

Клинико-генетические параллели классификации и диагностики синдрома Элерса-Данло

Надыршина Д.Д.¹, Тюрин А.В.², Хуснутдинова Э.К.^{1,2,3}, Хусаинова Р.И.^{2,3}

- 1 — Башкирский государственный университет
450076, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Заки Валиди, д. 32
- 2 — ФГБОУ ВО «Башкирский Государственный медицинский университет» МЗ РФ
450008, г. Уфа, ул. Ленина, д.3
- 3 — ГБУЗ Республиканский Медико-генетический центр
450076, г. Уфа, ул. Гафури, д. 74

Статья посвящена обсуждению подходов к классификации и обзору доступных литературных данных о клинической вариабельности и молекулярно-генетических основах патогенеза редкого наследственного заболевания – синдрома Элерса-Данло. Представленный обзор расширит представление о патогенезе и позволит оптимизировать диагностику данного синдрома, определить тактику лечения и медико-генетического консультированияотягощенных семей как клиническим генетикам, специалистам в области изучения орфанных заболеваний, так и врачам терапевтам, специалистам семейной медицины и общей врачебной практики.

Ключевые слова: синдром Элерса-Данло, орфанное заболевание, соединительная ткань.

Для цитирования: Надыршина Д.Д., Тюрин А.В., Хуснутдинова Э.К., Хусаинова Р.И. Клинико-генетические параллели классификации и диагностики синдрома Элерса-Данло. *Медицинская генетика* 2021; 20(6): 14-26.

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.06.14-26

Автор для корреспонденции: Надыршина Д.Д.; **e-mail:** dinanad@mail.ru

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ №19-015-00489 «Молекулярно-генетическая архитектура наследственных заболеваний соединительной ткани».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 23.05.2021.

Clinical and genetic parallels of the classification and diagnosis of Ehlers-Danlos syndrome

Nadyrshina D.D.¹, Tyurin A.V.², Khusnutdinova E.K.^{1,2,3}, Khusainova R.I.^{2,3}

- 1 — Baskir State University
Zaki Validi str., 32, Ufa, 450076 Russia
- 2 — Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
Lenina str., 3, Ufa, 450008, Russia
- 3 — Republican Medical Genetics Center
Gafuri str., 74, Ufa, 450076, Russia

The article is devoted to the discussion of approaches to the classification and review of the available literature data on clinical variability and the molecular genetic basis of the pathogenesis of a rare hereditary disease – Ehlers-Danlos syndrome. The presented review will expand the understanding of the pathogenesis and allow to optimize the diagnosis of this syndrome, to determine the tactics of treatment and medical and genetic counseling of burdened families, both to clinical geneticists, specialists in the study of orphan diseases, and to general practitioners, specialists in family medicine and general medical practice.

Keywords: Ehlers-Danlos syndrome, orphan disease, connective tissue.

For citation: Nadyrshina D.D., Tyurin A.V., Khusnutdinova E.K., Khusainova R.I. Clinical and genetic parallels of the classification and diagnosis of Ehlers-Danlos syndrome. *Meditsinskaya genetika [Medical genetics]* 2021; 20(6): 14-26. (In Russian).

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.06.14-26

Corresponding author: D.D. Nadyrshina; **e-mail:** dinanad@mail.ru

Funding. The study was carried out with the financial support of the RFBR grant No. 19-015-00489 «Molecular-genetic architecture of hereditary connective tissue diseases».

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 23.05.2021.

Синдром Элерса-Данло (СЭД) — клинически гетерогенное заболевание соединительной ткани с различной молекулярной этиологией. Истинная распространенность СЭД неизвестна вследствие сложности верификации и большого числа легких форм. Частота СЭД в мире по данным литературы составляет 1:5000 новорожденных [1], тяжелые формы встречаются в популяции редко (1:100000) [2]. Однако в России распространенность СЭД в отдельных регионах доходит до 1:1719 взрослого населения [3].

