

ЭКСПАНСИЯ ТРИНУКЛЕОТИДНЫХ СТГ-ПОВТОРОВ В ГЕНЕ *TCF4* КАК МАРКЕР ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСТРОФИИ РОГОВИЦЫ ФУКСА

© С.С. Папанян, С.Ю. Астахов, В.Д. Назаров, С.В. Лапин, С.А. Новиков, И.А. Рикс, Л.К. Аникина, К.С. Довыденко

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Папанян С.С., Астахов С.Ю., Назаров В.Д., и др. Экспансия тринуклеотидных СТГ-повторов в гене *TCF4* как маркер эндотелиальной дистрофии роговицы Фукса // Офтальмологические ведомости. – 2019. – Т. 12. – № 2. – С. 11–18. <https://doi.org/10.17816/OV12211-18>

Поступила: 12.03.2019

Одобрена: 08.04.2019

Принята: 20.05.2019

✧ Эндотелиальная дистрофия роговицы Фукса представляет собой наследственное тяжёлое прогрессирующее заболевание, проявляющееся снижением плотности клеток эндотелия и нарастающим отёком роговицы. Развитие эндотелиальной дистрофии роговицы Фукса может быть связано с увеличением количества тринуклеотидных повторов СТГ в третьем интроне гена *TCF4*. Работа посвящена оценке экспансии СТГ-повторов в гене *TCF4* в российской популяции у пациентов со здоровой роговицей и у пациентов с дистрофией роговицы Фукса (с помощью полимеразной цепной реакции с праймингом тройных повторов и капиллярного электрофореза). Обследован 51 пациент с эндотелиальной дистрофией роговицы Фукса и 38 пациентов без патологии роговицы. Определение количества тринуклеотидных повторов СТГ в гене *TCF4* служит достоверным лабораторным маркером эндотелиальной дистрофии роговицы Фукса.

✧ **Ключевые слова:** эндотелиальная дистрофия роговицы Фукса; *TCF4*; тринуклеотидный повтор; СТГ-повторы; полимеразная цепная реакция с праймингом тройных повторов.

EXPANSION OF TRINUCLEOTIDE CTG REPEATS IN THE *TCF4* GENE AS A MARKER OF FUCHS' ENDOTHELIAL CORNEAL DYSTROPHY

© S.S. Papanyan, S.Yu. Astakhov, V.D. Nazarov, S.V. Lapin, S.A. Novikov, I.A. Riks, L.K. Anikina, K.S. Dovydenko

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Papanyan SS, Astakhov SYu, Nazarov VD, et al. Expansion of trinucleotide CTG repeats in the *TCF4* gene as a marker of Fuchs' endothelial corneal dystrophy. *Ophthalmology Journal*. 2019;12(2):11-18. <https://doi.org/10.17816/OV12211-18>

Received: 12.03.2019

Revised: 08.04.2019

Accepted: 20.05.2019

✧ Fuchs' endothelial corneal dystrophy (FECD) is an inherited severe and progressive disease, characterized by endothelial cell density decrease and increasing corneal edema. FECD development may be linked to expanded trinucleotide repeat, CTG, in the third intron of the *TCF4* gene. The study focuses on estimating the prevalence of expanded CTG repeat in *TCF4* gene in the Russian population, in patients with normal cornea and in patients with FECD (by applying triplet repeat PCR technique and capillary electrophoresis). 51 patients with FECD and 38 patients with normal cornea were examined. The estimation of the number of CTG triplet repeats in *TCF4* gene determination is the veracious laboratory marker of FECD.

✧ **Keywords:** Fuchs' endothelial corneal dystrophy; *TCF4*; trinucleotide repeat; CTG repeats; triplet repeats PCR.

ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия учёными были достигнуты значительные успехи в понимании этиологии эндотелиальных дистрофий рогови-

цы (ЭДР). Наиболее распространённой формой ЭДР является дистрофия Фукса, встречающаяся в среднем у 4–4,5 % пациентов старше 50 лет [1]. Несмотря на некоторые нерешённые

вопросы в патогенезе ЭДР Фукса, доказаны различные генетические aberrации, которые лежат в основе развития этого заболевания. В 2001 г. было установлено, что мутации L450W и Q455K гена *COL8A2* вызывают раннюю форму ЭДР Фукса. В 2005 г. исследователи подтвердили, что мутации в гене *TCF8* служат причиной задней полиморфной дистрофии роговицы [2, 3]. Кроме этого, различные aberrации в генах *ZEB1*, *AGBL1*, *LOXHD1* и *SLC4A11* также обуславливают врождённую наследственную эндотелиальную дистрофию [4, 5]. Однако, несмотря на значительный прогресс в идентификации генов, точной генетической причины мутаций, ответственных за развитие ЭДР, в более 90 % случаев установить не удаётся.

