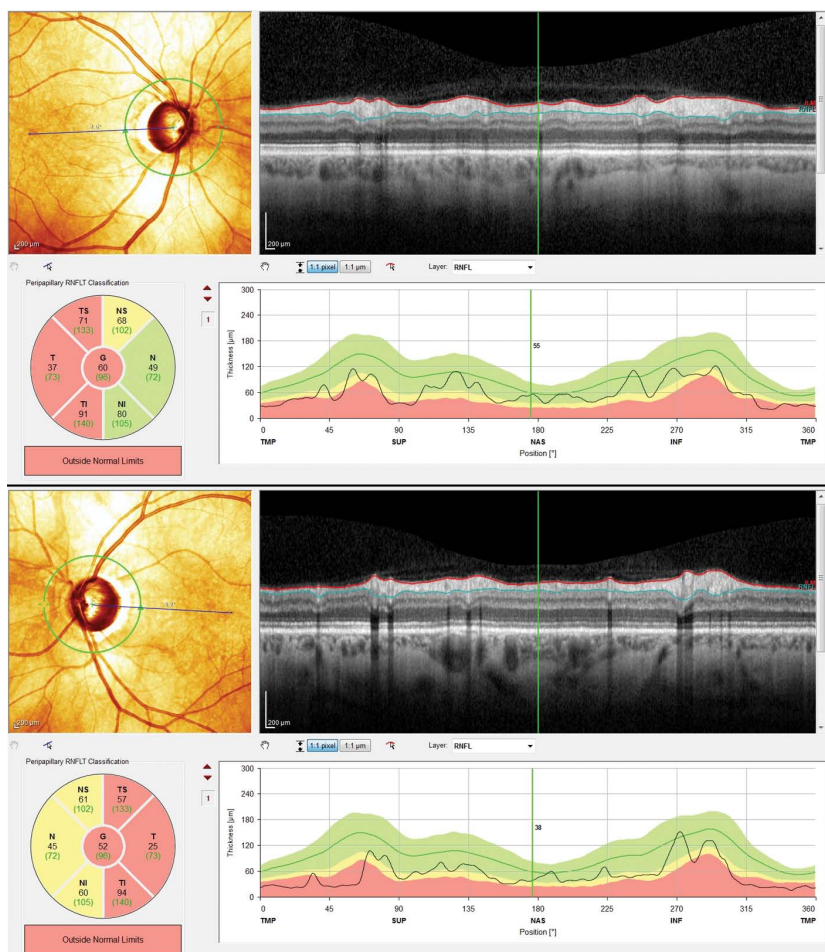
По данным оптической когерентной томографии (ОКТ) макулярной области изменения не выявлены, толщина сетчатки в пределах нормы. На ОКТ ДЗН обнаружено уменьшение толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) в височной половине на обоих глазах и пограничное состояние в назальном и нижненазальном сегменте на правом глазу и в носовой половине на левом (рис. 2). Визуализировалась глубокая экскавация ДЗН на обоих глазах (рис. 3), аутофлюоресценция глазного дна — норма.

При компьютерной статической периметрии выявлены выпадения полей зрения с двух сторон на периферии: сверху, назально и снизу.

### ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) регистрировались на паттерн и вспышку. ЗВП на вспышку были нормальной конфигурации со сниженной амплитудой компонента P2 (OD 8,8 мкВ, OS 7,8 мкВ при норме >10 мкВ), что свидетельствовало о возможных изменениях в зрительных путях вследствие глаукомы. Латентность была в пределах нормы, но асимметрична, составляя 97 мс на правом и 104 мс на левом глазу (норма 90–120 мс).

