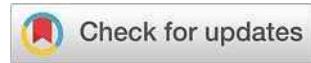


<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-4-19-30>



НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ СИНТЕЗА И СТРУКТУРЫ ЭЛАСТИНОВЫХ ВОЛОКОН

Ткачук Е.А.^{1,2}, Семинский И.Ж.¹

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

² Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований, 665827, г. Ангарск, 12а микрорайон, 3, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Дисплазии соединительной ткани достаточно широко распространены среди населения и часто сопровождаются нарушениями формирования скелета, органов зрения, зубочелюстной системы, нервно-мышечной и сердечно-сосудистой патологией и др. Распространённость наследственных эластинопатий в некоторых популяциях составляет в среднем от 10 до 30 %. Ключевым аспектом в распознавании эластинопатий является клиническая и молекулярно-генетическая диагностика. Недооценённость нарушений развития эластиновых волокон приводит к осложнениям в отдалённой перспективе и снижению качества жизни пациентов.

Цель. Провести анализ молекулярно-генетических и клинических проявлений эластинопатий по данным литературы.

Материалы и методы. Проведён анализ литературных и баз научного цитирования: Online Mendelian Inheritance in Man, Database of Genotypes and Phenotypes, GeneCards (интегрированная база данных, предоставляющая подробную геномную, протеомную, транскриптомную и генетическую информацию о генах человека), GenBank (открытая база данных, содержащая все аннотированные последовательности генов).

Результаты. Показано, что заболевания, связанные с нарушением развития эластиновых тканей, вызываются мутациями в целом ряде генов, таких как *ELN*, *FBN1–FBN3*, *FBLN1–FBLN7*, *TGF-β*, *TGFB1*, *TBP1–LTBP4*, *MFAP1–MFAP4*, *LOX*, *LOX1*, *EMILIN1–EMILIN2*, *VCAN*, *HSPG2*. Как правило, эластинопатии имеют полиморфную клиническую картину и системный характер. Большинство наследственных заболеваний эластиновых волокон проявляются скелетными дисплазиями, сердечно-сосудистыми аномалиями, заболеваниями глаз и кожи. Часто клиническая картина разных заболеваний имеет сходные симптомы и требует дифференциальной диагностики. В связи с этим важным аспектом в диагностике эластинопатий является молекулярно-генетическое подтверждение диагноза.

Заключение. Нарушения развития эластиновых волокон часто остаются недифференцированными. Клиническая и молекулярно-генетическая диагностика эластинопатий является важным аспектом оказания медицинской помощи пациентам с данной патологией. Систематизация фенотипических проявлений и молекулярно-генетических основ эластинопатий необходима для успешного предупреждения отдалённых последствий этих заболеваний.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, эластинопатии, гены *ELN*, *FBN1–FBN3*, *FBLN1–FBLN7*, *TGF-β*, *TGFB1*, *TBP1–LTBP4*, *MFAP1–MFAP4*, *LOX*, *LOX1*, *EMILIN1–EMILIN2*, *VCAN*, *HSPG2*

Для цитирования: Ткачук Е.А., Семинский И.Ж. Наследственные нарушения синтеза и структуры эластиновых волокон. *Байкальский медицинский журнал*. 2025; 4(4): 19-30. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-4-19-30>

HEREDITARY DISORDERS OF THE SYNTHESIS AND STRUCTURE OF ELASTIN FIBERS

Elena A. Tkachuk^{1,2}, Igor Zh. Seminsky¹

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

² East Siberian Institute of Medical and Ecological Research, 665826, Angarsk, Microdistrict 12a, 3, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Connective tissue dysplasia is quite common among the population and is often accompanied by developmental disorders of the skeleton, visual organs, the dental system, neuromuscular and cardiovascular pathologies, etc. The prevalence of hereditary elastinopathy in some populations averages from 10 to 30 %. Clinical and molecular genetic diagnostics are key aspects in recognizing elastinopathies. Underevaluating abnormalities in elastin fiber development leads to long-term complications and a reduced quality of life for patients.

Aim. To analyze the molecular genetic and clinical manifestations of elastinopathies according to literature.

Materials and methods. An analysis of literature and scientific citation databases was conducted, including online Mendelian Inheritance in Man, the Database of Genotypes and Phenotypes, GeneCards (an integrated database providing detailed genomic, proteomic, transcriptomic, and genetic information about human genes), and GenBank (an open database containing all annotated gene sequences).

Results. It was shown that diseases associated with impaired elastin tissue development are caused by a number of genes, such as *ELN*, *FBN1–FBN3*, *FBLN1–FBLN7*, *TGF-β*, *TGFB1*, *TBP1–LTBP4*, *MFAP1–MFAP4*, *LOX*, *LOX1*, *EMILIN1–EMILIN2*, *VCAN* and *HSPG2*. Elastinopathies typically have a polymorphic clinical picture and are systemic in nature. Most hereditary diseases of elastin fibers manifest as skeletal dysplasias, cardiovascular anomalies, eye and skin diseases. The clinical presentation of these diseases often has similar symptoms and requires differential diagnosis. Therefore, molecular genetic confirmation of the diagnosis is an important aspect in the diagnosis of elastinopathies.

Conclusion. Disorders of elastin fiber development often remain undifferentiated. Clinical and molecular genetic diagnosis of elastinopathies is an important aspect of providing medical care to patients with this pathology. Systematization of the phenotypic manifestations and molecular genetic basis of elastinopathies is necessary for the successful prevention of the long-term consequences of these diseases.

Key words: connective tissue dysplasia, elastinopathies, *ELN*, *FBN1–FBN3*, *FBLN1–FBLN7*, *TGF-β*, *TGFB1*, *TBP1–LTBP4*, *MFAP1–MFAP4*, *LOX*, *LOX1*, *EMILIN1–EMILIN2*, *VCAN*, *HSPG2* genes

For citation: Tkachuk E.A., Seminsky I.Zh. Hereditary disorders of the synthesis and structure of elastin fibers. *Baikal Medical Journal*. 2025; 4(4): 19-30. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-4-19-30>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Дисплазии соединительной ткани (ДСТ) широко распространены среди населения и часто сопровождаются скелетными дисплазиями (57 %), офтальмопатиями (36 %), челюстно-лицевыми аномалиями (27 %), нервно-мышечной патологией (22 %), сердечно-сосудистыми заболеваниями (18 %), патологией кожи (18 %), нарушениями слуха (14 %), нарушениями желудочно-кишечного тракта (8 %), бронхолёгочной (6 %) и мочевыделительной (4 %) патологиями [1].

Распространённость наследственных ДСТ в некоторых популяциях составляет в среднем от 10 до 30 % [2]. Большую часть ДСТ составляют недифференцированные формы, однако развитие генетических технологий и современных методов молекулярно-генетической диагностики позволяет выявить этиологическую основу этих заболеваний. Следует отметить, что диагностика ДСТ представляет серьёзные трудности в связи с существованием как моногенных, так и полигенных форм ДСТ, а также с наличием серий аллельных вариантов заболеваний. Важно то, что от правильной диагностики ДСТ зависят тактика ведения таких пациентов и, главное, успешность лечения и профилактики основных осложнений, которые могут быть неочевидны в отдалённой перспективе, но приводят к серьёзным нарушениям качества и продолжительности жизни, снижению трудоспособности. Одним из ключевых аспектов решения этих проблем является своевременная клиническая диагностика ДСТ [1, 2].