К.Н. Baratz et al. в 2010 г. доказали, что вероятность развития ЭДР Фукса значительно выше у носителей нуклеотидных полиморфизмов rs17595731, rs613872, rs9954153, rs2286812 гена *TCF4*. С использованием этих маркеров были дифференцированы случаи ЭДР Фукса с точностью до 78 %, при этом было установлено, что полиморфизм rs613872 является диагностически наиболее значимым маркером развития ЭДР Фукса [6]. Учёные обнаружили, что схожие полиморфизмы, такие как rs17089887, тоже связаны с развитием ЭДР Фукса в азиатско-китайской [7] и индийской [8] популяциях, что также подтверждает гипотезу, что патогенная генетическая аномалия находится в гене *TCF4*. *TCF4* (transcription factor 4) — ген, вовлечённый в механизмы регулирования межклеточной адгезии, клеточной подвижности и пролиферации. Ген расположен в локусе 18q21.2 [9].

Основываясь на сообщении T.S. Breschel et al. [10], в котором описана экспансия (увеличение количества) CTG-тринуклеотидных повторов в третьем интроне гена *TCF4* нестабильного участка CTG18.1, обнаруживаемая у 3 % населения, Wieben et al. [11] в 2012 г. изучили связь между экспансией в локусе CTG 18.1 и ЭДР Фукса. В этом исследовании было показано, что увеличение количества CTG-повторов более 50 сильнее коррели-

рует с развитием ЭДР Фукса, чем любые из ранее идентифицированных генных локусов. Экспансия последовательности CTG приводит к формированию токсических внутриядерных очагов РНК, секвестрации регуляторных факторов транскрипции, таких как MBNL1, и нарушению сплайсинга (процесс вырезания определённых нуклеотидных последовательностей) РНК [12]. В 2014 г. после обширной идентификации всей последовательности гена *TCF4* у пациентов с ЭДР Фукса не удалось выявить других значимых генетических мутаций (кроме rs613872 и CTG18.1-тринуклеотидного повтора) внутри гена *TCF4*, которые были бы связаны с развитием ЭДР Фукса [13]. Это ещё раз подтвердило, что экспансия последовательности CTG-тринуклеотида напрямую влияет на патогенез ЭДР Фукса.

Таким образом на сегодняшний день экспансия тринуклеотидных повторов CTG в третьем интроне гена *TCF4* является самым перспективным маркером ЭДР Фукса.

Цель — оценка распространённости экспансии CTG-повторов в гене *TCF4* в российской популяции у пациентов со здоровой роговицей и у пациентов с дистрофией роговицы Фукса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 89 пациентов, находившихся на лечении в клинике офтальмологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, в возрасте от 50 лет. Всем участникам исследования было проведено стандартное офтальмологическое обследование. Были сформированы две группы пациентов. В первую группу вошли больные с признаками ЭДР Фукса ($n = 51$) (9 мужчин, 42 женщины), средний возраст которых составил $69,55 \pm 8,54$ года (от 50 до 86): с 1-й стадией (26 пациентов), со 2-й стадией (16 пациентов) и с 3-й стадией (9 пациентов) (классификация Волкова — Дронова) [14]. Во вторую группу (группа контроля) были включены пациенты со здоровыми роговицами ($n = 38$) (8 мужчин, 30 женщин), средний возраст которых составил $71,11 \pm 8,17$ года (от 58 до 88) (табл. 1).