В ЗВП на паттерн выделялись все компоненты, амплитуда компонента P100 была снижена на обоих глазах на все размеры паттерна (15,30 и 60 угл. градусов), что также указывало на возможные изменения в зрительных путях вследствие глаукомы. Отмечалась

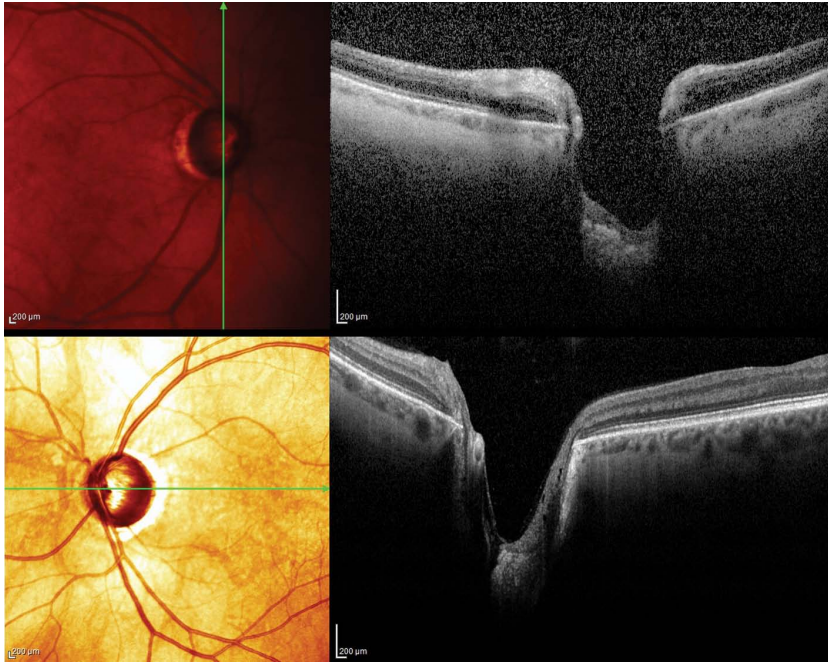


**Рис. 2.** Истончение СНВС в височных половинах ДЗН

**Fig. 2.** Retinal Nerve Fiber Layer thinning in temporal halves of the optic disk

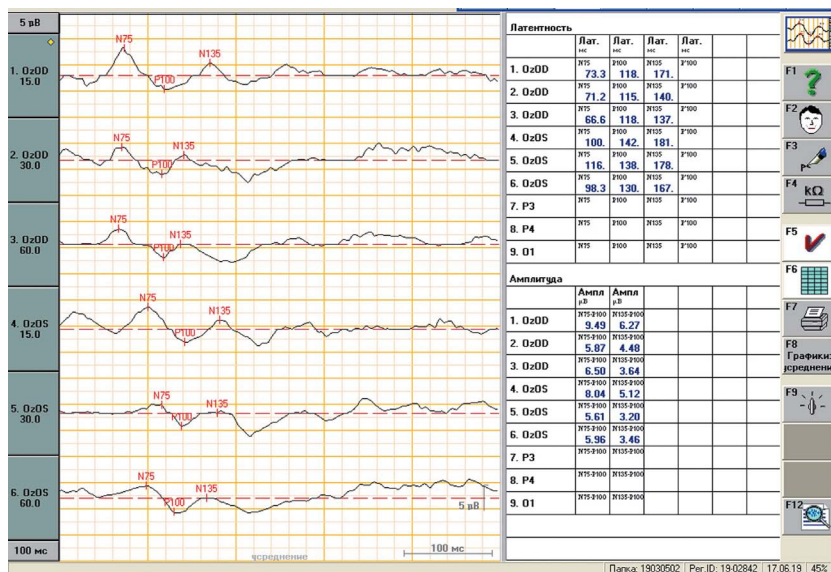


асимметрия латентности компонента P100: на OD латентность была на верхней границе нормы и составила 118–120 мс в зависимости от размера паттерна, на OS была удлинена до 138–140 мс также в зависимости от размера паттерна, что указывало на большее замедление возбуждения по зрительным путям OS, что коррелировало с данными ОКТ ДЗН (рис. 4).



