

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-3-46-62>



МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ: КОЛЛАГЕНОПАТИИ

Ткачук Е.А., Семинский И.Ж.

Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Нарушения развития соединительной ткани отличаются широким полиморфизмом клинических проявлений. Осложнения, которые развиваются на их основе, часто имеют тяжёлые последствия и значительно ухудшают качество жизни пациента. Клиническая диагностика наследственных дисплазий соединительной ткани достаточно сложная задача, в виду широкого спектра клинических проявлений, но и важная часть успешной диагностики. Одним из распространённых вариантов дисплазий соединительной ткани являются коллагенопатии.

Цель. Провести анализ молекулярно-генетических причин развития коллагенопатий и определить особенности их клинического проявления.

Результаты. Проанализированы молекулярно-генетические основы развития коллагенопатий. Рассмотрены современные представления о строении соединительной ткани, её функциях и формировании коллагеновых волокон. Показаны клинические особенности различных вариантов синдромальных коллагенопатий, их молекулярно-генетические причины и функции 28 типов коллагенов. Приведены основные несиндромальные виды коллагенопатий.

Заключение. Диагностика наследственной патологии, в частности вариантов нарушения строения коллагеновых волокон, является достаточно сложной задачей, а окончательный диагноз определяется с помощью ДНК-диагностики. В связи с этим особую важность имеет понимание клинических особенностей и молекулярно-генетических основ наследственных коллагенопатий, а также их систематизация для успешной диагностики и своевременного эффективного лечения.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, коллагенопатии, COL1A- COL28A

Для цитирования: Ткачук Е.А., Семинский И.Ж. Молекулярно-генетические факторы развития дисплазии соединительной ткани: коллагенопатии. *Байкальский медицинский журнал*. 2025; 4(3): 46-62. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-3-46-62>

MOLECULAR GENETIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA: COLLAGENOPATHIES

Elena A. Tkachuk, Igor Zh. Seminsky

Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Connective tissue development disorders are characterized by a wide polymorphism of clinical manifestations. Complications that develop on their basis often have severe consequences and significantly worsen the patient's quality of life. Clinical diagnostics of hereditary connective tissue dysplasia is quite a complex task, due to the wide range of clinical manifestations, but also an important part of successful diagnostics. One of the common variants of connective tissue dysplasia is collagenopathies.

Aim. To analyze the molecular genetic causes of collagenopathies and determine the features of their clinical manifestation.

Results. The molecular genetic basis for the development of collagenopathies is analyzed. Modern concepts of the structure of connective tissue, its functions and the formation of collagen fibers are considered. Clinical features of various variants of syndromic collagenopathies, their molecular genetic causes and functions of 28 types of collagens are shown. The main non-syndromic types of collagenopathies are given.

Conclusion. Diagnosis of hereditary pathology, in particular, variants of collagen fiber structure disorder, is a rather complex task, and the final diagnosis is determined using expensive DNA diagnostics. In this regard, understanding the clinical features and molecular genetic basis of hereditary collagenopathies, as well as their systematization for successful diagnosis and timely effective treatment, is of particular importance.

Key words: *connective tissue dysplasia, collagenopathies, COL1A- COL28A*

For citation: Tkachuk E.A., Seminsky I.Zh. Molecular genetic factors in the development of connective tissue dysplasia: Collagenopathies. *Baikal Medical Journal*. 2025; 4(3): 46-62. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-3-46-62>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Понятие «дисплазии соединительной ткани» (ДСТ) объединяет достаточно большое количество заболеваний, которые можно встретить в любом возрасте. Клинические проявления ДСТ отличаются широким полиморфизмом [1] и часто игнорируются врачами. Однако осложнения, которые развиваются на их основе, имеют тяжёлые последствия и значительно ухудшают качество жизни пациента. ДСТ представлены несколькими типами нарушений, среди них самыми распространёнными являются коллагенопатии. В связи с этим понимание роли ДСТ в развитии патологических состояний и её молекулярно-генетическая диагностика может иметь решающее значение для назначения эффективного лечения и профилактики осложнений.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести анализ молекулярно-генетических причин развития коллагенопатий и определить особенности их клинического проявления.

ВВЕДЕНИЕ

ДСТ – это нарушение развития соединительной ткани, имеющее полисистемный и полиорганный характер, наследственную природу, моногенный и мультифакториальный тип наследования [2].

Моногенные нарушения развития соединительной ткани – гетерогенная группа заболеваний, которые имеют множественные полиорганные нарушения и встречаются сразу при нескольких синдромах [2]. Многие практикующие врачи считают, что моногенных нарушений соединительной ткани не так много и в основном это синдром Марфана и Элерса – Данлоса, а также несовершенный остеогенез. Однако моногенных заболеваний соединительной ткани насчитывается около 400, но большинство из них диагностируется редко [3].

Мультифакториальные (полигенные) заболевания диагностировать ещё труднее, и поэтому в большинстве случаев можно встретить диагноз «недифференцированное нарушение соединительной ткани», что конечно не способствует назначению адекватного лечения и профилактике.

Классификация ДСТ до сих пор является дискуссионной, однако для клинициста важно знать молекулярно-генетическую причину заболевания. Именно молекулярно-генетическая классификация основана на понимании наследования механизмов, отвечающих за образование и функционирование соединительной ткани. Известно, что в этих процессах участвуют следующие гены: гены коллагенов (Col1A–Col28A), эластинов, фибриллинов, фибулинов, ламинов, тромбоспондинов, протеогликанов, факторов роста фибробластов, а также их рецепторов и антагонистов. Продукты этих генов присутствуют во всех видах тканей, поэтому ДСТ характеризуются полисистемными и полиорганными клиническими проявлениями [3].

В эмбриональном периоде соединительная ткань представлена мезенхимой, из которой развиваются все остальные виды соединительной ткани, и слизистой тканью пупочного канатика. Мезенхима во взрослом организме даёт начало собственно соединительной ткани, соединительной ткани со специфическими свойствами (ретикулярная, жировая, пигментная), скелетной (твёрдой) соединительной ткани (костной и хрящевой) и жидкой соединительной ткани (крови и лимфы) (табл. 1). Нарушения гистогенеза мезенхимы вызывают развитие структурных дефектов во всех этих тканях и дают самую разнообразную клиническую картину (табл. 2) [4].

Соединительная ткань состоит из волокон, основного вещества и клеток. Нарушения в составе каждого компонента приводит к заболеваниям, протекающим по типу ДСТ.

Волокна собственно соединительной ткани представлены коллагеновыми, эластиновыми и ретикулярными волокнами.

ТАБЛИЦА 1
ГИСТОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ОСНОВНЫХ ТИПОВ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Тип соединительной ткани	Виды волокон (1), клеток (2) и межклеточного вещества (3)	Место нахождения	Функции
Рыхлая	1. Коллагеновые , эластические, ретикулярные волокна. 2. Фибробласты, фиброциты, ретикулоциты, макрофаги, лимфоциты, моноциты, базофилы, плазмоциты, адипоциты, меланоциты, гранулоциты. 3. Гликозаминогликаны, протеогликаны.	Все органы и ткани организма	Опорная, защитная, трофическая, репаративная