Таблица 1 / Table 1

Характеристики пациентов Patient characteristics

Показатели	Пациенты с дистрофией Фукса	Группа контроля
Количество (мужчин/женщин)	9/42	8/30
Возраст (лет) \pm SD	$69,55 \pm 8,54$	$71,11 \pm 8,17$
Вариация возраста	От 50 до 86	От 58 до 88

У всех пациентов с целью выявления экспансии СТG-тринуклеотида в гене *TCF4* из лейкоцитов периферической крови была выделена геномная ДНК с помощью стандартного протокола [15]. Очищенная ДНК была разведена в элюирующем ТЕ-буфере. При анализе концентрации ДНК индекс абсорбции 260/280 во всех образцах варьировал в пределах 1,8–1,9. После измерения концентрации ДНК была разведена до 100 нг/мкл и хранилась при -20°C .

Количество СТG-повторов в гене *TCF4* определяли в два этапа: скрининговое исследование классическим методом ПЦР и подтверждение экспансии ПЦР с праймингом тройных повторов.

Для проведения скринингового исследования количества СТG-повторов в гене *TCF4* были синтезированы фланкирующие праймеры, связывающиеся с участками вне зоны экспансии. Один из праймеров был мечен FAM-6. Прямой праймер граничил с 5'-концом участка СТG-повторов. Обратный праймер представлял собой химерный олигонуклеотид, способный гибридизоваться с любым участком области СТG-повторов.

Нуклеотидные последовательности праймеров, концентрации компонентов ПЦР-смеси, а также условия проведения скрининговой ПЦР и ПЦР с праймингом тройных повторов представлены в ранее опубликованных работах [16, 17].

Для разделения продуктов реакции после скрининговой ПЦР и ПЦР с праймингом тройных повторов осуществляли фрагментный анализ с использованием генетического анализатора ABI PRISM 3500 (Applied Biosystems).

Первично проводили скрининговое исследование для точного определения количества СТG-повторов. Для расчёта количества СТG-повторов из размера полученного ПЦР-продукта вычитали 230 нуклеотидов, которые составляют размер праймеров, и нуклеотиды до начала локуса с экспансией. Количество СТG-повторов рассчитывали с помощью формулы

$$\text{СТG}_n = \frac{\text{Размер фрагмента} - 230}{3}$$

При определении двух аллелей наличие экспансии СТG-повторов в гене *TCF4* исключали (рис. 1).

Если количество СТG-повторов на одной из аллелей превышало 50, то пациента считали носителем гетерозиготной экспансии. При детекции одной аллели (рис. 2) требовалась дифференцировка между одинаковым количеством повторов на обеих аллелях и экспансией. Для этого подтверждали экспансию с помощью ПЦР с праймингом тройных повторов. Если у пациента количество повторов на двух аллелях было одинаковым, то при проведении ПЦР с праймингом тройных повторов экспансию не выявляли.

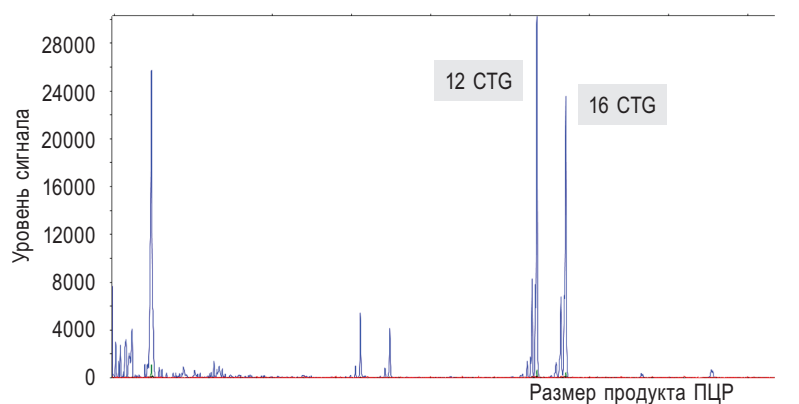


Рис. 1. Электрофореграмма скринингового исследования количества СТG-повторов в гене *TCF4*. Пациенты не имеют экспансии СТG-повторов в гене *TCF4*

Fig. 1. Electrophoregram of the screening study of the number of CTG repeats in the *TCF4* gene. Patients have no expansion of CTG repeats in the *TCF4* gene