В основе молекулярного патогенеза СЭД, как правило, лежат гены, продукты которых вовлечены в гомеостаз соединительной ткани, — гены структурных элементов (коллаген, протеогликан) и модификаторов межклеточного матрикса. При некоторых подтипах СЭД генетические маркеры не связаны напрямую с метаболизмом соединительной ткани (*C1R*, *C1S*, *ZNF46*). Многообразие молекулярного патогенеза СЭД приводит к широкому фенотипическому спектру, вследствие чего выделены 13 различных типов заболевания. У пациентов с СЭД наблюдаются клинические признаки нарушения структуры и функций соединительной ткани, которые могут проявляться гипермобильностью суставов (ГМС), гиперрастяжимостью и/или хрупкостью кожи, недостаточным заживлением ран, повышенным риском разрыва сосудов и многими другими признаками. При этом фенотипы некоторых типов СЭД схожи при различиях молекулярного дефекта [4].

Важно отметить, что у значительной части пациентов с подозрением на СЭД не всегда выявляются патогенные варианты в описанных выше генах, и поиск генов, ответственных за развитие заболевания, продолжается [5]. Несмотря на то, что за последние несколько десятилетий понимание генетической причины наследственных болезней соединительной ткани улучшилось, поиск молекулярных основ гетерогенных заболеваний, подобных СЭД, до сих пор является актуальной задачей, и еще предстоит выяснить многие аспекты молекулярной архитектуры наследственных заболеваний соединительной ткани. Также необходимо постоянно проводить клинко-генетические параллели для оптимизации классификационных критериев, лучшего понимания патогенеза и совершенствования методик диагностики и оказания медицинской помощи данной категории пациентов.

Классификация и алгоритмы диагностики СЭД

Спектр клинических проявлений СЭД варьирует от незначительных изменений в коже, суставах и сосудах до летальных случаев заболевания. СЭД насле-

дуется как по аутосомно-доминантному, так и по аутосомно-рецессивному типу. Первая классификация СЭД, предложенная в 1988 г., носила название «Берлинская нозология» и включала в себя 11 основных подтипов заболевания, разделенных по клиническим проявлениям и типам наследования [6]. С появлением данных о биохимических и молекулярных основах СЭД в 1998 г. была опубликована пересмотренная классификация, получившая название «Вильфраншская нозология» [6], в которой были выделены шесть подтипов. Современная классификация, представленная впервые в обзоре Malfait с соавт., 2017, включает 13 типов СЭД. В ней определены основные и второстепенные клинические признаки для всех типов заболевания [7], однако обилие критериев, нередко дублирующих друг друга в различных комбинациях, делают клиническую диагностику разных типов СЭД затруднительной. Основными признаками СЭД длительное время считались кожная гиперрастяжимость и ГМС, являющиеся «большими» диагностическими критериями ряда подтипов. Исходя из этого и на основании классификационных критериев последней версии, нами была создана упрощенная алгоритмическая таблица определения типа СЭД для врачей первичного звена (**таблица**).

При применении данного алгоритма мы видим, что сочетание генерализованной ГМС и кожной гиперэластичности всегда связано с дефектом в структуре или процессинге коллагенов, что позволяет предположить правильность проведенных параллелей между клинической картиной и молекулярным патогенезом, лежащим в основе актуальной классификации.

Молекулярный патогенез СЭД

Доступные обзорные статьи [2, 6, 7] делают акцент на клинических характеристиках типов СЭД, в то время как более детальное освещение генетических основ необходимо для понимания молекулярного патогенеза заболевания. За развитие СЭД ответственны 20 генов, приводящие к различным клиническим признакам заболевания, выделенные в 6 функциональных групп.

Группа А ассоциирована с дефектами первичной структуры и процессинга коллагенов. Коллагены являются наиболее распространенными белками у млекопитающих (примерно 30% от общей массы белка), составляют основу соединительной ткани организма и обеспечивают её прочность и эластичность. Суперсемейство коллагена включает 28 типов, обозначенных у позвоночных римскими цифрами (I — XXVIII) [8]. В группу А входят гены коллагенов I (*COL1A1*, *COL1A2*), III (*COL3A1*) и V (*COL5A1*, *COL5A2*) типов. Об-

шей структурной особенностью коллагенов является наличие тройной спирали. Разнообразие семейства коллагенов дополнительно увеличивается за счет существования нескольких альфа-цепей, молекуляр-