TABLE 1
HISTOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF THE MAIN
TYPES OF CONNECTIVE TISSUE

Плотная волокнистая неоформленная	1. Коллагеновые (расположены в различных направлениях), эластические (небольшое количество) и ретикулярные волокна. 2. Фиброциты, фибробласты.	Футляры нервов, твёрдая оболочка мозга, капсулы органов, трабекулы, склера, надкостница, суставные капсулы, клапаны сердца, перикард	Формообразующая, механическая, защитная, регенеративная
Плотная волокнистая оформленная	1. Коллагеновые (расположены в одной плоскости в виде параллельных пучков), эластические (небольшое количество) и ретикулярные волокна. 2. Фиброциты. 3. Аморфное вещество (гликозаминогликаны).	Сухожилия, связки, фасции	Формообразующая, механическая, двигательная, регенеративная
Эластическая	1. Эластические волокна (образуют окончатые эластические мембраны), коллагеновые (расположены тонкой сетью между эластиновыми волокнами) и ретикулярные волокна. 2. Фибробласты, фиброциты 3. Аморфное вещество (гликозаминогликаны).	Аорта и другие артерии эластического типа, жёлтые связки, эластический конус гортани	Механическая, двигательная, регенеративная
Костная грубоволокнистая	1. Грубые пучки коллагеновых (оссеиновых) волокон. 2. Остеоциты 3. Фосфат кальция (меньше, чем в пластинчатой).	Заросшие швы черепа и в зоне прикрепления сухожилий к костям	Формообразующая, механическая, защитная
Костная пластинчатая	1. Коллагеновые волокна. 2. Остеобласты, остеоциты, остеокласты (моноклеарные фагоциты). 3. Аморфное вещество (небольшое количество в виде гликозаминопротеогликанов, гликопротеинов) – костный матрикс. Аморфное вещество (пропитанное солями кальция) – костные пластинки.	Все кости скелета	Формообразующая, механическая, защитная
Хрящевая гиалиновая	1. Коллагеновые волокна. 2. Хондроциты (образуют изогенные группы). 3. Аморфное вещество (гомогенное прозрачное в виде геля – гликозамины, протеогликаны, гликопротеины).	Рёберные и суставные хрящи, хрящи воздухоносных путей, носовые хрящи	Формообразующая, механическая, защитная
Хрящевая эластическая	1. Эластические волокна (расположенные в разных направлениях). 2. Хондроциты (изогенные группы образуют реже). 3. Протеогликаны.	Ушная раковина, надгортанник, рожковидный и клиновидный хрящи, голосовые отростки черпаловидных хрящей гортани, наружный слуховой проход, слуховая труба	Формообразующая, механическая, защитная
Хрящевая волокнистая	1. Коллагеновые волокна (расположены в направлении сил давления и натяжения). 2. Хондроциты (расположены в лакунах). 3. Аморфное вещество – протеогликаны (в небольшом количестве).	Межпозвоночные диски, лобковый симфиз, в участках прикрепления сухожилий к хрящам	Формообразующая, механическая, защитная

Кровь	1. Фибриноген. 2. Эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, лимфоциты, моноциты. 3. Плазма крови (содержит белки, соли, ферменты)	Кровеносные сосуды	Трофическая, иммунная, транспортная, терморегуляторная
Лимфа	1. Фибриноген. 2. Лимфоциты (90–98 %) из них Т-лимфоцитов 55 %, В-лимфоцитов 2 %, довольно много моноцитов (8–10 %). Также вуалевые и дендритные клетки, родственные макрофагам. При воспалении появляются гранулоциты. 3. Белки, соли, ферменты.	Лимфатические сосуды	Формообразующая, механическая, защитная, транспортная, терморегуляторная, иммунная
Ретикулярная	1. Ретикулярные волокна. 2. Ретикулярные клетки. 3. Аморфное вещество (гликозаминогликаны).	Органы кроветворения и иммунной системы	Опорная, трофическая, регенеративная
Белая жировая	1. Ретикулярные и коллагеновые волокна. 2. Однокапельные адипоциты (жировые клетки). 3. Аморфное вещество (гликозаминогликаны)	Подкожная основа	Защитная, энергетическая, теплоизоляционная, гормональная
Буряя жировая	1. Ретикулярные и коллагеновые волокна. 2. Мелкие многокапельные адипоциты. 3. Аморфное вещество (гликозаминогликаны)	Область шеи, позвоночника и вокруг почек. У новорождённых и детей грудного возраста в забрюшинном пространстве	Защитная, энергетическая, теплоизоляционная
Пигментная	1. Рыхлая волокнистая соединительная ткань. 2. Меланоциты (отростчатые пигментные клетки). 3. Аморфное вещество (гликозаминогликаны).	Радужка и сосудистая оболочка глаза, кожа сосков, мошонки, вокруг заднего прохода	Защитная

В настоящем обзоре рассмотрены заболевания, возникающие вследствие мутаций в генах коллагена (коллагенопатии).

КОЛЛАГЕНОВЫЕ ВОЛОКНА

Среди коллагеновых волокон различают 28 типов [5]. Они характеризуются прочностью и упругостью, не растягиваются. Коллагеновые волокна синтезируются фибробластами. Их синтез происходит в два основных этапа: внутриклеточный – собственно синтез молекул коллагена; внеклеточный (плазмолеммальный) – окончательное созревание и сборка фибрилл (фибриллогенез). Первоначально синтезируются левозакрученные α -цепи проколлагена, которые содержат глицин, пролин и лизин, далее такие цепи созревают с образованием гидроксипролина и гидроксизилина и собираются в трёхцепочечную правозакрученную спираль тропоколлагена. Молекулы тропоколлагена

собираются в фибриллы, в которых одна нить тропоколлагена сдвинута относительно другой на четверть, что придаёт особую прочность собранной фибрилле коллагена. Дополнительную прочность фибриллам придают радикалы лизина и гидроксизилина, образующие сшивки между молекулами тропоколлагена [5].

Каждый тип коллагена контролируется одним или несколькими генами (всего более 40), которые отвечают за последовательность аминокислот в молекуле α -цепи, сочетание вариантов α -цепей в молекуле тропоколлагена и его созревание. В результате формируется 28 типов коллагена, которые образуют фибриллярные, сетевидные формы, якорные фибриллы, филаменты, фибрилл-ассоциированные и трансмембранные коллагены [6, 7].

Каждый тип коллагена выполняет особую функцию в организме, характерен для определённых органов и систем, а мутации в его генах определяют клинические особенности наследственных заболеваний (табл. 2).

ТАБЛИЦА 2

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ
ХАРАКТЕРИСТИКИ ТИПОВ КОЛЛАГЕНА И СВЯЗАННЫЕ
С ИХ НАРУШЕНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ [8, 9]

TABLE 2

GENETIC AND MORPHOFUNCTIONAL
CHARACTERISTICS OF COLLAGEN TYPES AND
DISEASES ASSOCIATED WITH THEIR DISRUPTION [8, 9]

Гены/генные координаты	Органы	Функции	Ассоциированные болезни
I тип коллагена			
Фибриллярные коллагены			
COL1A1 17q21.33	Мягкие и твёрдые ткани, кожа, кости, роговица глаза, склера, стенка артерий и др.	Структурная функция	Синдром Элерса – Данлоса тип 1, несовершенный остеогенез I–IV типов, артрохалазия 1-го типа, болезнь Каффи, остеопороз, склонность к ревматизму
COL1A2 7q21.3	Кожа, кости, сухожилия	Структурная функция	Остеопороз постменопаузальный, синдром Элерса – Данлоса тип 2, артрохалазия 2-го типа, несовершенный остеогенез II–IV типов
II тип коллагена			
Фибриллярные коллагены			
COL2A1 12q13.11	Гиалиновые и фиброзные хрящи, стекловидное тело, роговица	Основные структурные компоненты внеклеточного матрикса	Эпифизарная дисплазия, витреоретинопатия, аваскулярный некроз головки бедренной кости, дисплазия Книста, болезнь Легга – Кальве – Пертеса, синдром Стиклера, спондилометафизарная дисплазия, ахондрогенез
III тип коллагена			
Фибриллярные коллагены			
COL3A1 2q32.2	Дерма кожи плода, стенки крупных кровеносных сосудов, ретикулярные волокна органов кроветворения	Регулирует целостность базальной мембраны и кортикальной пластинки в головном мозге, что важно для миграции нейронов [10]	Синдром Элерса – Данлоса сосудистого типа, фибромышечная дисплазия, аневризма аорты, полимикрогирия сосудистого типа
IV тип коллагена			
Интерстициальные (сетепобразующие) коллагены			
COL4A1 13q34	Базальные мембраны, капсула хрусталика	Ингибирует ангиогенез [11]	Наследственная ангиопатия (с нефропатией, аневризмами и мышечными судорогами), заболевание мелких сосудов головного мозга (с аномалиями зрения или без них), микроангиопатия и лейкоэнцефалопатия мостовая, синдром Гудпасчера
COL4A2 13q34	Базальные мембраны	Образует листообразные базальные мембраны, которые отделяют эпителий от соединительной ткани совместно с ламинином, энтактином и гепарансульфатными протеогликанами	Заболевания мелких сосудов головного мозга 2-го типа с порэнцефалией [12]
COL4A3 2q36.3	Базальные мембраны почек, скелетные мышцы и лёгкие взрослого человека, а также почки и лёгкие плода	Образует базальные мембраны	Синдром Альпорта, семейная доброкачественная гематурия 2-го типа
COL4A4 2q36.3	Базальные мембраны	Образует базальные мембраны	Синдром Альпорта 2-го типа (аутосомно-рецессивный), семейная доброкачественная гематурия
COL4A5 Xq22.3	Базальные мембраны	Участвуют в управлении аксонами во время развития (за счёт Col4a5 на поверхности базальной мембраны происходит управление аксонами ганглиозных клеток сетчатки)	Синдром Альпорта 1-го типа (сцепленный с X-хромосомой)