Одним из самых распространённых нарушений развития соединительной ткани являются эластинопатии.

ЦЕЛЬ

Проанализировать молекулярно-генетические и клинические проявления эластинопатий для совершенствования диагностики дисплазии соединительной ткани по данным литературных источников за последние 10 лет.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы литературные источники, размещённые в основных базах научного цитирования: Российский индекс научного цитирования, единый каталог Центральной научной медицинской библиотеки, каталог PubMed, OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) [3], dbGaP (Database of Genotypes and Phenotypes) [4], GeneCards (интегрированная база данных, предоставляющая подробную геномную, протеомную, транскриптомную и генетическую информацию о генах человека) [5] и GenBank (открытая база данных, содержащая все аннотированные последовательности дезоксирибонуклеиновой кис-

лоты (ДНК) и рибонуклеиновой кислоты (РНК) и последовательности закодированных в них белков) [6].

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение развития эластиновых волокон приводит к развитию ряда заболеваний, имеющих тяжёлые осложнения и снижающие качество жизни пациентов [7]. Эластиновые волокна в организме встречаются повсеместно и играют важную роль в нормальном функционировании всех органов и систем. В развитии эластиновых волокон задействован целый ряд генов, ответственных за синтез самого эластина (*ELN*) [1, 3]; фибрillinов (*FBN1–FBN3*), входящих в состав микрофибрилл; фибулинов (*FBLN1–FBLN7*), обеспечивающих целостность внеклеточного матрикса, клеточную адгезию и миграцию, ремоделирование тканей [1, 3]; скрытых связывающих белков трансформирующего фактора роста бета (*TGF-β*, transforming growth factor β) [1, 3]; самого индуцированного трансформирующего фактора роста бета (*TGFB1*), контролирующего пролиферацию, клеточную дифференцировку и другие функции в большинстве клеток [1, 3]; латентного трансформирующего фактора роста бета (*LTBP1–LTBP4*), связывающего эластин с *TGF-β* и другими компонентами соединительной ткани [1, 3]; микрофибрилл-ассоциированных гликопротеинов (*MAGP1–MAGP5*) и протеинов (*MFAP1–MFAP4*), расположенных в микрофибриллах [1, 3]; лизилоксидазы (*LOX* и *LOX1*), связывающей коллаген и эластин с образованием перечных связей во внеклеточном матриксе; эмиллина (*EMILIN1–EMILIN2*) – гликопротеина внеклеточного матрикса [1, 3]; версикана (*VCAM*) – протеогликана внеклеточного матрикса, удерживающего воду и участвующего в клеточной миграции [1, 3]; гепарансульфата (*HSPG2*) – гликозаминогликана поверхности и внеклеточного матрикса клеток [1, 3].

Мутации в каждом из этих генов вызывают нарушение развития и функционирование эластина и проявляются наследственными заболеваниями соединительной ткани.

Эластин

Эластин является структурным белком внеклеточного матрикса соединительной ткани, определяющим её упругость, пластичность и растяжимость. Белок синтезируется фибробластами, и с возрастом его выработка снижается, что приводит к потере эластичности кожи. За его синтез отвечает ген эластина (*ELN*). Мутации этого гена вызывают такие заболевания, как эластолизис и надклапанный аортальный стеноз [8].

Эластолизис (*Cutis laxa* или *CL*) – наследственное заболевание, характеризующееся дряблостью кожи, которая свободно свисает, образуя складки. Заболевание может проявляться с младенческого возраста и имеет несколько вариантов [9].

Аутосомно-доминантный тип эластолиза (ADCL) связан с мутацией в генах *ELN* (эластина), *FBLN5* (фибулина-5), *ALDH18A1* (глутамат гамма-полуальдегидсингтетазы). Это наиболее тяжёлая форма, при которой заболевание неуклонно прогрессирует. У пациентов, помимо дряблой кожи, наблюдаются желудочно-кишечные дивертикулы, грыжи, пролапсы половых органов. Реже имеются стеноз

лёгочной артерии, аневризма аорты, бронхокистазы и эмфизема [9].

Аутосомно-рецессивный тип Cutis laxa (ARCL) развивается в результате мутаций в целом ряде генов (табл. 1). Заболевание имеет полиморфные проявления, в которых выделяют подтипы аутосомно-рецессивного варианта *Cutis laxa*. Они различаются тяжестью и клиническими проявлениями. Пациенты

ТАБЛИЦА 1
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ
И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АУТОСОМНО-
РЕЦЕССИВНОГО ТИПА ЭЛАСТОЛИЗИСА

TABLE 1
MOLECULAR GENETIC CAUSES AND CLINICAL
FEATURES OF THE AUTOSOMAL RECESSIVE TYPE
OF CUTANEOUS SCLEROSIS

Подтипы ARCL	Гены	Протеины	Клинические особенности
IA	<i>FBLN5</i>	Фибулин-5	Специфическое, опасное для жизни заболевание, характеризующееся поражением органов, ателектазом и эмфиземой лёгких, дивертикулами желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, а также сосудистыми аномалиями. Сопутствующие аномалии черепа, позднее закрытие родничка, слабость суставов, вывихи бедра и паховая грыжа наблюдались, но встречались редко. Уменьшение количества эластических волокон в дерме и аномальные эластиновые компоненты, выявляемые при электронной микроскопии, являются патогномоничными признаками.
IIA	<i>ATP6V0A2</i>	Мультисубъединичный протонный насос вакуолярного типа (H ⁺ -АТФаза или V-АТФаза)	Аномальный рост, задержка развития и сопутствующие аномалии скелета. Помимо кутислакса, характерны персистирующие широкие роднички, выступающие лобные бугры, небольшая оксицефалия, склоненные вниз глазные щели, перевёрнутые V-образные брови и кариес зубов.
III A	<i>ALDH18A1</i> (10q24)	Глутамат гамма-полуальдегидсингтетаза	Умственная отсталость, гипермобильность суставов, гиперэластичность кожи, катаректа и метаболические нарушения, включая гипераммониемию, гипопролинемию, гипоцитруллинемию и гипоорнитинемию.
IB	<i>EFEMP2</i> (11q13)	Фибулин-4	Наличие тяжёлых системных аномалий соединительной ткани, включая эмфизему, сердечно-лёгочную недостаточность, врождённые переломы, арахнодактилию и хрупкость кровеносных сосудов. Все симптомы связаны с нарушением формирования эластических волокон.
IIB	<i>PYCR1</i> (17q25)	Пирролин-5-карбоксилатредуктаза 1	Аномальный рост, задержка развития и сопутствующие аномалии скелета
IC Синдром Урбана – Рифкина – Дэвиса	<i>LTBP4</i> (19q13)	Латентный трансформирующий фактор роста бета	Дряблая и/или морщинистая кожа, что придаёт преждевременно состарившийся вид. Поражение лица, рук, ног, суставов и туловища может быть различным. Кожа утрачивает эластичность, что резко контрастирует с гиперэластичностью, наблюдаемой при классическом синдроме Элерса – Данлоса.
IIC	<i>ATP6V1E1</i> (22q11)	Вакуолярная H (+)-АТФаза (V-АТФаза), субъединица E	Генерализованная морщинистость кожи с редким подкожно-жировым отложением и дисморфичными прогероидными чертами лица. У большинства пациентов также наблюдаются выраженная гипотония и поражение сердечно-сосудистой системы
IID	<i>ATP6V1A</i> (3q13)	Вакуолярная H (+)-АТФаза (V-АТФаза), альфа-субъединица 1	Генерализованная морщинистость кожи с редким подкожно-жировым скоплением и дисморфичными прогероидными чертами лица. У большинства пациентов также наблюдается выраженная гипотония, а также сердечно-сосудистые и неврологические нарушения
IID	<i>FBNL3</i> (<i>EFEM1</i>)	Фибулин-3	Дисморфизм лица, гипермобильность суставов, мышечная гипотония и множественные тяжёлые грыжи, включая паховые, вентральные, диафрагмальные, седалищные и запирательные, а также крупные дивертикулы желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря. Кожа тонкая и полупрозрачная, легко повреждается; степень дряблости различна и прогрессирует с возрастом у некоторых пациентов