ных изоформ и супрамолекулярных структур для одного типа коллагена, а также альтернативных промоторов и сайтов сплайсинга. Более 90% пациентов с классическим типом СЭД (кСЭД) имеют мутации

Таблица

Алгоритм первичной клинической диагностики подтипов СЭД

Большие критерии	Малые критерии	Тип СЭД, наследование***	Ген	Группа*
Генерализованная ГМС + Гиперэластичная кожа	Атрофические стрии +**	1 тип (классический) АД	<i>COL5A1</i> <i>COL5A2</i> <i>COL1A1</i>	A
	Атрофические стрии -**	2 тип (подобный классическому) АР	<i>TNXB</i>	A,C
	Тяжелое поражение клапанов сердца	3 тип (сердечно-клапанный) АР	<i>COL1A2</i>	A
	Двусторонний вывих бедер	6 тип (артрохалазийный) АД	<i>COL1A1</i> <i>COL1A2</i>	A
	Выраженная ранимость кожи	7 тип (дерматоспараксисный) АР	<i>ADAMTS2</i>	A
	Кифосколиоз	8 тип (кифосколиотический) АР	<i>PLOD1</i> <i>FKBP14</i>	B
Изолированная ГМС		5 тип (гипермобильный) АД	???	G
Разрыв аорты в молодом возрасте Спонтанная перфорация сигмовидной кишки Разрыв матки в 3-м триместре беременности Фистула каротидно-кавернозного синуса в отсутствии связи с травмой		4 тип (сосудистый) АД	<i>COL3A1</i> <i>COL1A1</i>	A
Истончение роговицы, кератоконус/кератоглобус		9 тип (синдром хрупкой роговицы) АР	<i>ZNF469</i> <i>PRDM5</i>	F
Мышечная гипотония	Контрактуры конечностей -	10 тип (спондилодиспластический) АР	<i>B4GALT7</i> <i>B3GALY6</i> <i>SLC39A13</i>	D, F
	Контрактуры конечностей +	12 тип (миопатический) АД/АР	<i>COL12A1</i>	C
Контрактуры без мышечной гипотонии		11 тип (мышечно-контрактурный) АР	<i>CHST14</i> <i>DSE</i>	D
Ранний пародонтоз		13 тип (периодонтальный) АД	<i>CIS</i> <i>CIR</i>	E

Примечание: * Группы классифицированы по молекулярному патогенезу: А — дефекты структуры коллагена, В — дефекты связывания коллагена, С — дефекты миоматрикса, D — дефекты гликозаминогликанов, Е — дефект системы комплемента, F — дефект внутриклеточных процессов; **«+» — наличие признака, «-» — отсутствие признака; *** — АД-аутосомно-доминантный тип наследования, АР — аутосомно-рецессивный тип наследования.

в генах, кодирующих коллаген V типа (*COL5A1* и *COL5A2*) [9, 10]. Реже встречаются специфические мутации в генах, кодирующих коллаген I типа (например, мутация с.934C>T, (p.Arg312Cys) в гене *COL1A1*) [11].

Коллаген V типа — это количественно минорный фибриллярный коллаген, широко распространенный в различных тканях. Он присутствует, в основном, в виде гетеротримеров в коже, костях и сухожилиях, образует гетеротипические фибриллы с коллагеном I типа и регулирует диаметр этих фибрилл, предположительно за счет своего аминоконцевого пропептида [12].

Ген коллагена V типа альфа 1 цепи (*COL5A1*) локализован на хромосоме 9q34.3, содержит 67 экзонов. На сегодняшний день описано 240 мутаций в этом гене, которые приводят к кСЭД [13]. Примерно у 40–50% людей с кСЭД встречаются нонсенс мутации или мутации со сдвигом рамки считывания, приводящие к гаплонедостаточности мРНК, что приводит к синтезу примерно половины от нормального количества коллагена V типа [9, 10, 14–18]. Мутации сайта сплайсинга, которые приводят к делеции экзонов, и несколько однонуклеотидных вариантов, ведущих к замене глицина в тройной спиральной области молекулы коллагена, влияют на структурную целостность коллагена V типа, что, в свою очередь, вызывает выработку функционально дефектного белка.