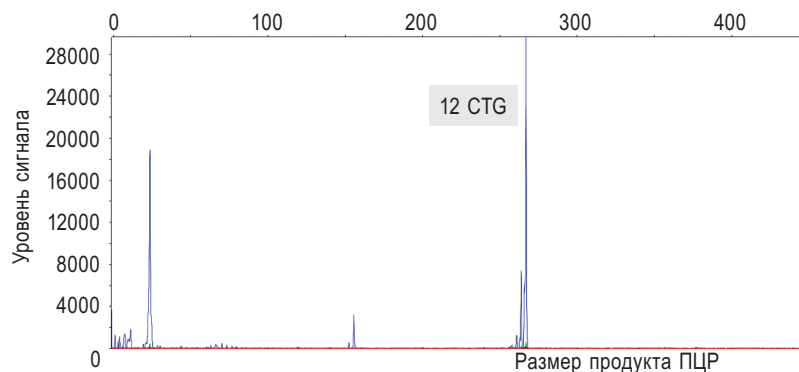


Рис. 2. Электрофореграмма скринингового исследования количества СТG-повторов в гене *TCF4*. Требуется исключение экспансии

Fig. 2. Electrophoregram screening study of the number of CTG repeats in the *TCF4* gene. Expansion required

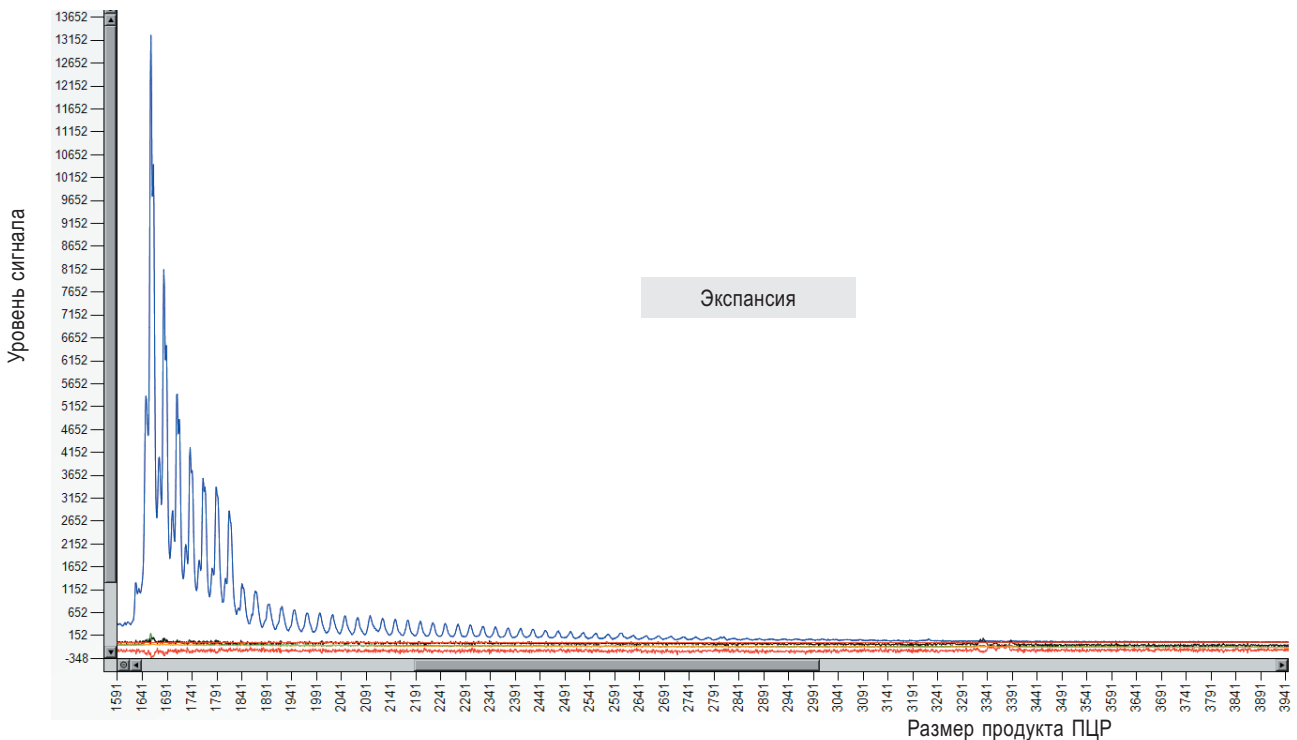


Рис. 3. Электрофореграмма ПЦР с праймингом тройных повторов у пациента с экспансией СТГ-повторов в гене *TCF4*

Fig. 3. PCR electrophoregram with triple repeat priming in a patient with an expansion of CTG repeats in the *TCF4* gene

При экспансии СТГ-повторов в гене *TCF4* на одной из аллелей наблюдалась характерная картина электрофореграммы, изображённая на рис. 3.