могут иметь дисморфические черты лица (широкий, выступающий лоб, гипотелоризм, эпикант, выступающая луковица носа, плоская скуловая область, большие оттопыренные уши), морщинистую кожу (более выраженную на тыльной стороне рук, ног и живота), гиперпластичные суставы (особенно рук), старческий вид, внутриутробную задержку роста, задержку прибавки массы тела и развития, остеопороз [10].

Также выделяется *X-цепленный рецессивный тип Cutis laxa*. Авторы относят к этому типу эластолизиса лёгкий вариант болезни Менкеса и синдром затылочного рога, вызываемые мутацией в гене *ATP7A* (трансмембранный АТФаза Р-типа, транспортирующая медь). Болезнь Менкеса характеризуется генерализованным дефицитом меди, ранней задержкой роста, своеобразным оволосением (*pili torti*) и очаговой церебральной и мозжечковой дегенерацией. Синдром затылочного рога проявляется костными аномалиями затылочной кости, гиперэластичностью кожи и склонностью к синякам, грыжами, дивертикулами мочевого пузыря, гиперэластичностью суставов, варикозным расширением вен, множественными аномалиями скелета и лёгкими неврологическими нарушениями [11].

Помимо данных типов эластолизиса, выделяют неонатальный синдром Марфана, для которого свойственны эмфизема, сердечные аномалии и диафрагмальная грыжа, контрактуры в локтях, бёдрах и коленях с двусторонним вывихом бедра, арахнодактилия. Причиной заболевания является разрыв хроматиды на стыке 7q31.3 и 7q32 либо транслокация участка 7q31 [11].

Надклапанный аортальный стеноз (SVAS, supravalvular aortic stenosis) возникает в связи с мутациями в гене *ELN*. В описанных клинических случаях SVAS был ассоциирован со стенозом клапанов лёгочной артерии или периферических артерий, кальцинацией восходящей части аорты, иногда с умственной отсталостью и аномалиями лица. Описан случай внезапной смерти ребёнка после премедикации перед катетеризацией сердца, вызванный тяжёлой фиброзно-мышечной дисплазией лёгочных артерий [1, 12].

Фибриллины

Фибриллины являются внеклеточными гликопротеинами. Из них формируются микрофибриллы, которые играют ключевую роль в комплектации эластичных волокон и обеспечивают их прочность и эластичность. Большое количество фибриллинов находятся в коже, лёгких и кровеносных сосудах, что также обеспечивает структурную целостность и связь клеток с внеклеточным матриксом, регулирует рост тканей [13].

Ген *FBN1* (фибриллин-1) отвечает за образование миофибрилл 1-го типа, которые обеспечивают преимущественно силовую структурную поддержку соединительной ткани. Мутации в этом гене вызывают ряд заболеваний, таких как акромикрическая дисплазия, семейная эктопия хрусталика, геле-

офизарная дисплазия 2-го типа, синдром Марфана, синдром MASS, синдром липодистрофии Марфана, синдром жёсткой кожи, синдром Вейля – Марчесани (2-го типа, доминирующий). Все заболевания являются аутосомно-домinantными [13].

Гелеофизарная дисплазия 2-го типа – наследственное прогрессирующее заболевание, которое характеризуется скелетными аномалиями, дисморфиями лица и нарушениями со стороны трахеи и лёгких. Исследователи сходятся во мнении, что клиника этого заболевания напоминает лизосомные болезни накопления [14]. Заболевание вызывается мутацией в гене *FBN1* и имеет две аллельные формы: акромикрическая дисплазия и аутосомно-доминантная форма синдрома Вейля – Марчесани [13].

Гелеофизарная дисплазия 2-го типа характеризуется задержкой костного возраста, конусообразной дисплазией эпифизов (с укорочением трубчатых костей конечностей, кистей, стоп и ограничением движений в суставах), овальными телами позвонков, выраженной низкорослостью и утолщением кожи. К особенностям скелета также относится наличие внутренней выемки головки бедренной кости и второй пястной кости и наружной вырезки пятой пястной кости [14].

Характерным является лицо: круглое с чётко очерченными бровями, маленьким ртом с толстыми губами и длинным, выступающим желобком, а также с длинными ресницами, носом картошкой и вывернутыми ноздрями. Другие особенности – хриплый голос, осложнения со стороны ушей, трахеи и дыхательных путей, а также псевдомускулярное телосложение [14].

Синдром Вейля – Марчесани 2-го типа является аллельным вариантом гелеофизарной дисплазии 2-го типа и акромикрической дисплазии. При синдроме Вейля – Марчесани 2-го типа формируются низкорослость, брахиодактилия, утолщение кожи, миопия или глаукома и лёгкая умственная отсталость [15].

Синдром Марфана. Причиной заболевания является мутация в гене *FBN1*, что проявляется мышечными и скелетными (арахнодактилия, высокий рост, артрит, деформации позвоночника), кардиоваскулярными (дефекты митрального клапана, аневризма аорты), глазными (эктопия хрусталика, миопия), дерматологическими (стрии) и лёгочными изменениями (спонтанный пневмоторакс) [16].

Синдром липодистрофии Марфана также вызывается мутацией в гене *FBN1*. Синдром относится к прогероидным синдромам и характеризуется врождённой липодистрофией. Обычно такие дети рождаются преждевременно и имеют непропорционально удлинённое телосложение и характерные черты лица: проптоз (экзофтальм), миопию, часто – эктопию хрусталика, анти mongolidный разрез глаз, гипоплазию лицевых костей и ретрогнатию. Другими характерными признаками являются гиперэластичность пальцев, арахнодактилия, эктазия твёрдой мозговой оболочки, врождённая липодистрофия, атрофия кожи. Психомоторное развитие нормальное. Наследуется

заболевание по аутосомно-доминантному типу. Заболевание характеризуется выраженным плейотропизмом и клинической вариабельностью [17].

Синдром MASS – наследственный синдром, по сути являющийся лёгким проявлением синдрома Марфана с изолированным пролапсом митрального клапана из-за миксоматозного изменения его створок. Причиной также является мутация в гене *FBN1* [18].