COL4A6 Xq22.3	Базальные мембраны	Участвует в нормальной дифференцировке гладких мышц	Глухота (сцепленная с X-хромосомой). В сочетании с мутацией COL4A5 вызывает X-сцепленную форму синдрома Альпорта в сочетании с диффузным лейомиоматозом пищевода
-------------------------	--------------------	-----------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

V тип коллагена**Фибриллярные коллагены**

COL5A1 9q34.3	Мягкие ткани, плацента, сосуды, хорин	Регулирует фибрилlogenез за счёт формирования сердцевин внутри фибрилл	Синдром Элерса – Данлоса, фиброзно-мышечная дисплазия мультифокального типа
COL5A2 2q32.2	Распределён перичеллюлярно	Способствует ориентации волокон большого диаметра [13]	Синдром Элерса – Данлоса классического типа
COL5A3 19p13.2	Молочная железа, плацента, матка, сердце и лёгкие плода и умеренно в сердце и мозге взрослого человека	Обеспечивает прочность на разрыв	Тендопатия ахиллова сухожилия

VI тип коллагена**Коллагены, формирующие филаменты-бусины**

COL6A1 21q22.3	Мягкие ткани и хрящи, нервы, кровеносные сосуды и крупные коллагеновые фибриллы	Поддерживает структуру и функции внеклеточного матрикса	Миопатия Бетлема 1А типа, врождённая мышечная дистрофия Ульриха 1А типа
COL6A2 21q22.3	Повсеместно	Поддерживает структуру и функции внеклеточного матрикса	Миопатия Бетлема 1В типа, врождённая мышечная дистрофия Ульриха 1В типа, врождённый миосклероз
COL6A3 2q37.3	Нейроны мозга, мозжечок и полосатое тело, максимально в стволе мозга и среднем мозге [14]	Структура внеклеточного матрикса мозга	Миопатия Бетлема 1С типа, дистония-27, врождённая мышечная дистрофия Ульриха 1С типа
COL6A4 3p25.1	Хрящ	Содержит домены фактора Виллебранда	Остеоартрит
COL6A5 3q22.1	Кожа, лёгкие, тонкий кишечник, толстая кишка и яички, скелетные мышцы	Содержащих домены фактора Виллебранда. Образует филаменты с глобулярными доменами, которые участвуют во взаимодействиях белок-лиганд для организации тканевой архитектуры и клеточной адгезии [15]	Хронический нейропатический зуд Мартинелли-Бонески [16]
COL6A6 3q22.1	Скелетные мышцы	Образуют особые сети микрофирилл в соединительной ткани и взаимодействуют с другими компонентами внеклеточного матрикса	Наследственная миопатия

VII тип коллагена**Коллаген, формирующий якорные фибриллы**

COL7A1 3p21.31	Кожа (под базальной мембраной в зоне дермо-эпидермальной базальной мембраны)	Якорные фибриллы при соединении кожи и эпидермиса	Буллёзный эпидермолиз, несиндромное врождённое заболевание ногтей, транзиторный буллёз новорождённых
--------------------------	------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------

VIII тип коллагена**Сетеобразующие коллагены**

COL8A1 3q12.1	Роговица, эндотелий	Структурная функция	Дистрофия роговицы
-------------------------	---------------------	---------------------	--------------------

COL8A2 1p34.3	Эндотелиальные клетки роговицы и сосудов	Структурная функция роговицы	Дистрофия роговицы эндотелиального типа Фукса 1, задняя полиморфная дистрофия роговицы 2-го типа
-------------------------	------------------------------------------	------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------

IX тип коллагена

Фибриллярные коллагены

COL9A1 6q13	Хрящи, стекловидное тело гиалинового хряща	Хондрогенез	Синдром Стиклера 4-го типа, остеоартрит, эпифизарная дисплазия
COL9A2 1p34.2	Хрящ	Хондрогенез	Синдром Стиклера 5-го типа, множественная эпифизарная дисплазия 2-го типа
COL9A3 20q13.33	Головной мозг, сетчатка глаза	Хондрогенез	Заболевания межпозвоночных дисков, множественная эпифизарная дисплазия 3-го типа (с миопатией или без неё), синдром Стиклера 6-го типа

X тип коллагена

Сеткообразующие коллагены

COL10A1 6q22.1	Гипертрофическая зона области роста хрящ	Хондрогенез	Метафизарная дисплазия Шмида
--------------------------	------------------------------------------	-------------	------------------------------

XI тип коллагена

Фибрилл-ассоциированные коллагены (FACIT)

COL11A1 1p21.1	Хрящи, стекловидное тело, покровная мембрана внутреннего уха	Формирование костей, пространственной организации хондроцитов пластинки роста	Грыжа межпозвоночного диска поясничного отдела, фиброхондрогенез, глухота (аутосомно-доминантная), синдром Маршалла, синдром Стиклера 1-го типа
COL11A2 6p21.32	Внеклеточный матрикс хряща	Определяет целостность и развитие скелета	Глухота (аутосомно-рецессивная и аутосомно-доминантная), фиброхондрогенез, отоспондиломегаэпифизарная дисплазия, (аутосомно-доминантная), отоспондиломегаэпифизарная дисплазия (аутосомно-рецессивная)

XII тип коллагена

Фибрилл-ассоциированные коллагены (FACIT)

COL12A1 6q13-q14.1	Мягкие ткани	Регулирует синтез коллагена I	Повреждения сухожилий, врождённая мышечная дистрофия Ульриха 2-го типа, миопатия Бетлема 2-го типа
------------------------------	--------------	-------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------

XIII тип коллагена

Трансмембранные коллагены (нефибриллярный)

COL13A1 10q22.1	Поверхность клеток, эпителиальные клетки	Участвует в развитии и созревании нервно-мышечного соединения	Врождённый миастенический синдром [16]
---------------------------	------------------------------------------	---------------------------------------------------------------	----------------------------------------

XIV тип коллагена

Фибрилл-ассоциированные коллагены (FACIT)

COL14A1 Ундулин 8q24.12	Мягкие ткани	Формирование интерстициального внеклеточного матрикса кожи и плаценты	Изменение биомеханических свойств соединительной ткани со сниженной максимальной толерантностью к стрессу и сниженным модулем упругости
--------------------------------------	--------------	-----------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

XV тип коллагена

Коллаген – предшественник эндостатина, обладающий мощным антиангиогенным действием

COL15A1 9q22.33	Эндотелиальные клетки во внутренних органах эмбриона (надпочечники, почки и поджелудочная железа)	Является предшественником эндостатина, обладающего мощным антиангиогенным действием	Карцинома, склонность к мышечным повреждениям, вызванным физической нагрузкой [17]
---------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------