**Рис. 4.** Зрительные вызванные потенциалы, демонстрирующие удлинение латентности и снижение амплитуды пика P100

**Fig. 4.** Visual evoked potentials demonstrating prolonged latency and reduced amplitude of P100 peak



**Рис. 5.** ЭРГ по стандартам ISCEV: скотопическая ЭРГ, максимальная ЭРГ (колбочково-палочковый ответ) и осцилляторные потенциалы

**Fig. 5.** ISCEV standard ERG: scotopic ERG, cone-rod response and oscillatory potentials

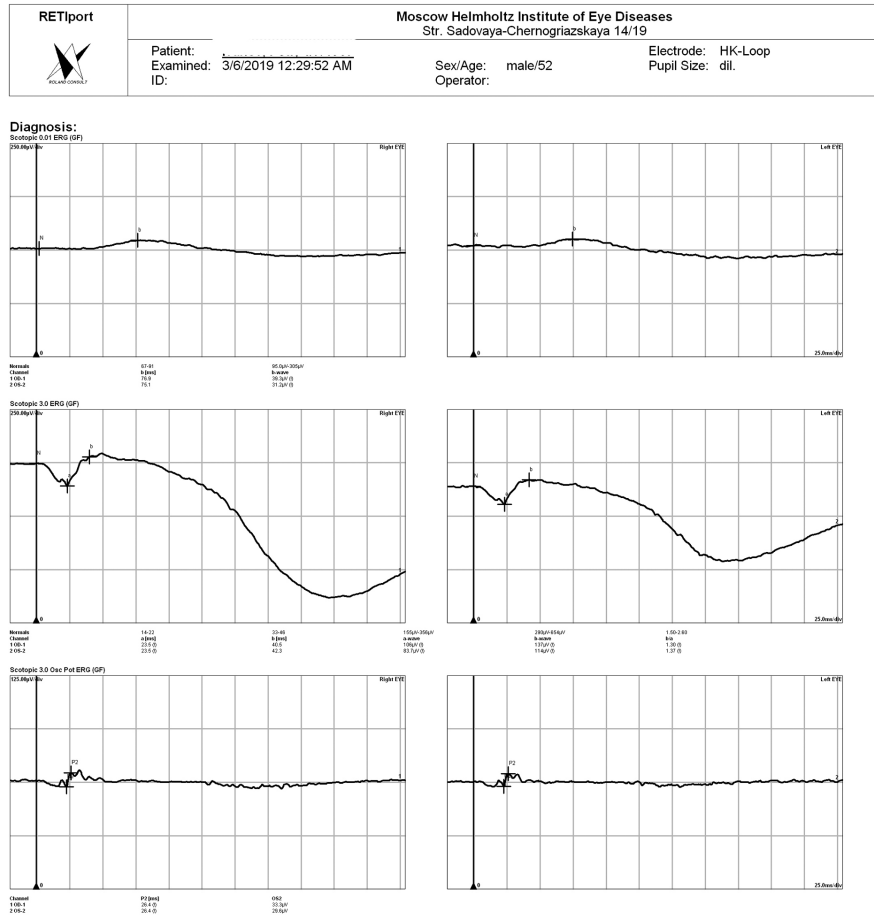
Электроретинограмма регистрировалась по стандартам Международного общества клинической физиологии зрения (ISCEV). Выявлено двустороннее снижение амплитуды  $\beta$ -волны скотопической ЭРГ на обоих глазах, что свидетельствовало о снижении функции палочковой системы сетчатки и коррелировало с жалобой на нарушение зрения в темноте (никталопией). Амплитуда  $\alpha$ - и  $\beta$ -волны максимальной ЭРГ была снижена на обоих глазах, латентность  $\alpha$ -волны была удлинена (рис. 5). Данные изменения ЭРГ отражали снижение функции наружных и средних слоев периферической сетчатки. Отмечалось также снижение индекса  $\beta/\alpha$ , составлявшего на OD 1,3, на OS 1,37 (норма 1,5–2,6). Имело место удлинение латентности осцилляторных потенциалов. Амплитуда  $\alpha$ - и  $\beta$ -фотопической ЭРГ была снижена, что указывало на нарушение функции наружных и средних слоев колбочковой системы сетчатки. Амплитуда высокочастотной ритмической ЭРГ была на нижней границе нормы (рис. 6). На основании электрофизиологических данных, изменений полей зрения и клинических признаков нами был установлен диагноз палочково-колбочковой дистрофии.