При отсутствии пиков на электрофореграмме после скрининга и наличии положительного паттерна по результатам подтверждающей ПЦР-реакции у пациентов определялась гомозиготная экспансия.

Статистический анализ полученных данных выполняли с использованием программы Graph Pad 6.0. Для сравнения групп качественных признаков применяли тест χ^2 . Числовые данные в результатах представлены как медиана и меж-

квартильный диапазон. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Экспансия в группе пациентов с ЭДР Фукса составила 55 %. Кроме этого, у одного пациента было выявлено гомозиготное патологическое увеличение количества повторов. В группе контроля увеличения количества СТГ-повторов более 50 не наблюдалось. Полученные данные представлены на рис. 4, 5. Характеристику пациентов из группы контроля и группы ЭДР Фукса см. в табл. 1.

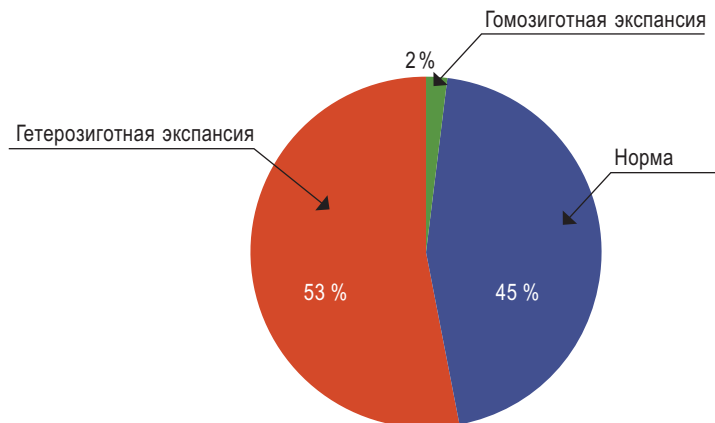


Рис. 4. Распространённость экспансии СТГ-повторов в гене *TCF4* в группе пациентов с эндотелиальной дистрофией роговицы Фукса

Fig. 4. The prevalence of expansion of CTG repeats in the *TCF4* gene in the group of patients with FECD

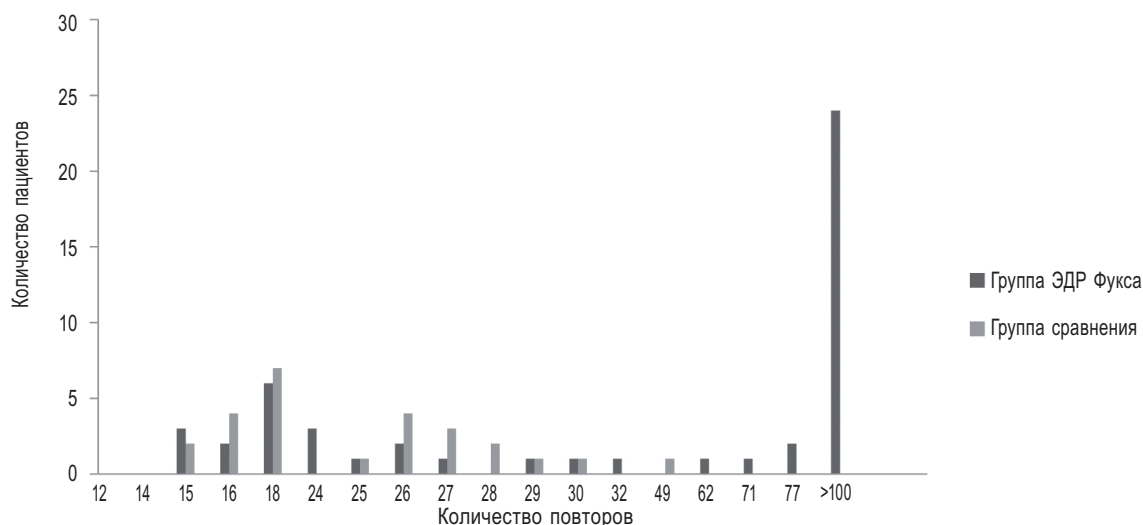


Рис. 5. Количество СТG-повторов в группе пациентов с эндотелиальной дистрофией роговицы Фукса и в группе сравнения