Ген фибриллина 2 (FBN2). Кодируемый им белок фибриллин 2 похож на фибриллин 1. Отличия состоят в богатой глицином последовательности вблизи N-конца у фибриллина 2, а у фибриллина 1 имеется богатая пролином последовательность в мотивах RGD и некоторые другие отличия. Нарушение соотношения в экспрессии фибриллина 1 и фибриллина 2 в хряще уха приводят к формированию аномальной смятости завитков ушной раковины [3]. Он накапливается в соединительнотканых органах раньше, чем фибриллин 1, и преимущественно регулирует процесс ранней сборки эластических волокон [19].

С мутациями в этом гене ассоциированы врождённая контрактурная арахнодактилия и дегенерация жёлтого пятна с ранним началом.

Врождённая контрактурная арахнодактилия наследуется по аутосомно-доминантному типу, характеризуется контрактурами, арахнодактилией, сколиозом и деформированными ушами и напоминает синдром Марфана [20].

Дегенерация жёлтого пятна, или возрастная макулодистрофия (ВМД), является инволюционной центральной хориоретинальной дистрофией, чаще развивается в зрелом и пожилом возрасте и является причиной потери зрения. Встречается в России с частотой 15 случаев на 1000 человек; в возрастном диапазоне старше 75 лет частота ВМД составляет около 30 %. Проявляется в двух формах: сухой и влажной, – при которых в результате гибели клеток в жёлтом пятне (из-за нарушения развития и обмена в соединительной ткани глаза) формируются мельчайшие друзы (буторки), снижается центральное зрение, а при влажной форме наблюдаются рост кровеносных сосудов в сосудистой оболочке глаза, экссудативный отёк и кровоизлияния в сетчатку. В итоге происходит потеря зрения [21].

Ген фибриллина 3 (FBN3) отвечает за синтез макромолекулы внеклеточного матрикса соединительной ткани, выполняющей структурную функцию, способствующую сборке фибриллинов в микрофибриллы. Мутация в этом гене является маркером инсулинерезистентности и дисфункции β-клеток поджелудочной железы, а также ассоциирована с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) [22].

Фибулины

Фибулины – белки, которые связывают эластиновую сердцевину с микрофибриллами, образуя соединительнотканное волокно и обеспечивая тонкую подстройку эластичности волокон, и таким образом выполняют функцию молекулярных шаперонов

(т. е. помогают другим белкам сформировать правильную конфигурацию (фолдинг)). Фибулины в большей степени индуцируются в клетке при стрессе (нагревание, охлаждение, гипоксия) и помогают волокнам восстановить свою функциональную структуру [23].

Ген фибулина 1 (FBLN1) отвечает за целостность внеклеточного матрикса и необходим для развития эндотелия. Кодируемый им белок играет важную роль в процессах эмбрионального развития организма. При мутациях в этом гене наблюдаются синдром синдактилии, неопущение яичек, задержка моторного развития, умственная отсталость с признаками атрофии головного мозга [23].

Ген фибулина 2 (FBLN2) кодирует белок, также расположенный в месте соединения эластина с микрофибриллами и играющий важную роль в развитии и ремоделировании тканей, особенно в местах эпителиально-мезенхимального перехода. Он участвует в формировании тканей из клетки нервного гребня, таких как эндокард. Белок также участвует в поддержания целостности базальной мембранны, формировании молочной железы, сократительной функции гладкомышечных клеток сосудов и перестройке цитоскелета. Мутации в этом гене ассоциируют с дефектом атриовентрикулярной перегородки сердца [23].

Ген фибулина 3 (FBLN3) известен как *EFEMP1*, отвечает за производство гликопroteина внеклеточного матрикса. Он участвует в формировании тканей глаза, и его мутации играют важную роль в развитии глазных заболеваний, таких как открытогольная глаукома 1-го типа, возрастная макулярная дегенерация, *Cutis laxa* аутосомно-рецессивного типа ID (см. табл. 1) [22].

Ген (FBLN4 или EFEMP2) кодирует белок фибулин 4. Белок подобен фибулину 3, но активнее экспрессируется в молодых клетках. Высокая экспрессия наблюдается в клетках аорты и тимуса. С мутациями в этом гене связывают такие заболевания, как *Cutis laxa* аутосомно-рецессивного типа IB (см. табл. 1) и дистрофия сетчатки Дойна – Сот [22].

Ген фибулина 5 (FBLN5) преимущественно экспрессируется в сердце, яичниках и толстой кишке, но также в почках, поджелудочной железе, яичках, лёгких и плаценте. Фибулин 5 связывает эластин, интегрины и продукты генов *LOX*, *FBN1*, *LTBP2*, *LOXL1*. С ним ассоциированы следующие заболевания: *Cutis laxa* аутосомно-доминантного типа 2 и *Cutis laxa* аутосомно-рецессивного типа IA (см. табл. 1), возрастная макулярная дегенерация 3-го типа, болезнь Шарко – Мари – Тута демиелинизирующая 1Н типа [23].

Болезнь Шарко – Мари – Тута – аутосомно-доминантная периферическая демиелинизирующая нейропатия. Характеризуется поздним началом (в 30–50 лет), сенсорными (неприятные ощущения в верхних конечностях и кистях) и двигательными нарушениями (деформации стоп, гипо- или арефлексия, слабость мышц конечностей и нарушения походки). Электрофизиологические исследования соответствуют демиелинизирующей полинейропатии. М

жет наблюдаться гиперэластичность кожи или развиваться возрастная макулярная дегенерация [24].

Скрытые TGF-β-связывающие белки

Скрытые (латентные) TGF-β-связывающие белки – это формы трансформирующего фактора роста бета, которые находятся в неактивном состоянии и не могут связываться с рецепторами клетки. Они образуют комплексы с белками, такими как тромбоспондин, иммуноглобулины (например, IgG) и макроглобулины. Если активные TGF-β распадаются через 2–3 минуты, то латентные TGF-β-связывающие белки сохраняются в течение 90 минут. Поэтому латентные формы TGF-β могут быть депонированы в тканях и активироваться при необходимости, что позволяет контролировать их активность и предотвращать преждевременное высвобождение сигнальных молекул. Сигналом для активации латентной формы служат, как правило, механические или ферментативные воздействия [25].

После высвобождения активный TGF-β связывается с рецепторами на поверхности клетки и запускает сигнальный каскад, который включает фосфорилирование белков Smad [26].

Ген *LTBPI* отвечает за синтез скрытого TGF-β-связывающего белка 1, который соединяет микрофибриллы, фибронектин и латентный TGF-β и выполняет роль регулятора TGF-β (TGFB1, TGFB2 и TGFB3), который контролирует активацию TGF-β, поддерживая его в латентном состоянии во время хранения во внеклеточном пространстве [26].

С мутациями в данном гене связана *Cutis laxa* аутосомно-рецессивного типа III (см. табл. 1).

Ген *LTBP2* кодирует белок внеклеточного матрикса, который экспрессируется в эластичных тканях и ассоциируется с микрофибриллами, содержащими фибрillin 1. Мутацию в нём связывают с синдромом Вейля – Марчесани 3-го рецессивного типа (см. выше), первичной врождённой глаукомой 3-го типа D, а также с микросферафакией с эктопией хрусталика и вторичной глаукомой или без неё [26].