XVI тип коллагена

Фибрилл-ассоциированные коллагены (FACIT)

COL16A1 1p35.2	Повсеместно, роговица	Регенерация тканей, в частности, в заживлении ран и формировании рубцовой ткани	Фиброз, онкологические заболевания
--------------------------	-----------------------	---------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------

XVII тип коллагена**Трансмембранные коллагены**

COL17A1 10q25.1	Поверхность эпидермальных клеток	Является трансмембранным белком	Буллёзный эпидермиолиз, пузырчатка, рецидивирующая эрозивная дистрофия эпителия
---------------------------	----------------------------------	---------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------

XVIII тип коллагена**Коллаген – предшественник эндостатина, обладающий мощным антиангиогенным действием**

COL18A1 эндостатин (мульти-плексины) 21q22.3	Эндотелиальные клетки печени, лёгких и почек	Является мощным антиангиогенным белком	Глаукома (первичная закрытоугольная), синдром Кноблоха 1-го типа
-----------------------------------------------------------	----------------------------------------------	----------------------------------------	------------------------------------------------------------------

XIX тип коллагена**Фибрилл-ассоциированные коллагены (FACIT)**

COL19A1 6q13	Повсеместно	Ремоделирование, рост, дифференцировка и выживаемость тканей	Меланома, карцинома
------------------------	-------------	--------------------------------------------------------------	---------------------

XX тип коллагена**Фибрилл-ассоциированные коллагены (FACIT)**

COL20A1 20q13.33	Эмбриональные ткани	Формирование интерстициального внеклеточного матрикса	Полосатая ладонно-подошвенная кератодермия [1]
----------------------------	---------------------	-------------------------------------------------------	------------------------------------------------

XXI тип коллагена**Фибрилл-ассоциированные коллагены (FACIT)**

COL21A1 6p12.1	Кровеносные сосуды гладкомышечных клеток аорты сердца, плацента, тощая кишка, скелетные мышцы, толстая кишка, почки, печень и лёгкие	Связывание коллагеновых фибрилл с другими молекулами матрикса, участие в развитии кровеносных сосудов	Несиндромная расщелина губы и/или нёба [18]
--------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------

XXII тип коллагена**Фибрилл-ассоциированные коллагены (FACIT)**

COL22A1 8q24.23-q24.3	Только в местах мышечно-сухожильных соединений. Максимальная экспрессия в ранних сперматозоидах	Лиганд клеточной адгезии для лёгочных фибробластов	Нет данных
---------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------	------------

XXIII тип коллагена**Трансмембранные коллагены**

COL23A1 5q35.3	Опухолевые клетки	Цитоплазматический и трансмембранный домены данного коллагена необходимы для нацеливания на клеточную поверхность	Обнаружен в метастатических опухолевых клетках
--------------------------	-------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------

XXIV тип коллагена**Фибриллярные коллагены**

COL24A1 1p22.3	Кости, сетчатка, меньше в роговице, коже и сухожилиях	Формирует скелетные элементы головы и конечностей	Остеохондроз
--------------------------	-------------------------------------------------------	---------------------------------------------------	--------------

XXV тип коллагена**Трансмембранные коллагены**

COL25A1 4q25	Атеросклеротические бляшки мозга, гиппокамп, затылочная доля, лобная доля, зрительный нерв, меньше в левом полушарии мозжечка	Мембраносвязанный коллаген, специфичный для мозга	Болезнь Альцгеймера, врождённый фиброз экстракюлярных мышц 5-го типа
------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------

XXVI тип коллагена**Фибриллярные коллагены**

COL26A1 7q22.1	Половые органы трансфицированных эмбриональных клеток почек, спинномозговые нервы и ганглии, мезенхима головы (слюнные железы, внутреннее уха), скелетные мышцы	Образование внеклеточного матрикса, формирование конечностей	Голопрозэнцефалия, тяжёлая синдактилия верхних и синполидактилия нижних конечностей
--------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

XXVII тип коллагена**Фибриллярные коллагены**

COL27A1 9q32	Мягкие ткани хрящей, кожи и сухожилий, мозжечок, спинной мозг, меньше – в скелетных мышцах и мозге плода	Структурообразующая функция	Синдром Стила, низкий рост, дисплазия тазобедренного сустава, сколиоз, аномалии шейного отдела позвоночника, запястная коалиция, дегенерации позвоночника
------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

XXVIII тип коллагена**Коллаген, содержащий домены фактора фон Виллебранда**

COL28A1 7p21.3	Нервная система, ганглии задних корешков спинного мозга, периферические нервы, сердце, лёгкие, соединительная ткань свода черепа и кожи	Структурный компонент внеклеточного матрикса, обеспечивающий прочность на разрыв и клеточную адгезию	Нет данных
--------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------

Все коллагенопатии можно разделить на синдромальные и несиндромальные, а также среди этих же заболеваний можно выделить моногенные и мультифакториальные (развивающиеся при сочетании мутаций в гене коллагена и других генов).

НЕСИНДРОМАЛЬНЫЕ КОЛЛАГЕНОПАТИИ

К несиндромальным коллагенопатиям относят наследственную ангиопатию (с нефропатией, аневризмами и мышечными судорогами), аневризму аорты, артрохалазию, ахондрогенез, буллёзный эпидермолиз, витреоретинопатию, семейную доброкачественную гематурию, первичную закрытоугольную глаукому, X-сцепленную глухоту, дистрофию роговицы, несиндромное врождённое заболевание ногтей, заболевание межпозвоночных дисков, карциному, лейкоэнцефалопатию, меланому, микроангиопатию, врождённый миосклероз, остеоартрит, остеопороз, остеохондроз, повреждения сухожилий, полимикрогирию, полосатую ладонно-подошвенную кератодермию, рецидивирующую эрозивную дистрофию эпителия, спондилометафизарную дисплазию, транзиторный буллёз новорождённых, врождённый фиброз экстраокулярных мышц, фибромышечную дисплазию, хронический нейропатиче-

ский зуд Мартинелли-Бонески, эпифизарную дисплазию [8–18].

СИНДРОМАЛЬНЫЕ КОЛЛАГЕНОПАТИИ**Болезнь Альцгеймера**

Несмотря на то, что болезнь Альцгеймера вызывается мутациями в генах пресенилина-1 (*PSEN1*), синтазы оксида азота (*NOS3*), урокиназы (*PLAU*), миелопероксидазы (*MPO*), церебрососудистого амилоидного пептида (*APP*) и др., при этом заболевании в синильных бляшках мозга обнаруживается коллаген XXV типа, кодируемый геном *COL25A1*. В синильных бляшках этот коллаген связан с толстыми пучками или крупными гранулоподобными структурами амилоида [19], что способствует формированию синильной бляшки.

Болезнь Каффи (инфантильный кортикальный гиперостоз)

Это аутосомно-доминантное заболевание, вызванное мутацией в гене *COL1A1*. При этом синдроме у детей в возрасте до 5–6 месяцев формируются поднадкостничные костные образования. Клинически заболевание проявляется отёком суставов, лихорадкой и болезненностью. Также может наблюдаться

ся гипермобильность суставов, повышенная эластичность кожи, грыжи, переломы костей. Чаще поражаются диафизы длинных трубчатых костей, нижняя челюсть и ключица. К 2 годам заболевание проходит самостоятельно и требуется только симптоматическое лечение [20].

Болезнь Легга – Кальве – Пертеса (аваскулярный некроз головки бедренной кости)

Заболевание характеризуется нарушением кровообращения в головке бедренной кости, что приводит к аваскулярному некрозу при интенсивном росте у ребёнка. Связано с гетерогенной мутацией в гене *COL2A1*, которая наследуется по аутосомно-доминантному типу, но само заболевание зависит и от других генов (полигенное наследование), что доказали популяционные исследования [21]. При рождении может проявляться врождённым вывихом бедра, а при прогрессировании заболевания – ишемией, реваскуляризацией, переломами, репарацией и ремоделированием кости, низким ростом. К 20–30 годам бедренный сустав разрушается [21].