Fig. 5. The number of repetitions in the group of patients FECD and the comparison group

ОБСУЖДЕНИЕ

ЭДР Фукса занимает одно из первых мест в качестве показания для выполнения пересадки роговицы в США [18]. На данный момент считается, что одной из главных причин развития ЭДР Фукса является увеличение количества СТG-повторов в третьем интроне гена *TCF4* [19]. Однако пенетрантность и экспрессивность мутации могут значительно варьировать у разных больных. Носительство гетерозиготной или гомозиготной экспансии без объективных признаков ЭДР Фукса повышает риск развития заболевания в 76 раз [20].

В основе патогенеза *TCF4*-ассоциированной ЭДР Фукса лежит образование токсичной мРНК с экспансионными СТG-повторами внутриядерных образований, которые нарушают нормальный гомеостаз РНК клетки путём адсорбции факторов сплайсинга, в основном *MBNL1* [12]. В нескольких экспериментах на клеточных линиях эндотелия роговицы пациентов с ЭДР Фукса было показано, что белки *MBNL1* и *MBNL2* колокализуются с очагами мРНК гена *TCF4*. У пациентов с мутацией в гене *TCF4* эндотелиальные клетки роговицы характеризовались изменённым паттерном сплайсинга мРНК по сравнению с пациентами с ЭДР Фукса без экспансии. Эта находка подтвердила, что сплайсинг нарушается вследствие появления СТG-экспансии, а не прогрессирования болезни [12].

Кроме этого, токсичность экспансионной мРНК гена *TCF4* была доказана при помощи трансфекции гена *TCF4* с увеличенным количеством СТG-

повторов в клеточные линии эндотелия роговицы человека. Данная модификация не только вызывала образование мРНК-очагов, но и приводила к изменениям в клетках, характерным для ЭДР Фукса. Важность участия СТG-экспансии в патогенезе ЭДР Фукса подчёркивается также возможностью блокировать развитие ЭДР Фукса в клеточных моделях путём добавления ингибирующей антисенс (CAG)⁷ мРНК [21].

Данная работа, посвящённая исследованию распространённости экспансии в гене *TCF4* у пациентов с ЭДР Фукса и пациентов без признаков дистрофии роговицы, является одной из первых, проведённых в Российской Федерации. Встречаемость гетерозиготной экспансии в исследуемой группе ЭДР Фукса составила 53 %, что сопоставимо с рядом исследований, проведённых в США и Европе. Так, было показано, что распространённость экспансии СТG-тринуклеотидов у больных ЭДР Фукса в разных этнических группах [8, 17, 22–25] составляет от 34 до 73 %. В российской популяции единственные данные о частоте встречаемости экспансии СТG-тринуклеотида у больных ЭДР Фукса [26] совпадают с общемировыми данными (66,7 %). Однако распространённость данной аберрации в российской популяции без признаков ЭДР Фукса не была продемонстрирована ни в одной работе. Распространённость гомозиготной экспансии в данном исследовании составила 2 %, что также сопоставимо с результатами ранее опубликованных работ [25, 26]. Кроме этого, нами не было обнаружено мутаций в группе контроля, в которую были включены

пациенты без патологии роговицы. Это соответствует ряду опубликованных работ [7, 8, 24], однако исследования, включающие более объёмные выборки пациентов в группе сравнения, показывали наличие экспансии в гене *TCF4* в 2–7 % случаев. Наличие аберраций в группе контроля может быть объяснено низким уровнем пенетрантности и экспрессивности исследуемой мутации.

ВЫВОДЫ

ЭДР Фукса представляет собой распространённое офтальмологическое заболевание у лиц старше 40 лет, патогенез которого до недавнего времени во многих случаях был неясен, а диагноз основывался сугубо на клинических и инструментальных данных. Однако описание у большинства пациентов новой патогенной аберрации в виде экспансии в гене *TCF4* дало возможность не только для лабораторного подтверждения диагноза, но и для создания новых этиологических подходов к лечению болезни.