Пациент был направлен в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» на консультацию генетика-офтальмолога с решением вопроса о возможной молекулярно-генетической диагностике. По данным генеалогического анамнеза установлено, что у пробанда имеется сын, который имеет идентичные фенотипические признаки, в том числе синдактилию пальцев верхней конечности, однако обследоваться он в настоящее время отказывается.

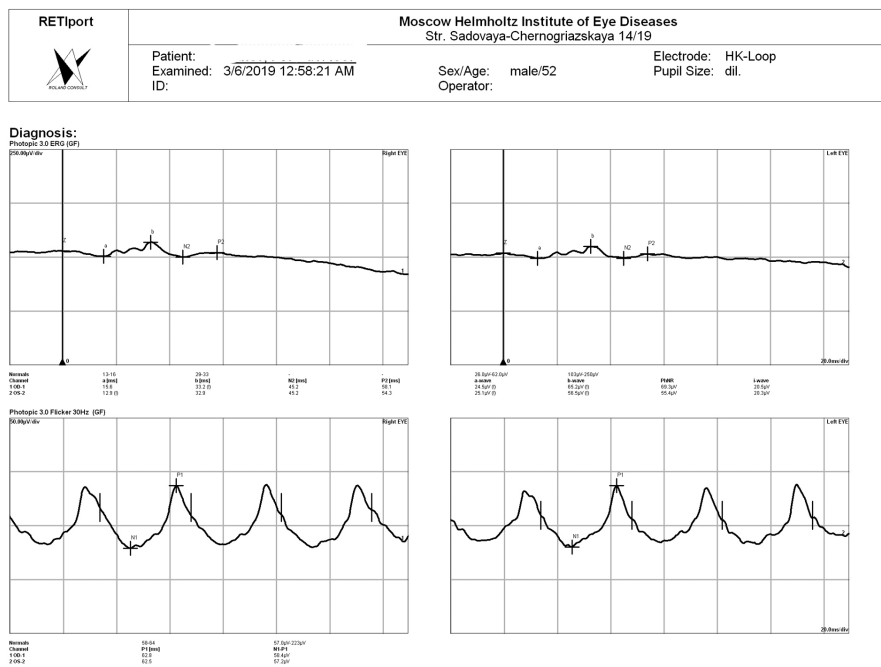
При внешнем осмотре пробанда выявлены характерные черты лица: маленький нос с гипоплазией крыльев носа, развернутыми ноздрями и широкой переносицей, псевдогипотелоризм (рис. 7). На правой ушной раковине обнаружено 2 антикозелка (рис. 8).

На нижних конечностях с двух сторон — синдактилия III–IV. В течение 10 лет отмечается нарушение обоняния. По совокупности данных офтальмологического, инструментального и пропедевтического обследования, полученных при обследовании специалистами разных профилей (офтальмологов

и других специалистов) был установлен диагноз палочково-колбочковой дистрофии. Пациенту предложено проведение молекулярно-генетического обследования с целью подтверждения диагноза и выявления носителя заболевания в семье. Пациент отказывается от обследования.



**Рис. 5.** ЭРГ по стандартам ISCEV: скотопическая ЭРГ, максимальная ЭРГ (колбочково-палочковый ответ) и осцилляторные потенциалы  
**Fig. 5.** ISCEV standard ERG: scotopic ERG, cone-rod response and oscillatory potentials



**Рис. 6.** ЭРГ по стандартам ISCEV: фотопическая ЭРГ и высокочастотная ритмическая ЭРГ на 30 Гц  
**Fig. 6.** ISCEV standard ERG: photopic ERG and 30-Hz flicker





**Рис. 7.** Внешний вид пациента с ОДДД

**Fig. 7.** Appearance of the patient with ODDD



**Рис. 8.** Дополнительные антикозелки на правом ухе

**Fig. 8.** Additional antitragus on the right ear



**Рис. 9.** Характерная мальформация кисти рук III типа (сращения IV с V пальцами кисти), разделенная хирургически

**Fig. 9.** Characteristic digital malformation of the III type (complete syndactyly of the fourth and fifth fingers) separated surgically

и генетиков), пациенту установлен диагноз окуло-денто-дигитальной дисплазии, проведена молекулярно-генетическая диагностика (рис. 9).