Ген *LTBP3* кодирует скрытый TGF-β-связывающий белок 3, который связывает микрофибриллы и скрытый TGF-β, оказывает как стимулирующее, так и ингибирующее действие на рост различных типов клеток и играет роль в образовании и деградации внеклеточного матрикса. Мутации в этом гене вызывают гелеофизарную дисплазию 3-го типа (см. выше), аномалии зубов (гипопластический несовершенный амелогенез с практически полным отсутствием эмали), низкорослость с брахиолмиеи (укорочение туловища), клапанные и/или сосудистые дефекты (пролапс митрального клапана, расширение корня аорты и аневризмы аорты и других артерий) [27].

Ген *LTBP4* кодирует скрытый TGF-β-связывающий белок 4, активно экспрессируется в сердце, матке и тонком кишечнике и слабо – в плаценте, лёгких и скелетных мышцах. Мутации в гене ас-

социированы с *Cutis laxa* аутосомно-рецессивного типа IC (см. табл. 1) [27].

Микрофибрилл-ассоциированные гликопroteины

Микрофибрилл-ассоциированные гликопroteины (MAGs) – это белки, связанные с внеклеточными микрофибриллами, выполняют структурную роль и обеспечивают мышечное сокращение. Выполняя структурную функцию, они поддерживают механическую целостность тканей, а при их уменьшении могут быстро формироваться атеросклеротические бляшки, и заболевание быстро прогрессирует [27].

Ген *MAGP1 (MFAP2)* кодирует микрофибрилл-ассоциированный гликопротеин 1, который связывает белок FBN1. Его N-концевая часть богата глутамином, пролином, аспарагиновой и глутаминовой кислотами, а C-концевая часть имеет 13 консервативных цистеинов. Высокая экспрессия наблюдается в мезенхимальных клетках на протяжении всего развития организма. Мутации в данном гене на животных моделях были ассоциированы с увеличением размера тела, аномалиями костей, мужским бесплодием (гидроцеле яичка и инвертированными семенными пузырьками), а также со снижением количества тромбоцитов, геморрагическим диатезом и замедленным заживлением ран [27].

Ген *MAGP2 (MFAP5)* кодирует микрофибрилл-ассоциированный гликопротеин 2, который локализован в микрофибриллах. С мутацией в этом гене связана семейная грудная аневризма аорты 9-го типа [27].

Микрофибрилл-ассоциированные протеины

Микрофибрилл-ассоциированные протеины – это белки, которые являются неотъемлемой частью мышечных филаментов (микрофибрилл), таких как актин и миозин. К ним относятся сократительные (актин, миозин), регуляторные (тропомиозин, тропонин) и цитоскелетные белки (тигин, небулин), которые играют ключевую роль в сокращении мышц и поддержании их структуры. Актин формирует тонкие филаменты. На актин опирается миозин в процессе мышечного сокращения. Миозин формирует толстые филаменты и имеет участки связывания с актином и АТФ. Именно миозин является молекулярным мотором, который обеспечивает сокращение мышечного волокна. Взаимодействие актина и миозина регулируют белки тропомиозин и тропонин. Они связываются с актином и регулируют доступ миозина к местам их связывания. Существуют и другие микрофибрилл-ассоциированные белки, такие как белки цитоскелета тигин (коннектин), десмин, небулин (обеспечивающие каркас и эластичность миофибрилл), выполняющие структурные и поддерживающие функции [28].

Гены *MFAP1, MFAP3, MFAP4* кодируют микрофибрилл-ассоциированные протеины 1, 3 и 4 соответственно. Эти белки локализованы в микрофибриллах и связаны с эластином, а могут располагать-

ся самостоятельно. Мутации в генах *MFAP1*, *MFAP3* ассоциируют с синдромом Марфана, *MFAP4* – с синдромом Смита – Магениса [28].

Синдром Смита – Магениса проявляется множественными врождёнными аномалиями, задержкой интеллектуального развития, крациофациальными и скелетными аномалиями (брахицефалия, выступающий лоб, синофриз, эпикант, широкая переносица, аномалии развития ушей и прогнатия), нейроповеденческими нарушениями (самоповреждающее поведение, аутоамплексационной стереотипией (обнимание себя)), нарушением сна, хриплым низким голосом, потерей слуха и другими отоларингологическими нарушениями (узелки голосовых связок и полипы) [29].

Индукрованный TGF-β

Индукрованный трансформирующий фактор роста бета (TGF-βI) – белок, активирующий трансформирующий фактор роста бета (TGF-β), относится к цитокинам и регулирует клеточный рост, дифференцировку и иммунные реакции, является основным регулятором развития и поддержания кровеносных сосудов. Его синтез активируется при воспалении и заставляет клетки делиться, образуя защитный барьер и ограничивая патологический очаг (при раке или фиброзе). В целом контролирует клеточное деление, дифференцировку и иммунные реакции, а также регулирует структурирование внеклеточного матрикса. Синтез его происходит во всех органах и тканях первоначально в неактивном виде, при выходе из клетки происходит активация с помощью фермента, например, плаズмина. В основном локализован на границе между коллагеновым и эластическим волокном [30].

Ген *TGFβI* кодирует данный белок. С его мутациями связаны дистрофия роговицы типов Авеллино, Грену I, Рейса – Баклера, Тиля – Бенке (решетчатая дистрофия типа I, решетчатая дистрофия типа IIIA, дистрофия базальной мембранны эпителия). Заболевания начинаются в разном возрасте – от детского до пожилого – и сопровождаются изменением структуры соединительной ткани с прогрессирующей потерей зрения [30].

Лизилоксидаза

Лизилоксидаза (LOX) является ферментом, участвующим в формировании и ремоделировании соединительной ткани. Она катализирует образование поперечных связей между молекулами коллагена и эластина, окисляя остатки лизина и превращая их в альдегидные группы, что обеспечивает прочность и эластичность соединительной ткани [31].

Этот процесс происходит с участием меди и кофактора лизилтироэозилхинона (LTQ). Лизилоксидаза и её аналоги участвуют в процессах ремоделирования тканей, богатых соединительной тканью, включая сердце и кожу [31].

Мутации в гене *LOX*, кодирующем лизилоксидазу, ассоциированы с семейной грудной аневризмой аорты 10-го типа.

Лизилоксидазоподобный фермент 1 (LOXL1) катализирует первую реакцию в образовании поперечных связей между эластином и коллагеном. Если LOX связывает микрофибриллы и эластин посредством FBLN4, то LOXL1 задействует FBLN5, делая эластин ретикулярным (сетчатым). Мутации в гене *LOXL1* определяют предрасположенность к инфаркту миокарда [23].

Эмиллины

Эмиллин – это гликопротеин внеклеточного матрикса, локализующийся в местах непосредственной близости эластина и микрофибрилл. Наибольшая экспрессия наблюдалась в сердце, аорте; меньшая – в почках, лёгких и плаценте, матке и яичниках; слабая – в печени, тонкой и толстой кишке, поджелудочной железе и скелетных мышцах; в головном мозге экспрессия не обнаружена [32].

Белок EMILIN1 кодируется геном *EMILIN1*, ингибитирует сигнальный путь TGF-β, специфически связываясь с предшественником про-TGF-β и предотвращая его созревание под действием фуриновых конвертаз во внеклеточном пространстве, соединяется с эластическими волокнами на границе между эластином и микрофибриллами. Мутации в гене *EMILIN1* ассоциированы с синдромом извитости артерий и хрупкости костей, аутосомно-домinantной дистальной моторной нейронопатией 10-го типа [32].