Врождённая мышечная дистрофия Ульриха и миопатия Бетлема

По сути, это два синдрома с очень похожей клиникой и мутациями в генах коллагена VI типа – *COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3*. Считается, что миопатия Бетлема протекает более мягко, манифестирует во взрослом возрасте и связана с аллельной мутацией в одном из этих генов [22]. По мнению других авторов, полиморфизм клинических проявлений при этих заболеваниях может быть связан с мутацией в одном или сразу нескольких генах коллагена VI типа, либо в сочетании с мутацией в других генах [23], либо с дисфункцией митохондрий [24]. Помимо этого, авторы указывают, что эти заболевания могут наследоваться как по аутосомно-доминантному, так и по аутосомно-рецессивному типу, что осложняет диагностику [22].

Миодистрофия Ульриха дебютирует в большинстве случаев мышечной слабостью и множественными контрактурами при рождении или в раннем младенчестве. В дальнейшем развивается гиперэластичность связок (преимущественно межфаланговых суставов и лодыжек), гиперкератоз, поверхностный фолликулит, келоидные рубцы, прогрессирующее нарастание аксиальных и проксимальных ретракций с утратой навыка самостоятельного передвижения, ригидностью позвоночника с кифозом и прогрессирующим сколиозом. При миодистрофии Ульриха большинство пациентов утрачивают способность самостоятельно передвигаться, нарушается функция диафрагмы с нарастанием дыхательной недостаточности. При лёгких формах миопатии Бетлема пациенты могут считать себя полностью здоровыми [23]. Фенотипической особенностью пациентов может быть округлое лицо, оттопыренные уши, слабость нижних век [22].

Дисплазия Книста

Вызвана мутацией в гене *COL2A1* и характеризуется скелетными и краниофациальными аномалиями: непропорциональная карликовость, короткое туловище и конечности, маленький таз, кифосколиоз, выступающие суставы, ранний остеоартрит (ограничивающий движение), гипоплазия средней части лица, расщелина нёба, ранняя миопия, отслоение сетчатки и потеря слуха, коронарные расщелины позвонков и гантелеобразные бедренные кости, хрящи в виде «швейцарского сыра» [25]. Также при данном заболевании обнаружены мукополисахаридные нарушения в виде высокой экскреции кератансульфата с мочой [26].

Метафизарная дисплазия типа Шмида

Вызвана мутацией в гене *COL10A1*. Характеризуется низким ростом, искривлением длинных трубчатых костей, расширением и неравномерностью пластин роста (особенно в дистальном и проксимальном отделах бедренной кости), увеличением эпифиза головки бедренной кости в раннем детстве, варусной деформацией тазобедренного сустава, изменением передних отделов рёбер, платиспондилией, аномалией тел позвонков и неровностью замыкательных пластинок позвонков [27].

Несовершенный остеогенез (болезнь Лобштейна – Вролика)

Это заболевание характеризуется уменьшением костной массы и её хрупкостью. Клинические проявления включают: повышенную ломкость костей (в том числе внутриутробные переломы), развитие деформаций костей конечностей, голубые склеры, треугольную форму лица, макроцефалию, гидроцефалию, базилярную инвагинацию, нарушение слуха, добавочные кости черепа, гипермобильность суставов, «янтарные» зубы с высокой стираемостью, сколиоз, кифоз, лёгкую ранимость кожи, грыжи (паховая и/или пупочная), поражение клапанного аппарата сердца, дыхательную недостаточность, астигматизм, кератоконус, глаукому [28]. В 90 % случаев причиной заболевания является мутация в генах *COL1A1* и *COL1A2*. В остальных случаях заболевание связано с мутациями в других генах: *IFITM5* (интерферон-индуцированный трансмембранный белок 5), *SERPINF1* (серпин, ингибитор сериновых протеаз), *CRTAP* (хрящ-ассоциированный белок), *LEPRE1* (протеогликан, обогащённый лейцином и пролином 1), *PPIB* (пептидил-пролил изомераза В), *SERPINH1* (серпин, ингибитор сериновых протеаз), *FKBP10* (FK506-связывающий белок 10), *SP7* (Sp7 транскрипционный фактор), *BMP1* (морфогенетический протеин кости 1), *TMEM38B* (трансмембранный белок 38В), *WNT1* (Wnt семейный белок 1), *CREB3L1* (цАМФ-чувствительный элемент-связывающий белок 3-подобный 1), *SPARC* (секретируемый кислый белок богатый цистеином), *FAM64A* (регулятор распределения хромосом 1), *MBTPS2* (протеаза мембра-

носвязанного фактора транскрипции), *PLOD2* (лилизгидроксилаза 2), *PLS3* (Т-пластин) [28]. В связи с этим молекулярно-генетическая классификация представлена 19 типами заболеваний, при этой патологии мутации, связанные с генами коллагена, наследуются по аутосомно-доминантному типу, а практически все остальные дефекты – по аутосомно-рецессивному. Однако такая классификация неудобна в клинической практике, и в настоящий момент используется классификация Д. Силленса с соавт., предложенная в 1979 г. и дополненная в 2009 г. на встрече Международного комитета номенклатуры конституциональных нарушений скелета (INCDS). Она основана на клиническом принципе и включает 5 типов несовершенного остеогенеза [28] (табл. 3).

Синдром Элерса – Данлоса

Заболевание характеризуется чрезмерной гибкостью суставов, аномальной эластичностью и нарушением прочности кожи. Другими признаками заболевания могут быть: снижение сосудистого тонуса, сосудистая недостаточность, птоз, отслойка сетчатки, частичная адонтия, сверхкомплектные зубы, опалесцирующая эмаль, пародонтоз, множественный кариес, сколиоз, кифоз, лордоз, плоская спина, вдавление грудины, грыжи (пупочная, белой линии, паховая, диафрагмальная), спонтанная перфорация

кишечника, варикозные вены, подкожные подвижные узелки на голенях, пролапс митрального клапана, аритмии, вегетососудистая дистония, птоз желудка, почек и матки, аневризма сосудов мозга, субарахноидальные кровоизлияния, стремительные роды. Причиной служат мутации в генах, контролирующих синтез и созревание коллагена. В зависимости от клинических проявлений и генетической основы была разработана классификация синдрома Элерса – Данлоса, которая включила 13 подтипов заболевания (табл. 4) [29].

Как видно из таблицы 4, большинство клинических типов связано с мутациями в генах коллагенов, а часть – с мутациями в других генах.

Синдром Стиклера

При этом заболевании нарушается структура и функция фибриллярных коллагенов II, IX или XI типов, экспрессирующихся в стекловидном теле, гиалиновых и эластических хрящах. Выделяют 5 типов синдрома Стиклера (табл. 5) [30].

Синдром Маршалла

Характеризуется гипоплазией средней части лица, расщелиной нёба, аномалиями зрения, включая высокую миопию и катаракту, нейросенсорную тугоухость, низкорослость со спондилоэпифизарной дис-

ТАБЛИЦА 3
КЛАССИФИКАЦИЯ НЕСОВЕРШЕННОГО
ОСТЕОГЕНЕЗА (ПО Д. СИЛЛЕНСУ)

Клинический тип	Тяжесть заболевания	Тип наследования	Ген	Клинические особенности
I тип	лёгкая, средняя	АД	<i>COL1A1</i>	Голубые склеры, возможно нарушение слуха
II тип	тяжёлая летальная перинатальная форма	АД	<i>COL1A1</i> <i>COL1A2</i>	Внутриутробные переломы, нарушение минерализации костей черепа, деформации конечностей, респираторные осложнения (приводят к летальному исходу)
III тип	тяжёлая	АД АР	<i>COL1A1</i> <i>COL1A2</i>	Множественные переломы и прогрессирующая деформация скелета, несовершенный дентиногенез
IV тип	от лёгких (как при I типе) до тяжёлых форм (напоминающих III тип)	АД	<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i>	Отсутствие голубых склер и варьирующая клиническая картина
V тип	тяжёлая	АД	<i>IFITM5</i>	Отсутствие голубых склер, формирование гиперпластических костных мозолей после корригирующих операций и переломов, наличие прогрессирующей гетеротопической оссификации межкостной мембраны предплечья, вывих головки лучевой кости

Примечание. АД – аутосомно-доминантный тип наследования, АР – аутосомно-рецессивный тип наследования.