При исследовании ДНК у пробанда при секвенировании последнего поколения с последующим прямым секвенированием по Сэнгеру всех экзонов 1–2 и областей экзон-интронных соединений гена *GJA1* в экзоне 2 обнаружен патогенный вариант с.412G>A (p.Gly138Ser) в гетерозиготном состоянии. Таким образом, установ-

ленный клинический диагноз подтвержден молекулярно-генетическими методами. С учетом генеалогических данных установлен аутосомно-доминантный тип заболевания.

Raznekas и соавт. [9] проанализировали ген коннексина-43 (*GJA1*; 121014) и обнаружили мутации во всех 17 обследованных семьях.

Эта же группа авторов описала 18 новых мутаций в гене *GJA1* из 28 пациентов с ОДДД и сделала обзор

62 известных мутаций в гене *GJA1*, обобщила данные о фенотипах 177 пациентов из 54 генотипированных семей [10]. По их данным характерные черты лица обнаружены в 92 % семей с изменениями органа зрения, зубов и пальцев в 68, 70 и 80 % семей соответственно, при этом в 78 % из этих семей обнаруживались признаки более двух из этих категорий. Неврологические проявления обнаружены в 30 % семей, потеря слуха — у 26 %, недостаточный рост волос — в 26 %. Авторы отметили вариабельность фенотипических проявлений даже у членов семьи с одной и той же мутацией, что позволило им утверждать, что гено-фенотипические корреляции при этом заболевании затруднены, что объясняется клиническим полиморфизмом.

Помимо ОДДД, мутации в гене *GJA1* обнаружены при атриовентрикулярном дефекте перегородки (ОМIM:600309) [11], аутосомно-рецессивной краниометафизарной дисплазии (ОМIM:218400), [12], аутосомно-доминантной эритрокератодермии (ОМIM:617525) [13], аутосомно-доминантной пальмоплантарной кератодермии с врожденной алопецией (ОМIM:104100) [14, 15] и аутосомно-доминантной синдактилии III типа (ОМIM:186100) [16].

Коннексин 43 входит в семейство коннексинов (Cx), которые являются компонентами щелевых контактов, образующих межклеточные каналы и обеспечивающих диффузию низкомолекулярных соединений между соседними клетками. Cx43 присутствует в теле человека во многих органах и тканях (цит. по [4]).

Пациенты с ОДДД, как и пациент из нашего клинического примера, больны глаукомой [17, 18]. Чтобы понять связь между мутациями в *GJA1* и глаукомой у пациентов с ОДДД, Tsui и соавт. [19] исследовали глазные проявления *Gja1*(Jrt/+) у мышей с мутацией *Cx43 G60S*. Снижение уровня белка *Cx43 protein* было замечено во всех тканях глаза мутантных мышей на 1-й день после рождения. Иммунофлюоресценция *Cx43* в цилиарном теле мутантных мышей была диффузной и внутриклеточной, в отличие от бляшек щелевого контакта, преобладающих

в «диком» типе мышей. Внутриглазное давление (ВГД) у мутантных мышей менялось в постнатальном периоде с достоверно более низким ВГД на 21-й неделе по сравнению со здоровыми мышами. Микрофтальмия, энтофтальмия, закрытие угла передней камеры и уменьшение диаметра зрачка имели место у мутантных мышей всех возрастов. При гистологическом исследовании тканей глаза выявлены значительные различия между пигментным и непигментным эпителием цилиарного тела мутантных мышей, расщепление радужки и изменения количества и распределения ядер в сетчатке. Tsui и соавт. сделали вывод, что детальное фенотипирование глаз у мышей с мутацией *Gja1*(Jrt/+) закладывает основу для объяснения механизмов глазных проявлений ОДДД у человека для оценки новых методов лечения [19].