Синдром извитости артерий и хрупкости костей проявляется выраженной извитостью аорты и её боковых ветвей (в т. ч. сонных, лёгочных и подключичных артерий), артерий сетчатки, коарктацией и аневризмой аорты, стенозом артерий. Также у пациентов наблюдаются пренатальные и неонатальные переломы. Риск переломов с возрастом постепенно снижается [33].

Аутосомно-домinantная дистальная моторная нейронопатия 10-го типа – наследственная нейронопатия, поражающая периферические нервы преимущественно нижних конечностей. В раннем детском возрасте наблюдаются дистальная мышечная слабость и атрофия, что в дальнейшем приводит к трудностям при ходьбе и нарушению походки. Другими проявлениями могут быть гиперрефлексия, лёгкая умственная отсталость, дефекты при визуализации мозга с помощью инструментальных методов, деформации стоп и дефекты соединительной ткани [34].

Версикан

Версикан является хондроитинсульфатным протеогликаном, при взаимодействии с гиалуроновой кислотой и фибрillinом образует крупные супрамолекулярные комплексы, формируя эластичную гидратированную матрицу. Вместе с другими матриксными гликопротеинами они обеспечивают механическую поддержку и фиксированный отрицательный заряд. Такие молекулы также присутствуют в различных мягких тканях, где они могут играть дополнительную физиологическую роль [35].

Мутация в гене *VCAN*, который отвечает за синтез версикана, ассоциирована с синдромом Вагнера 1-го типа.

Синдром Вагнера 1-го типа – это витреоретинальная дегенерация, т. е. наследственное заболевание, вызывающее прогрессирующую потерю зрения. Наследуется аутосомно-доминантно с полной пенетрантностью. Начинается в детском или подростковом возрасте и со временем прогрессирует. Стекловидное тело глаза становится водянистым, с фибрillлярной конденсацией или аваскулярными тяжами и вуалями. Светочувствительная ткань задней стенки глаза становится тонкой и может отслоиться. Кровеносные сосуды могут быть аномальными. В итоге сетчатка и сосудистая оболочка постепенно дегенерируют. Другими признаками могут быть хориоретинальная атрофия с потерей ретинального пигментного эпителия, решетчатая дегенерация сетчатки, осложнённая катаракта, миопия и периферическая отслойка сетчатки [36].

Гепарансульфаты

Гепарансульфаты относятся к гликозаминогликанам, имеют сходство с гепарином и являются важным компонентом клеточных поверхностей, внеклеточного матрикса и базальной мембраны. Они имеют большое значение для межклеточного взаимодействия и регуляции проницаемости [37].

Ген *HSPG2* отвечает за синтез белка перлекана. Мутации в этом гене могут вызывать диссегментарную дисплазию типа Сильвермана – Хэндмейкера и синдром Шварца – Джампеля 1-го типа; наследуется аутосомно-рецессивно [37].

Диссегментарная дисплазия типа Сильвермана – Хэндмейкера – летальное наследственное заболевание неонатальной карликовости, которое характеризуется скелетной дисплазией с анизоспондилией (выраженные различия в размерах и форме тел позвонков), микромелией (укорочение конечностей), микрогнатией, плоским лицом, расщелиной нёба, ограниченной подвижностью суставов, энцефалоцеле [38].

Синдром Шварца – Джампеля 1-го типа – редкое заболевание, характеризующееся мышечной скованностью и хондродисплазией, которое начинается в детском возрасте, медленно прогрессирует и не влияет на продолжительность жизни. Заболевание является аллельным и более лёгким вариантом диссегментарной дисплазии типа Сильвермана – Хэндмейкера. Другими признаками заболевания являются: мышечная скованность (с непрерывной активностью скелетных мышц); маскообразное лицо; узкие глазные щели; блефароспазм; сжатые губы; кифосколиз; килевидная грудная клетка; искривление длинных трубчатых костей; тазобедренная дисплазия (эпифизарная и метафизарная) [39].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно современным представлениям, все ДСТ можно разделить на восемь групп в соответ-

ствии с поражением структурных компонентов соединительной ткани. К ним относятся: коллагенопатии, эластинопатии, фибрillinопатии, фибулинопатии, ламинопатии, тромbospondinopatии, протеогликанопатии и нарушения фибробластных факторов роста, их рецепторов и антагонистов. За каждую группу отвечает целый ряд генов, и мутации в них приводят к развитию определённых заболеваний [1].

Соединительная ткань в организме составляет более 50 % массы тела, а выполняемые ей функции являются системообразующими (структурообразующая, трофическая, питательная, защитная, опорная, механическая, гомеостатическая). Поэтому при нарушениях в одном из структурных компонентов соединительной ткани возникают системные изменения, касающиеся практически любого органа [7].

Как правило, такие нарушения остаются недооценёнными, и, по данным некоторых авторов [40], пациентам с ДСТ, наблюдавшимся в первичном звене здравоохранения в 23,4 % случаев устанавливали диагноз определённого синдрома ДСТ, однако лечение не проводили, в 66,3 % назначались только препараты магния и лишь в 10,3 % проводилось полное комплексное лечение. Несвоевременная диагностика ДСТ приводит к неверному выбору тактики лечения пациентов и развитию более тяжёлых нарушений. В результате наблюдается социально-экономический ущерб для общества за счёт инвалидизации и ранней смертности среди трудоспособного населения [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисплазии соединительной ткани, в том числе эластинопатии, являются недооценёнными и часто остаются недифференцированными, что снижает качество оказания медицинской помощи. Молекулярно-генетическая диагностика является одним из важных этапов диагностики ДСТ, однако на начальном этапе определяющей является клиническая диагностика. Систематизация фенотипических проявлений и молекулярно-генетических основ эластинопатий необходима для своевременной постановки диагноза и успешного предупреждения отдалённых последствий этих заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Современные представления о дисплазии соединительной ткани. *Казанский медицинский журнал*. 2007; S(5): 2-5. [Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Modern concepts of connective tissue dysplasia. *Kazan Medical Journal*. 2007; S(5): 2–5. (In Russ.)].
- Mosca M. Mixed connective tissue diseases: New aspects of clinical picture, prognosis and pathogenesis. *Isr Med Assoc*. 2014; 16(11): 725-726.
- OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. URL: <https://www.omim.org> [date of access: 03.10.2025].