ТАБЛИЦА 4
КЛИНИЧЕСКИЕ ПОДПИТЫ СИНДРОМА
ЭЛЕРСА – ДАНЛОСА

TABLE 4
CLINICAL MANIFESTATIONS OF EHLERS – DANLOS
SYNDROME

Клинический тип	Тип наследования	Генетическая основа	Протеин	Клинические проявления
Классический, I тип	АД	<i>COL5A1</i> <i>COL5A1</i> <i>COL1A1</i> (реже)	Коллаген V типа Коллаген I типа	Гиперрастяжимость кожи, лёгкое образование синяков, гипермобильность суставов и аномальное рубцевание
Подобный классическому, II тип	АР	<i>TNXB</i>	Тенасцин XB	Гиперэластичность кожи, гипермобильность суставов, врождённая гиперплазия надпочечников, скрытое расщепление позвоночника, пролапс митрального клапана, инсульт, желудочно-кишечные кровотечения и преждевременный атеросклероз
Кардиоваскулярный (сердечно-клапанный), III тип	АР	<i>COL1A2</i>	Коллаген I типа	Нарушения со стороны сердечных клапанов
Сосудистый, IV тип	АД	<i>COL3A1</i> <i>COL1A1</i> (реже)	Коллаген III типа Коллаген I типа	Хрупкость кровеносных сосудов и повышенный риск разрывов
Гипермобильный, V тип	АД	Неизвестно	Неизвестно	Генерализованная гипермобильность суставов
Артрохалазия, VI тип	АД	<i>COL1A1</i> <i>COL1A2</i>	Коллаген I типа	Гипермобильность суставов, врождённый вывих бедра и ломкость костей
Дерматоспараксис, VII тип	АР	<i>ADAMTS2</i>	ADAMTS-2	Дряблая, складчатая кожа
Кифосколиотический, VIII тип	АР	<i>PLOD1</i> <i>FKBP14</i>	LH1 FKBP22	Тяжёлый сколиоз, мышечная гипотония и повышенный риск разрыва глазного яблока
Синдром хрупкой роговицы, IX тип	АР	<i>ZNF469</i> <i>PRDM5</i>	ZNF469 PRDM5	Истончение и склонность к разрывам роговицы
Спондилодиспластический, X тип	АР	<i>B4GALT7</i> <i>B3GALT6</i> <i>SLC39A13</i>	4GalT7 3GalT6 ZIP13	Низкорослость, аномалии развития костей предплечья и локтя, искривление конечностей, слабость суставов, повышенная растяжимость кожи и плохое заживление ран
Мышечно-контрактурный, XI тип	АР	<i>CHST14</i> <i>DSE</i>	D4ST1 DSE	Краниофациальный дисморфизм, врождённые контрактуры пальцев, косолапость, тяжёлый кифосколиоз, мышечная гипотония, гиперрастяжимая тонкая кожа, склонная к образованию синяков и атрофических рубцов, морщинистые ладони и поражение глаз
Миопатический, XII тип	АД АР	<i>COL12A1</i>	Коллаген XII типа	Гипермобильность суставов, проксимальные контрактуры и мышечная слабость
Периодонтальный, XIII тип	АД	<i>C1R</i> <i>C1S</i>	C1r C1s	Тяжёлое воспаление пародонта, гингивит, преждевременная потеря зубов. Претибиальная гиперпигментация, акрогерия, хрупкость кожи и дёсен

Примечание. АД – аутосомно-доминантный тип наследования, АР – аутосомно-рецессивный тип наследования.

ТАБЛИЦА 5
КЛИНИЧЕСКИЕ ТИПЫ СИНДРОМА СТИКЛЕРА

TABLE 5
CLINICAL TYPES OF STICKLER SYNDROME

Клинический тип	Тип наследования	Генетическая основа	Клинические проявления
I тип, классический	АД	COL2A1	Глазная симптоматика: миопия, мембранозная аномалия стекловидного тела 1-го типа, отслойка сетчатки, увеличение размера роговицы и глазного яблока. Орофациальные нарушения: уплощение средней части лица, маленький, вздернутый нос с запавшей переносицей и вывернутыми ноздрями, палатосхизис, микроретрогения. Скелетная патология: артропатия, деформация грудной клетки, спондилоэпифизарная дисплазия, гипермобильность суставов, кифосколиотическая осанка, иногда марфаноидный фенотип и др.
I тип, несиндромальный (преимущественно с глазной симптоматикой)	АД	COL2A1	Глазная симптоматика: врожденная мембранозная аномалия стекловидного тела 1-го типа, регматогенная отслойка, решётчатая дегенерация сетчатки, увеличение глазного яблока и др.
II тип, с формированием фенотипа «стекловидного тела с бусинами»	АД	COL11A1	Глазная симптоматика: ранняя миопия, мембранозная аномалия стекловидного тела 2-го типа, отслойка сетчатки, решётчатая дистрофия, увеличение размера глазного яблока, катаракта. Тяжёлые нарушения слуха (52 %): сенсоневральная тугоухость, гипермобильность барабанной перепонки. Черепно-лицевые аномалии, раздвоенный язычок. Мышечно-скелетные аномалии: мягкая форма спондилоэпифизарной дисплазии, гипермобильность суставов и артропатии на 3–4-м десятилетиях жизни.
III тип, отоспондиломега-эпифизарная дисплазия	АД	COL11A1	Нейросенсорная тугоухость. Увеличение эпифизов. Орофациальные дисморфии. Глазная симптоматика: отсутствует.
IV тип	АР	COL9A1	Глазная симптоматика: витреоретинопатия и миопия. Нейросенсорная тугоухость. Эпифизарная дисплазия.
V тип	АР	COL9A2	Глазная симптоматика: миопия высокой степени, витреоретинальная дегенерация и отслойка сетчатки. Нейросенсорная тугоухость.

Примечание. АД – аутосомно-доминантный тип наследования, АР – аутосомно-рецессивный тип наследования.

плазией и артропатией. В отличие от синдрома Стиклера II типа, он характеризуется менее выраженными глазными проявлениями, но выраженным гипертелоризмом глаз, более выраженной гипоплазией верхней челюсти и эктодермальными аномалиями. Заболевание вызывается мутацией в гене *COL11A1* [31].

Синдром Альпорта

Это наследственное прогрессирующее заболевание, обусловленное мутацией в генах коллагена IV типа (*COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5*), характеризующееся развитием нефропатии в сочетании с нейросенсорной тугоухостью и патологией органов зрения, лейомиоматозом пищевода и желудка, аномалиями сосудов (дилатация аорты, аневризмы нисходящего отдела аорты, внутримозговых и коронарных артерий).

Выделяют несколько типов заболевания, которые клинически различаются тяжестью, началом развития нарушений и половыми особенностями (табл. 6) [32].

Синдром Гудпасчера

Это заболевание является аутоиммунным, при этом антитела образуются к коллагенам IV типа. Проявляется рецидивирующими лёгочными кровотечениями, прогрессирующим гломерулонефритом и почечной недостаточностью. Исследователи связывают это заболевание с мутациями в генах *COL4A3*, *COL4A4* и *COL4A5* [32].