Интересно, что фенотипические признаки, характерные для данного синдрома, также схожи с синдромом Рубинштейна — Тейби, при котором диагностируется умственная отсталость средней или глубокой степени [20]. Это подтверждает необходимость генетической консультации для верификации диагноза и исключения других синдромов.

Установление этиологии синдрома окуло-денто-дигитальной дисплазии является важным для дифференциальной диагностики и прогноза, обосновывает мультидисциплинарность и координированные усилия врачей различных специальностей для ведения пациентов с неоднозначной клинической картиной.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При синдроме окуло-денто-дигитальной дисплазии нами впервые описана палочково-колбочковая дистрофия.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Куцев С.И. — концепция и дизайн исследования, научное редактирование; Зинченко Р.А. — концепция и дизайн исследования, научное редактирование написания текста; сбор и обработка материала; Зольникова И.В. — концепция и дизайн исследования, научное редактирование; Кадышев В.В. — концепция и дизайн исследования, научное редактирование написания текста; сбор и обработка материала; Марахонов А.В. — сбор и обработка материала.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Meyer-Schwickerath G., Gruterich E., Weyers H. Mikrophthalmussyndrome. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* 1957;131:18–30.
- Judisch G.F., Martin-Casals A., Hanson J.W., Olin W.H. Oculodentodigital dysplasia: four new reports and a literature review. *Arch. Ophthalmol.* 1979;97:878–884.
- Gutmann D.H., Zackai E.H., McDonald-McGinn D.M., Fischbeck K.H., Kamholz J. Oculodentodigital dysplasia syndrome associated with abnormal cerebral white matter. *Am. J. Med. Genet.* 1991;41:18–20. DOI: 10.1002/ajmg.1320410106
- De Bock M., Kerrebrouck M., Wang N., Leybaert L. Neurological manifestations of oculodentodigital dysplasia: a Cx43 channelopathy of the central nervous system? *Front. Pharm.* 2013;4:120. Note: Electronic Article. DOI: 10.3389/fphar.2013.00120
- Brice G., Ostergaard P., Jeffery S. A novel mutation in *GJA1* causing oculodentodigital syndrome and primary lymphoedema in a three generation family. *Clin. Genet.* 2013;84:378–381. DOI: 10.1111/cge.12158
- Corcos I.A., Meese E.U., Loch-Carus R. Human connexin 43 gene locus, *GJA1*, sublocalized to band 6q21-q23.2. *Cytogenet. Cell Genet.* 1993;64:31–32. DOI: 10.1159/000133554
- Gabriel L.A.R., Sachdeva R., Marcotty A. Oculodentodigital dysplasia: new ocular findings and a novel connexin 43 mutation. *Arch. Ophthalmol.* 2011;129:781–784. DOI: 10.1001/archophthalmol.2011.113
- Paznekas W.A., Karczeski B., Vermeer S. *GJA1* mutations, variants, and connexin 43 dysfunction as it relates to oculodentodigital dysplasia phenotype. *Hum. Mutat.* 2009;30:724–733. DOI: 10.1002/humu.20958
- Paznekas W.A., Boyadjiev S.A., Shapiro R.E. Connexin 43 (*GJA1*) mutations cause the pleiotropic phenotype of oculodentodigital dysplasia. *Am. J. Hum. Genet.* 2003;72:408–418. DOI: 10.1086/346090
- Boyadjiev S.A., Jabs E.W., LaBuda M. Linkage analysis narrows the critical region for oculodentodigital dysplasia to chromosome 6q22-q23. *Genomics.* 1999;58:34–40. DOI: 10.1006/geno.1999.5814
- Dasgupta C., Martinez A.-M., Zuppan C.W. Identification of connexin43 (alpha-1) gap junction gene mutations in patients with hypoplastic left heart syndrome by denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE). *Mutat. Res.* 2001;479:173–186.
- Hu Y., Chen I., de Almeida S. A novel autosomal recessive *GJA1* missense mutation linked to craniometaphyseal dysplasia. *PLoS One.* 2013;8:e73576. Note: Electronic Article. DOI: 10.1371/journal.pone.0073576
- Boyd L.M., Craiglow B.G., Zhou J. Dominant de novo mutations in *GJA1* cause erythroderma-hypotrichosis-leukonychia totalis syndrome. *J. Invest. Derm.* 2015;135:1540–1547. DOI: 10.1038/jid.2014.485
- Wang H., Cao X., Lin Z. Exome sequencing reveals mutation in *GJA1* as a cause of keratoderma-hypotrichosis-leukonychia totalis syndrome. *Hum. Molec. Genet.* 2015;24(1):243–250. DOI: 10.1093/hmg/ddu442