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

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Afshari NA, Pittard AB, Siddiqui A, Klintworth GK. Clinical study of Fuchs corneal endothelial dystrophy leading to penetrating keratoplasty: a 30-year experience. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(6):777-780. <https://doi.org/10.1001/archoph.124.6.777>.
2. Biswas S. Missense mutations in *COL8A2*, the gene encoding the alpha2 chain of type VIII collagen, cause two forms of corneal endothelial dystrophy. *Hum Mol Genet*. 2001;10(21):2415-2423. <https://doi.org/10.1093/hmg/10.21.2415>.
3. Krafchak CM, Pawar H, Moroi SE, et al. Mutations in *TCF8* cause posterior polymorphous corneal dystrophy and ectopic expression of *COL4A3* by corneal endothelial cells. *Am J Hum Genet*. 2005;77(5):694-708. <https://doi.org/10.1086/497348>.
4. Vithana EN, Morgan PE, Ramprasad V, et al. *SLC4A11* mutations in Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Hum Mol Genet*. 2008;17(5):656-666. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddm337>.
5. Vithana EN, Morgan P, Sundaresan P, et al. Mutations in sodium-borate cotransporter *SLC4A11* cause recessive congenital hereditary endothelial dystrophy (CHED2). *Nat Genet*. 2006;38(7):755-757. <https://doi.org/10.1038/ng1824>.
6. Thalamuthu A, Khor CC, Venkataraman D, et al. Association of *TCF4* gene polymorphisms with Fuchs' corneal dystrophy in the Chinese. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(8):5573-5578. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-7568>.
7. Baratz KH, Tosakulwong N, Ryu E, et al. E2-2 protein and Fuchs's corneal dystrophy. *N Engl J Med*. 2010;363(11):1016-1024. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007064>.
8. Nanda GG, Padhy B, Samal S, et al. Genetic association of *TCF4* intronic polymorphisms, CTG18.1 and rs17089887, with Fuchs' endothelial corneal dystrophy in an Indian population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(11):7674-7680. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-15297>.
9. Forrest MP, Hill MJ, Quantock AJ, et al. The emerging roles of *TCF4* in disease and development. *Trends Mol Med*. 2014;20(6):322-331. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.01.010>.
10. Breschel TS, McInnis MG, Margolis RL, et al. A novel, heritable, expanding CTG repeat in an intron of the *SEF2-1* gene on chromosome 18q21.1. *Hum Mol Genet*. 1997;6(11):1855-1863.
11. Wieben ED, Aleff RA, Tosakulwong N, et al. A common trinucleotide repeat expansion within the transcription factor 4 (*TCF4*, *E2-2*) gene predicts Fuchs corneal dystrophy. *PLoS One*. 2012;7(11):e49083. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049083>.
12. Wieben ED, Aleff RA, Tang X, et al. Trinucleotide repeat expansion in the transcription factor 4 (*TCF4*) gene leads to widespread mRNA splicing changes in Fuchs' endothelial corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(1):343-352. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-20900>.
13. Wieben ED, Aleff RA, Eckloff BW, et al. Comprehensive assessment of genetic variants within *TCF4* in Fuchs' endothelial corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(9):6101-6107. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-14958>.
14. Дронов М.М. Глубокая дистрофия роговой оболочки и методы её лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Л., 1978. – 16 с. [Dronov MM. Glubokaya distrofiya rogovoy obolochki i metody ee lecheniya. [dissertation] Leningrad; 1978. 16 p. (In Russ.)]
15. Назаров В.Д., Лапин С.В., Гавриченко А.В., и др. Выявление экспансии тринуклеотидных повторов при болезни Гентингтона // Медицинская генетика. – 2017. – Т. 16. – № 3. – С. 24–29. [Nazarov VD, Lapin SV, Gavrichenko AV, et al. Investigation of trinucleotides expansion level in Huntington disease with triplet repeats PCR. *Medical Genetics*. 2017;16(3):24-29. (In Russ.)]
16. Soliman AZ, Xing C, Radwan SH, et al. Correlation of severity of Fuchs endothelial corneal dystrophy with triplet repeat expansion in *TCF4*. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(12):1386-1391. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.3430>.
17. Vasanth S, Eghrari AO, Gapsis BC, et al. Expansion of CTG18.1 trinucleotide repeat in *TCF4* is a potent driver of Fuchs' corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(8):4531-4536. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-16122>.
18. Eye Bank Association of America. 2015 Eye Banking Statistical Report. EBAA; 2016.
19. Eghrari AO, Vasanth S, Wang J, et al. CTG18.1 Expansion in *TCF4* Increases likelihood of transplantation in Fuchs corneal dystrophy. *Cornea*. 2017;36(1):40-43. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001049>.