4. dbGaP: The database of Genotypes and Phenotypes. URL: <https://dbgap.ncbi.nlm.nih.gov/home> [date of access: 03.10.2025].
5. GeneCards: The Human Gene Database. URL: <https://www.genecards.org/> [date of access: 03.10.2025].
6. GenBank: The NIH Genetic Sequence Database, an annotated collection of all publicly available DNA sequences. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/> [date of access: 03.10.2025].
7. Нестеренко З.В. Дисплазия соединительной ткани – медико-социальный феномен XXI века. *Боль. Суставы. Позвоночник.* 2012; 1(5): 17-23. [Nesterenko Z.V. Connective tissue dysplasia – a medical and social phenomenon of the 21st century. *Pain. Joints. Spine.* 2012; 1(5): 17-23. (In Russ.)].
8. Fawzi N.L. Elastin phase separation – structure or disorder? *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020; 21(10): 568-569. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00291-0>
9. Ковалева Л.Ф., Гембицкая Т.Е., Ляпина Е.А. Эмфизема легких у больной с синдромом вялой кожи (cutis laxa). *Consilium Medicum.* 2008; 10(10): 129-133. [Kovaleva L.F., Gembitskaya T.E., Lyapina E.A. Pulmonary emphysema in a patient with cutis laxa. *Consilium Medicum.* 2008; 10(10): 129-133. (In Russ.)].
10. Tekedereli I., Demiral E., Gokce I.K., Esener Z., Camtosun E., Akinci A. Autosomal recessive cutis laxa: A novel mutation in the *FBLN5* gene in a family. *Clin Dysmorphol.* 2019; 28(2): 63-65. <https://doi.org/10.1097/MCD.0000000000000258>
11. Трисветова Е.Л., Дарчия О.В. Аномалии артериальных сосудов при наследственных нарушениях соединительной ткани. *Медицинские новости.* 2019; 7(298): 13-19. [Trisvetova E.L., Darchia O.V. Anomalies of arterial vessels with hereditary connective tissue disorders. *Meditinskie novosti.* 2019; 7(298): 13-19. (In Russ.)].
12. Синьков А.В. Современные подходы к диагностике аортального стеноза. *РМЖ.* 2018; 8(I): 19-23. [Sinkov A.V. Modern approaches to aortic stenosis diagnostics. *RMJ. Medical Review.* 2018; 8(I): 19-23. (In Russ.)].
13. Трисветова Е.Л. Клиническая диагностика фибрillinопатий (тип 1). *Российский кардиологический журнал.* 2013; (2): 89-93. [Trisvetova E.L. Clinical diagnostics of fibrillinopathies (type 1). *Russian Journal of Cardiology.* 2013; (2): 89-93. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-2-89-93>
14. Le Goff C., Mahaut C., Wang L.W., Allali S., Abhyankar A., Jensen S., et al. Mutations in the TGF β binding-protein-like domain 5 of *FBNI* are responsible for acromicric and geleophysic dysplasias. *Am J Hum Genet.* 2011; 89(1): 7-14. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.05.012>
15. Yi H., Zha X., Zhu Y., Lv J., Hu S., Kong Y., et al. A novel nonsense mutation in *ADAMTS17* caused autosomal recessive inheritance Weill – Marchesani syndrome from a Chinese family. *J Hum Genet.* 2019; 64(7): 681-687. <https://doi.org/10.1038/s10038-019-0608-2>
16. Кужель Д.А., Матюшин Г.В., Шульман В.А., Штегман О.А., Савченко Е.А. Синдром Марфана. *Сибирское медицинское обозрение.* 2007; 44(3): 7-10. [Kuzhel D.A., Matyushin G.V., Shulman V.A., Shtegman O.A., Savchenko E.A. Marfan syndrome. *Siberian Medical Review.* 2007; 44(3): 7-10. (In Russ.)].
17. Passarge E., Robinson P.N., Graul-Neumann L.M. Marfanoid-progeroid-lipodystrophy syndrome: A newly recognized fibrillinopathy. *Eur. J. Hum. Genet.* 2016; 24(9): 1244-1247. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.6>
18. Radonic T., de Witte P., Groenink M., de Bruin-Bon R.A., Timmermans J., Scholte A.J., et al. Critical appraisal of the revised Ghent criteria for diagnosis of Marfan syndrome. *Clin Genet.* 2011; 80(4): 346-353. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01646.x>
19. Ratnapriya R., Zhan X., Fariss R.N., Branham K.E., Zippner D., Chakarova C.F., et al. Rare and common variants in extracellular matrix gene *Fibrillin 2 (FBN2)* are associated with macular degeneration. *Hum Mol Genet.* 2014; 23(21): 5827-5837. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu276>
20. Боровиков А.О., Шаркова И.В., Рыжкова О.П., Чухрова А.Л., Щагина О.А., Маркова Т.В., и др. Клинико-генетические характеристики синдрома контрактур конечностей и лица, гипотонии и задержки психомоторного развития (OMIM: 616 266), обусловленного мутациями в гене *NALCN*. *Неврально-мышечные болезни.* 2019; 9(1): 83-91. [Borovikov A.O., Sharkova I.V., Ryzhkova O.P., Chukhrova A.L., Schagina O.A., Markova T.V., et al. Clinical and genetic characteristics of the syndrome of contractures of the limbs and face, hypotonia and psychomotor retardation (OMIM: 616 266), caused by mutations in the *NALCN* gene. *Neuromuscular Diseases.* 2019; 9(1): 83-91. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2019-9-1-83-91>
21. Федотова Т.С., Хокканен В.М., Трофимова С.В. Патогенетические аспекты возрастной макулярной дегенерации сетчатки. *Вестник ОГУ.* 2014; 12(173): 325-330. [Fedotova T.S., Hokkanen V.M., Trofimova S.V. Pathogenetic aspects of age-related macular degeneration of the retina. *Vestnik of Orenburg State University.* 2014; 12(173): 325-330. (In Russ.)].
22. Urbanek M., Sam S., Legro R.S., Dunaif A. Identification of a polycystic ovary syndrome susceptibility variant in fibrillin-3 and association with a metabolic phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(11): 4191-4198.
23. Камоева С.В., Савченко Т.Н., Абаева Х.А., Демура Т.А., Иванова А.В. Роль матриксных белков *Fbln-5* и *LOXL-1* в патогенезе пролапса тазовых органов. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2013; 13(3): 3337. [Kamoeva S.V., Savchenko T.N., Abaeva Kh.A., Demura T.A., Ivanova A.V. Role of the matrix proteins *Fbln-5* and *LOXL-1* in the pathogenesis of pelvic organ prolapse. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2013; 13(3): 33-37. (In Russ.)].
24. Гончарова С.И., Шнайдер Н.А. Наследственная невропатия Шарко – Мари – Тута: возможности нефармакологического лечения. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* 2013; 12(6): 13-19. [Goncharova S.I., Shnaider N.A. Hereditary Charcot – Marie – Tooth neuropathy: Possibilities of non-pharmacological treatment. *Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation.* 2013; 12(6): 13-19. (In Russ.)].
25. Поплавец Е.В., Немцов Л.М. Значение трансформирующего фактора роста при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* 2010; 9(1): 56-63. [Poplavets E.V., Nemtsov L.M. The importance of transforming