Синдром Стила

Это отдельная клиническая форма, характеризующаяся низким ростом, двусторонним вывихом бе-

ТАБЛИЦА 6
ТИПЫ СИНДРОМА АЛЬПОРТАTABLE 6
TYPES OF ALPURT SYNDROME

Тип синдрома	Тип наследования	Генетические нарушения	Клинические особенности
тип 1	X-сцепленный	Патогенная мутация в гене COL4A5 у пациента или родственников	Мужчины с дефектным геном обычно имеют более тяжёлые симптомы и часто страдают от почечной недостаточности к 40 годам. Женщины-носительницы могут иметь более лёгкие симптомы, либо вообще не иметь.
тип 2	АР	Два аллеля патогенной мутации в генах COL4A3 или COL4A4 у пациента	Заболевание обычно проявляется в детстве или раннем подростковом возрасте.
тип 3А	АД	Гетерозиготная патогенная мутация в генах COL4A3 или COL4A4	Фенотипы варьируются от гематурии до терминальной стадии почечной недостаточности.
тип 3В	Дигенный АР	Патогенные мутации в генах COL4A3 и COL4A4 (в транс-/цисположении) или COL4A5 и COL4A3, или COL4A4	Фенотипы варьируются от гематурии до терминальной стадии почечной недостаточности.

Примечание. АД – аутосомно-доминантный тип наследования, АР – аутосомно-рецессивный тип наследования.

дра и головки лучевой кости, коалицией запястья, сколиозом, полыми стопами и характерными чертами лица, с неудовлетворительными результатами попыток вправления бёдер. Заболевание вызвано мутацией в гене *COL27A1* и наследуется по аутосомно-рецессивному типу [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушения развития соединительной ткани, такие как коллагенопатии, являются серьёзной проблемой для диагностики, учитывая наличие не только моногенных и синдромальных, но также несиндромальных и полигенных форм. В связи с этим определение и анализ мутаций в генах коллагена является необходимым этапом обследования больного перед назначением терапии. Необходимо отметить, что среди коллагенопатий встречаются клинические формы, которые относятся к разным синдромам, однако имеют сходную клинику и связаны с мутациями в одних и тех же генах, что может вызывать затруднения при постановке правильного диагноза. Поэтому систематизация фенотипических проявлений и молекулярно-генетических основ коллагенопатий должна способствовать совершенствованию клинической диагностики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Борзых О.Б., Петрова М.М., Карпова Е.И., Шнайдер Н.А. Дисплазии соединительной ткани в практике врача-косметолога и дерматолога. Особенности диагностики и ведения пациентов. *Вестник дерматологии*

и венерологии. 2022; 98(1): 19-32. [Borzzykh O.B., Petrova M.M., Karpova E.I., Shnyder N.A. Connective tissue disease in the practice of a cosmetologist and dermatologist. Features of diagnosis and management of patients. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2022; 98(1): 19-32. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25208/vdv1232>

2. Жолинский А.В., Кадыкова А.И., Деев Р.В. Современные представления о генетической регуляции гистофизиологии соединительной ткани и её отношение к физическому качеству «гибкости». *Гены и клетки*. 2021; 16(4): 6-13. [Zholinsky A.V., Kadykova A.I., Deev R.V. Modern concepts about genetic regulation of connective tissue gystophysiology and its relationship to the physical quality of “flexibility”. *Genes & Cells*. 2021; 16(4): 6-13. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.23868/202112001>

3. Аббакумова Л.Н., Арсентьев В.Г., Гнусаев С.Ф., Иванова И.И., Кадурина Т.И., Трисветова Е.Л. и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации. *Педиамп*. 2016; 7(2): 5-39. [Abbakumova L.N., Arsentev V.G., Gnusaev S.F., Ivanova I.I., Kadurina T.I., Trisvetova E.L., et al. Multifactorial and hereditary connective tissue disorders in children. Diagnostic algorithms. Management tactics. Russian guidelines. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016; 7(2): 5-39. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/PED725-39>

4. Дисплазии соединительной ткани. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов. *Терапия*. 2018; 6: 10-58. [Connective tissue dysplasia. Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Therapists. *Therapy*. 2018; 6: 10-58. (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2018.6.10-58>

5. Борзых О.Б., Шнайдер Н.А., Карпова Е.И., Петрова М.М., Демина О.М., Насырова Р.Ф. Синтез коллагена в коже, его функциональные и структурные особенности.

- Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021; 16(4): 443-450. [Borzykh O.B., Schneider N.A., Karpova E.I., Petrova M.M., Demina O.M., Nasyrova R.F. Collagen synthesis in the skin, its functional and structural features. *Medical News of North Caucasus*. 2021; 16(4): 443-450. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16108>
6. Потехина Ю.П. Структура и функции коллагена. *Российский остеопатический журнал*. 2016; (1-2): 87-99. [Potekhina Yu.P. Collagen structure and function. *Russian Osteopathic Journal*. 2016; (1-2): 87-99. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2016-1-2-87-99>
7. Румянцева В.А., Заклязьминская Е.В. Клиническое и генетическое разнообразие наследственных дисплазий соединительной ткани. *Клиническая и экспериментальная хирургия*. 2015; 2(8): 5-17. [Rumyantseva V.A., Zaklyazminskaya E.V. Clinical and genetic diversity of hereditary connective tissue dysplasias. *Clinical and experimental surgery*. 2015; 2(8): 5-17. (In Russ.)].
8. Нестеренко З.В. Классификационные концепции дисплазии соединительной ткани. *Здоровье ребёнка*. 2010; (5): 131-133. [Nesterenko Z.V. Classification concepts of connective tissue dysplasia. *Child Health*. 2010; (5): 131-133. (In Russ.)].
9. Хайбуллина Д.Х., Есин Р.Г. Неврологические аспекты дисплазии соединительной ткани. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023; 123(7): 7-11. [Khaibullina D.Kh., Esin R.G. Neurological aspects of connective tissue dysplasia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023; 123(7): 7-11. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20231230717>
10. Vandervore L., Stouffs K., Tanyalçin I., Vanderhaselt T., Roelens F., Holder-Espinasse M., et al. Bi-allelic variants in *COL3A1* encoding the ligand to GPR56 are associated with cobblestone-like cortical malformation, white matter changes and cerebellar cysts. *J Med Genet*. 2017; 54(6): 432-440. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-104421>
11. Maeshima Y., Colorado P.C., Torre A., Holthaus K.A., Grunkemeyer J.A., Ericksen M.B., et al. Distinct antitumor properties of a type IV collagen domain derived from basement membrane. *J Biol Chem*. 2000; 275(28): 21340-21348. <https://doi.org/10.1074/jbc.M001956200>
12. Yoneda Y., Haginoya K., Arai H., Yamaoka S., Tsurusaki Y., Doi H., et al. De novo and inherited mutations in *COL4A2*, encoding the type IV collagen $\alpha 2$ chain cause porencephaly. *Am J Hum Genet*. 2012; 90(1): 86-90. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.11.016>
13. El Masri H., Loong T.H., Meurette G., Podevin J., Zinzindohoue F., Lehur P.A. Bowel perforation in type IV vascular Ehlers – Danlos syndrome. A systematic review. *Tech Coloproctol*. 2018; 22(5): 333-341. <https://doi.org/10.1007/s10151-018-1783-4>
14. Zech M., Lam D.D., Francescato L., Schormair B., Salminen A.V., Jochim A., et al. Recessive mutations in the $\alpha 3$ (VI) collagen gene *COL6A3* cause early-onset isolated dystonia. *Am J Hum Genet*. 2015; 96(6): 883-893. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.04.010>
15. Söderhäll C., Marenholz I., Kersch T., Rüschen-dorf F., Esparza-Gordillo J., Worm M., et al. Variants in a novel epidermal collagen gene (*COL29A1*) are associated with atopic dermatitis. *PLoS Biol*. 2007; 5(9): e242. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050242>
16. Martinelli-Boneschi F., Colombi M., Castori M., Devigili G., Eleopra R., Malik R.A., et al. *COL6A5* variants in familial neuropathic chronic itch. *Brain*. 2017; 140(3): 555-567. <https://doi.org/10.1093/brain/aww343>
17. Eklund L., Piihola J., Komulainen J., Sormunen R., Ongvarrasopone C., Fässler R., et al. Lack of type XV collagen causes a skeletal myopathy and cardiovascular defects in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98(3): 1194-1199. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.3.1194>
18. Mohamad Shah N.S., Sulong S., Wan Sulaiman W.A., Halim A.S. Two novel genes *TOX3* and *COL21A1* in large extended Malay families with nonsyndromic cleft lip and/or palate. *Mol Genet Genomic Med*. 2019; 7(5): e635. <https://doi.org/10.1002/mgg3.635>
19. Sennvik K., Fastbom J., Blomberg M., Wahlund L.O., Winblad B., Benedikz E. Levels of alpha- and beta-secretase cleaved amyloid precursor protein in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients. *Neurosci Lett*. 2000; 278(3): 169-172. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(99\)00929-5](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(99)00929-5)
20. Miyamoto Y., Matsuda T., Kitoh H., Haga N., Ohashi H., Nishimura G., et al. A recurrent mutation in type II collagen gene causes Legg – Calvé – Perthes disease in a Japanese family. *Hum Genet*. 2007; 121(5): 625-629. <https://doi.org/10.1007/s00439-007-0354-y>
21. Rivier F., Meyer P., Walther-Louvie U., Mercier M., Echenne B., Quijano-Roy S. Врождённые мышечные дистрофии: классификация и диагностика. *Нервно-мышечные болезни*. 2014; (1): 6-20. [Rivier F., Meyer P., Walther-Louvie U., Mercier M., Echenne B., Quijano-Roy S. Congenital muscular dystrophies: Classification and diagnostic strategy. *Neuromuscular Diseases*. 2014; (1): 6-20. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2014-0-1-6-14>
22. Ishikawa H., Sugie K., Murayama K., Ito M., Minami N., Nishino I., et al. Ullrich disease: Collagen VI deficiency: EM suggests a new basis for muscular weakness. *Neurology*. 2002; 59(6): 920-923. <https://doi.org/10.1212/wnl.59.6.920>
23. Merlini L., Angelin A., Tiepolo T., Braghetta P., Sabatelli P., Zamparelli A., et al. Cyclosporin A corrects mitochondrial dysfunction and muscle apoptosis in patients with collagen VI myopathies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105(13): 5225-5229. <https://doi.org/10.1073/pnas.0800962105>
24. Al Kaissi A., Ganger R., Roetzer K.M., Schwarzbraun T., Klaushofer K., Grill F. Re-alignment-procedures for skeletal dysplasia in three patients with genetically diverse syndromes. *Orthop Surg*. 2013; 5(1): 33-39. <https://doi.org/10.1111/os.12023>
25. Sergouniotis P.I., Fincham G.S., McNinch A.M., Spickett C., Poulson A.V., Richards A.J., et al. Ophthalmic and molecular genetic findings in Kniest dysplasia. *Eye (Lond)*. 2015; 29(4): 475-482. <https://doi.org/10.1038/eye.2014.334>
26. Savarirayan R., Cormier-Daire V., Lachman R.S., Rimoin D.L. Schmid type metaphyseal chondrodysplasia: A spondylometaphyseal dysplasia identical to the "Japanese" type. *Pediatr Radiol*. 2000; 30(7): 460-463. <https://doi.org/10.1007/s002470000181>