20. Zarouchlioti C, Sanchez-Pintado B, Hafford Tear NJ, et al. Anti-sense therapy for a common corneal dystrophy ameliorates *TCF4* repeat expansion-mediated toxicity. *Am J Hum Genet.* 2018;102(4): 528-539. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.02.010>.
21. Hu J, Rong Z, Gong X, et al. Oligonucleotides targeting *TCF4* triplet repeat expansion inhibit RNA foci and mis-splicing in Fuchs' dystrophy. *Hum Mol Genet.* 2018;27(6):1015-1026. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy018>.
22. Luther M, Grunauer-Kloevekovn C, Weidle E, et al. TGC repeats in intron 2 of the *TCF4* gene have a good predictive power regarding to Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2016;233(2):187-194. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1546138>.
23. Mootha VV, Gong X, Ku HC, Xing C. Association and familial segregation of CTG18.1 trinucleotide repeat expansion of *TCF4* gene in Fuchs' endothelial corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(1):33-42. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-12611>.
24. Nakano M, Okumura N, Nakagawa H, et al. Trinucleotide repeat expansion in the *TCF4* gene in Fuchs' endothelial corneal dystrophy in Japanese. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(8):4865-4869. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-17082>.
25. Xing C, Gong X, Hussain I, et al. Transethnic replication of association of CTG18.1 repeat expansion of *TCF4* gene with Fuchs' corneal dystrophy in Chinese implies common causal variant. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(11):7073-7078. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-15390>.
26. Антонова О.П. Современные аспекты диагностики и лечения первичной эндотелиальной дистрофии роговицы (Фукаса): Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2016. — 127 с. [Antonova OP. Sovremennyye aspekty diagnostiki i lecheniya pervichnoy endotelial'noy distrofii rogovitsy (Fuksa). [dissertation] Moscow; 2016. 127 p. (In Russ.)]

Сведения об авторах

Санасар Сурикович Папанян — аспирант кафедры офтальмологии с клиникой. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. SPIN: 9794-4692. E-mail: Dr.papanyan@yandex.ru.

Сергей Юрьевич Астахов — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии с клиникой. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. SPIN: 7732-1150. E-mail: astakhov73@mail.ru.

Владимир Дмитриевич Назаров — младший научный сотрудник лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний, Научно-методический центр по молекулярной медицине. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: nazarov19932@mail.ru.

Сергей Владимирович Лапин — канд. мед. наук, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний, Научно-методический центр по молекулярной медицине. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: svlapin@mail.ru.

Сергей Александрович Новиков — д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии с клиникой. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: serg2705@yandex.ru.

Инна Александровна Рикс — канд. мед. наук, ассистент кафедры офтальмологии с клиникой. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: riks0503@yandex.ru.

Information about the authors

Sanasar S. Papanyan — MD, Aspirant, Ophthalmology Department. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. SPIN: 9794-4692. E-mail: Dr.papanyan@yandex.ru.

Sergey Yu. Astakhov — MD, PhD, DMedSc, Professor, Head of the Department. Department. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. SPIN: 7732-1150. E-mail: astakhov73@mail.ru.

Vladimir D. Nazarov — Research Fellow, Laboratory of Autoimmune Diagnostics, Center for Molecular Medicine. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nazarov19932@mail.ru.

Sergey V. Lapin — MD, PhD, Head, Laboratory of Autoimmune Diagnostics, Center for Molecular Medicine. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: svlapin@mail.ru.

Sergey A. Novikov — MD, PhD, DMedSc, Professor, Ophthalmology Department. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: serg2705@yandex.ru.

Inna A. Riks — MD, PhD, Assistant. Ophthalmology department. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: riks0503@yandex.ru.

Сведения об авторах

Лилия Камилевна Аникина — студентка 6-го курса лечебного факультета. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: lily-sai@yandex.ru.

Ксения Сергеевна Довыденко — студентка 6-го курса лечебного факультета. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ksenisens@gmail.com.

Information about the authors

Liliya K. Anikina — Student of 6th year. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: lily-sai@yandex.ru.

Kseniya S. Davydenko — Student of 6th year. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ksenisens@gmail.com.