- growth factor in gastrointestinal diseases. *Bulletin of the Vitebsk State Medical University*. 2010; 9(1): 56-63. (In Russ.)].
26. Кукас В.Г., Прокофьев А.Б., Парфенова О.К., Александрова Т.В., Газданова А.А., Косенко В.В., и др. Роль трансформирующего фактора роста бета в опухолевом процессе. *Человек и его здоровье*. 2021; 24(3): 61-69. [Kukes V.G., Prokofiev A.B., Parfenova O.K., Aleksandrova T.V., Gazdanova A.A., Kosenko V.V., et al. Role of transforming growth factor beta in tumor process. *Humans and their Health*. 2021; 24(3): 61-69. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2021-3/07>
 27. Потекаев Н.Н., Борзых О.Б., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Карпова Е.И., Демина О.М., и др. Геномика синтеза эластических волокон. Практическая значимость для врачей-косметологов и дерматологов. *Клиническая дерматология и венерология*. 2021; 20(6): 52-59. [Potekaev N.N., Borzykh O.B., Shnayder N.A., Petrova M.M., Karpova E.I., Demina O.M., et al. Genomics of elastic fiber synthesis. Practical meaning for cosmetologists and dermatologists. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2021; 20(6): 52-59. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/klinderma20212006152>
 28. Пивненко Т.Н. Влияние эндогенных ферментов на свойства мышечной ткани ВБР в процессе вылова и переработки. *Научные труды Дальрыбвтуза*. 2024; 67(1): 6-30. [Pivnenko T.N. The effect of endogenous enzymes on the properties of the fish muscle tissue during the catch and processing. *Scientific Journal of the Far Eastern State Technical Fisheries University*. 2024; 67(1): 6-30. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.48612/dalrybvtuz/2024-67-01>
 29. Бобылова М.Ю., Абрамов М.О., Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Случай энцефалопатии развития и эпилептической со спайк-волновой активацией во сне у мальчика с синдромом Смит – Магенис. *Русский журнал детской неврологии*. 2024; 19(3): 68-77. [Bobylova M.Yu., Abramov M.O., Pylaeva O.A., Mukhin K.Y., Petrukhin A.S. The case of development and epileptic encephalopathy with spike-wave activation in sleep in a boy with Smith – Magenis syndrome. *Russian Journal of Child Neurology*. 2024; 19(3): 68-77. (In Russ.)].
 30. Алиева Ф.Т., Брюнин Д.В., Алексанкин А.П., Тихонова Н.Б., Артемьева К.А., Александрина В.В., и др. Особенности изменения трансформирующего фактора роста бета-1, фактора некроза опухоли альфа и гликоделина А при впервые выявленном и рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2022; 22(5): 30-36. [Alieva F.T., Bryunin D.V., Aleksankin A.P., Tikhonova N.B., Artemieva K.A., Aleksandrina V.V., et al. Peculiarities of changes in transforming growth factor beta-1, tumour necrosis factor alpha and glycodelin A in newly detected and recurrent external genital endometriosis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2022; 22(5): 30-36. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/rosakush2022205130>
 31. Дремина Н.Н., Трухан И.С., Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г. Лизилоксидаза в патологии сердца. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 37-47. [Dremina N.N., Trukhan I.S., Shurygina I.A., Shurygin M.G. Lysyl oxidase in the pathology of the heart. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 37-47. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.29413/ABS.2025-10.4.4>
 32. Schiavonato A., Keene D.R., Imhof T., Doliana R., Sasaki T., Sengle G. Fibulin-4 deposition requires EMILIN-1 in the extracellular matrix of osteoblasts. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 5526. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05835-7>
 33. Adamo C.S., Beyens A., Schiavonato A., Keene D.R., Tufa S.F., Mörgelin M., et al. EMILIN1 deficiency causes arterial tortuosity with osteopenia and connects impaired elastogenesis with defective collagen fibrilllogenesis. *Am J Hum Genet*. 2022; 109(12): 2230-2252. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2022.10.010>
 34. Клочкова О.А., Куренков А.Л., Журкова Н.В., Савостьянов К.В., Жанин И.С., Мамедьяров А.М., и др. Аутосомно-рецессивная периферическая нейропатия с нейромиотонией (ARAN-NM): описание клинического случая, подтвержденного мутацией в гене HINT1. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16(4): 326-333. [Klochkova O.A., Kurenkov A.L., Zhurkova N.V., Savostyanov K.V., Zhanin I.S., Mamedyarov A.M., et al. Autosomal recessive peripheral neuropathy with neuromyotonia (ARAN-NM): Description of a clinical case confirmed by a mutation in the HINT1 gene. *Current Pediatrics*. 2017; 16(4): 326-333. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i4.1780>
 35. Суховских А.В., Григорьева Э.В. Протеогликаны в нормальной физиологии и канцерогенезе. *Успехи молекулярной онкологии*. 2018; 5(1): 8-25. [Suhovskikh A.V., Grigorieva E.V. Proteoglycans in normal physiology and carcinogenesis. *Advances in Molecular Oncology*. 2018; 5(1): 8-25 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2018-5-1-8-25>
 36. Brézin A.P., Nedelec B., Barjol A., Rothschild P.R., Delpech M., Valleix S. A new VCAN/versican splice acceptor site mutation in a French Wagner family associated with vascular and inflammatory ocular features. *Mol Vis*. 2011; 17: 1669-1678.
 37. Nicole S., Davoine C.S., Topaloglu H., Cattolico L., Barral D., Beighton P., et al. Perlecan, the major proteoglycan of basement membranes, is altered in patients with Schwartz – Jampel syndrome (chondrodystrophic myotonia). *Nat Genet*. 2000; 26(4): 480-483. <https://doi.org/10.1038/82638>
 38. Arikawa-Hirasawa E., Wilcox W.R., Le A.H., Silverman N., Govindraj P., Hassell J.R., et al. Dyssegmental dysplasia, Silverman – Handmaker type, is caused by functional null mutations of the perlecan gene. *Nat Genet*. 2001; 27(4): 431-434. <https://doi.org/10.1038/86941>
 39. Stum M., Davoine C.S., Vicart S., Guillot-Noël L., Topaloglu H., Carod-Artal F.J., et al. Spectrum of HSPG2 (Perlecan) mutations in patients with Schwartz – Jampel syndrome. *Hum Mutat*. 2006; 27(11): 1082-1091. <https://doi.org/10.1002/humu.20388>
 40. Нечаева Г.И., Дрокина О.В., Мартынов А.И., Логинова Е.Н., Друк И.В., Лялюкова Е.А., и др. Основы курации пациентов с дисплазией соединительной ткани в первичном звене здравоохранения. *Терапия*. 2015; (1): 29-37. [Nechaeva G.I., Drokina O.V., Martynov A.I., Loginova E.N., Druk I.V., Lyalyukova E.A., et al. Fundamentals of care of patients with connective tissue dysplasia in primary health care. *Therapy*. 2015; (1): 29-37. (In Russ.)].

41. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Принципы реабилитации больных с дисплазией соединительной ткани. *Лечасчи врач.* 2010; 4: 28-31. [Kadurina T.I., Abbakumova L.N. Principles of rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia. *Lechaschi Vrach.* 2010; 4: 28-31. (In Russ.)].

Конфликт интересов

Ткачук Е.А. является членом редакционного совета с мая 2022 г., заведующей редакцией – с сентября 2025 г. Семинский И.Ж. является членом редакционного совета с мая 2022 г., научным редактором – с сентября 2025 г. Ткачук Е.А. и Семинский И.Ж. 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; ведущий научный сотрудник, Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований, 665827, г. Ангарск, 12а микрорайон, 3, 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, zdrowie38@gmail.com

Получена 10.09.2025
Принята 23.10.2025
Опубликована 10.12.2025

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. Tkachuk E.A. and Seminsky I.Zh. 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

Elena A. Tkachuk – development of the study design, review of publications, writing the manuscript.
Igor Zh. Seminsky – writing the article, scientific editing.

Information about the authors

Elena A. Tkachuk – Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor at the Department of Genetics, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation; Leading Research Officer, East Siberian Institute of Medical and Environmental Research, 665826, Angarsk, microdistrict 12a, 3, 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, zdrowie38@gmail.com

Received 10.09.2025
Accepted 23.10.2025
Published 10.12.2025