15. Richardson R.R., Donnai D., Meire F., Dixon M.J. Expression of Gja1 correlates with the phenotype observed in oculodentodigital syndrome/type III syndactyly. *J. Med. Genet.* 2004;41:60–67. DOI: 10.1136/jmg.2003.012005
16. Van Steensel M.A.M., Spruijt L., van der Burgt I. A 2-bp deletion in the GJA1 gene is associated with oculo-dento-digital dysplasia with palmoplantar keratoderma. *Am. J. Med. Genet.* 2005;132A:171–174. DOI: 10.1002/ajmg.a.30412
17. Traboulsi E.I., Parks M.M. Glaucoma in oculo-dento-osseous dysplasia. *Am. J. Ophthalmol.* 1990;109:310–313.
18. Himi M., Fujimaki T., Yokoyama T. A case of oculodentodigital dysplasia syndrome with novel GJA1 gene mutation. *Japanese Journal of Ophthalmology* 2009;53(5):541–545. DOI: 10.1007/s10384-009-0711-6
19. Tsui E., Hill K.A., Laliberte A.M. Ocular pathology relevant to glaucoma in a Gja1(Irt/+) mouse model of human oculodentodigital dysplasia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011;52:3539–3547. DOI: 10.1167/iovs.10-6399
20. van Genderen M.M., Kinds G.F., Riemsdag F.C., Hennekam R.C. Ocular features in Rubinstein-Taybi syndrome: investigation of 24 patients and review of the literature. *Br J Ophthalmol.* 2000;84(10):1177–1184. DOI: 10.1136/bjo.84.10.1177

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца»

Зольникова Инна Владимировна

доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова

ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

Кадышев Виталий Викторович

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии

ул. Москворечье, 1, Москва, 115522, Российская Федерация

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

Марахонов Андрей Владимирович

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии

ул. Москворечье, 1, Москва, 115522, Российская Федерация

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

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

Куцев Сергей Иванович

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор; заведующий кафедрой молекулярной и клеточной генетики

ул. Москворечье, 1, Москва, 115522, Российская Федерация  
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

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

Зинченко Рена Абульфазовна

доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научно-клинической работе; профессор кафедры молекулярной и клеточной генетики

ул. Москворечье, 1, Москва, 115522, Российская Федерация  
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

## ABOUT THE AUTHORS

Helmholtz National Medical Center of eye diseases

Zolnikova Inna V.

MD, senior researcher of S.V. Kravkov Department of Vision Clinical Physiology

Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Research Centre for Medical Genetics

Kadyshchev Vitaliy V.

PhD, senior researcher of laboratory genetic epidemiology

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

Research Centre for Medical Genetics

Marakhonov Andrey V.

PhD in biology, senior researcher of laboratory genetic epidemiology

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

Research Centre for Medical Genetics

Pirogov Russian National Research Medical University

Kuzev Sergei I.

MD, Professor, director; head of molecular and cellular genetics Chair

Moskvorechie str., 1, Moscow, 115522, Russian Federation  
Ostrovitianov str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation

Research Centre for Medical Genetics

Pirogov Russian National Research Medical University

Zinchenko Rena A.

MD, Professor, deputy director for scientific and clinical work, head of laboratory of genetic; Professor of course of clinical pharmacology of molecular and cellular genetics

Ostrovitianov str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation

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