27. Гребенникова Т.А., Гаврилова А.О., Тюльпачков А.Н., Тарбаева Н.В., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Первое в России описание клинического случая несовершенного остеогенеза V типа с тяжёлыми деформациями скелета, обусловленного мутацией с.119С>Т в гене *IFITM5*. *Остеопороз и остеопатии*. 2019; 22(2): 32-37. [Grebennikova T.A., Gavrilova A.O., Tiulpakov A.N., Tarbaeva N.V., Belaya Zh.E., Melnichenko G.A. First description of a type V osteogenesis imperfecta clinical case with severe skeletal deformities caused by a mutation p.119C>T in *IFITM5* gene in Russia. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2019; 22(2): 32-37. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/osteol2103>

28. Malfait F., Francomano C., Byers P., Belmont J., Berglund B., Black J., et al. The 2017 international classification of the Ehlers – Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017; 175(1): 8-26. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31552>

29. Кадурина Т.И., Воронцова Т.Н., Осинская Н.С., Гуламшаева А.Н. Синдромы Стиклера. Генетическая гетерогенность. Клинический полиморфизм. Новые мутации. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2023; 18(3): 260-264. [Kadurina T.I., Vorontsova T.N., Osinovskaya N.S., Gulamshaeva A.N. Stickler syndrome. Genetic heterogeneity. Clinical polymorphism. Novel mutations. *Medical News*

of the North Caucasus. 2023; 18(3): 260-264. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18061>

30. Al Kaissi A., Ganger R., Klaushofer K., Grill F. Significant ophthalmarthropathy associated with ectodermal dysplasia in a child with Marshall – Stickler overlap: A case report. *Cases J*. 2008; 1(1): 270. <https://doi.org/10.1186/1757-1626-1-270>

31. Kashtan C.E., Ding J., Garosi G., Heidet L., Massella L., Nakanishi K., et al. Alport syndrome: A unified classification of genetic disorders of collagen IV $\alpha345$: A position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. *Kidney Int*. 2018; 93(5): 1045-1051. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.12.018>

32. Коломиец В.И., Брежнева Е.Б., Лысогоров Б.Н., Манохина О.Ю. Синдром Гудпасчера. *Крымский терапевтический журнал*. 2020; (4): 68-72. [Kolomiets V.I., Brezhneva E.B., Lysogorov B.N., Manokhina O.Yu. Goodpasture's syndrome. *Crimean therapeutic journal*. 2020; (4): 68-72. (In Russ.)].

33. Flynn J.M., Ramirez N., Betz R., Mulcahey M.J., Pino F., Herrera-Soto J.A., et al. Steel syndrome: Dislocated hips and radial heads, carpal coalition, scoliosis, short stature, and characteristic facial features. *J Pediatr Orthop*. 2010; 30(3): 282-288. <https://doi.org/10.1097/BPO.0b013e3181d3e464>

Конфликт интересов

Ткачук Е.А. является членом редакционного совета с мая 2022 г., заведующим редакцией – с сентября 2025 г.; Семинский И.Ж. является членом редакционного совета с мая 2022 г., научным редактором – с сентября 2025 г., но не имеют никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Вклад авторов

Ткачук Е.А. – разработка дизайна исследования, обзор публикаций, написание текста рукописи
Семинский И.Ж. – написание статьи, научное редактирование.

Информация об авторах

Ткачук Елена Анатольевна – д.м.н., доцент, профессор кафедры генетики, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7525-2657>

Семинский Игорь Жанович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5982-3875>

Для переписки

Ткачук Елена Анатольевна, zdorowie38@gmail.com

Получена 29.04.2025
Принята 10.05.2025
Опубликована 10.09.2025

Conflict of interest

Tkachuk E.A. has been a member of the editorial board since May 2022, Head of the editorial board – since September 2025; Seminsky I.Zh. has been a member of the editorial board since May 2022, Scientific Editor – since September 2025, but have nothing to do with the decision to publish this article. The article has undergone the peer-review procedure adopted by the journal. The authors have not declared any other conflicts of interest.

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Authors' contribution

Tkachuk E.A. – development of the study design, review of publications, writing the manuscript
Seminsky I.Zh. – writing the manuscript, scientific editing.

Information about the authors

Elena A. Tkachuk – Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor of the Department of Genetics, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7525-2657>

Igor Zh. Seminsky – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5982-3875>

Corresponding author

Elena A. Tkachuk, zdorowie38@gmail.com

Received 29.04.2025
Accepted 10.05.2025
Published 10.09.2025