Ген коллагена V типа альфа 2 цепи *COL5A2* расположен на хромосоме 2q32.2, содержит 55 экзонов. У пациентов с кСЭД идентифицировано 70 мутаций в этом гене. Чаще всего встречаются мутации сайта сплайсинга и замены глицина в тройной спиральной области коллагена [13].

Коллаген I типа — фибриллообразующий коллаген, который содержится в соединительной ткани в костях, роговице, дерме и сухожилиях. Молекула коллагена I типа состоит из 3-х полипептидных α -цепей: двух $\alpha 1$ (I) и одной $\alpha 2$ (I). Каждая из цепей содержит примерно 1000 аминокислот, имеет участок из 338 повторов, образованных из аминокислотных триплетов Gly-X-Y, где каждой третьей аминокислотой является Gly, а X и Y могут быть любой аминокислотой, но в большинстве случаев X представлен пролином, а Y — гидроксипролином. В молекуле коллагена все три спирали перевиты друг с другом, формируя плотный жгут. Все три цепи коллагена ориентированы параллельно. Молекулы коллагена, соединяясь «бок в бок», образуют микрофибриллы, из которых впоследствии образуются волокна [8].

Ген коллагена I типа альфа 1 цепи (*COL1A1*) расположен на хромосоме 17q21.33, имеет размер 18 т.п.н. и содержит 51 экзон. Мутации в этом гене приводят к развитию несовершенного остеогенеза типов I–IV,

СЭД артрохалазийного типа, СЭД классического типа, болезни Каффи и идиопатического остеопороза. Большинство мутаций представляют собой мутации сайта сплайсинга, приводящие к пропуску экзона 6 в гене *COL1A1* (интрон 5-2A>G/T; интрон 5-1G>A/C/T; экзон 6-1G>A/C) или *COL1A2* (интрон 5-2A>G; интрон 5-1G>A/C; экзон 6-1G>A; интрон 6+1G>A/T/C; интрон 6+2T>C/G) [19]. Мутации в гене *COL1A1*, связанные с выпадением нуклеотидов в экзоне 6, приводят к потере пептидов, кодирующих сайт расщепления N-протеиназой, необходимый для правильного процессинга коллагена. При кСЭД со склонностью к артериальным осложнениям описаны три мутации в гене *COL1A1*: p.Arg312Cys, p.Arg574Cys и p.Arg1093Cys [11]. Эти изменения в нуклеотидной последовательности гена *COL1A1* могут приводить к локальной дестабилизации тройной спирали из-за потери стабилизирующего остатка аргинина, введению остатка цистеина, который может привести к дисульфидной связи с другими коллагеновыми или неколлагеновыми белками внутриклеточно или во внеклеточном матриксе, тем самым нарушая нормальные физиологические взаимодействия, вмешательству в перичеллюлярный процессинг аминокпропептида проколлагена I типа и/или к локальному раскручиванию области, окружающей мутации, тем самым нарушая специфические взаимодействия с лигандами коллагена I типа [11, 20, 21].

Ген коллагена типа I альфа 2 цепи (*COL1A2*) локализован на хромосоме 7q21.3, содержит 52 экзона. Ген *COL1A2* кодирует про-альфа2 цепь коллагена типа I. Мутации в гене *COL1A2* приводят к двум типам СЭД: артрохалазийному и сердечно-клапанному. Однако симптомы, связанные с мутациями в этом гене, обычно менее серьезны, чем при мутациях в *COL1A1* из-за разного соотношения альфа 1 и альфа 2 цепей в белке. Молекулярная основа артрохалазийного типа СЭД обусловлена укорочением цепи про-альфа 2 (I) из-за делеции большей части или всех 54 нуклеотидов в экзоне 6, который содержит кодоны для сайта расщепления проколлагеновой N-протеиназой [19]. Фенотип больных с сердечно-клапанным типом СЭД, имеющих структурные дефекты в гене *COL1A2*, зависит от полной или частичной потери про-альфа 2 цепи коллагена. В большинстве случаев мутации в гене *COL1A2* приводят к бессмысленному распаду РНК (NMD) и эффекту потери функции [17, 22]. Сообщалось о семи различных мутациях у пяти пациентов с сердечно-клапанным СЭД: одна гомозиготная нонсенс-мутация (с.213dupC, p.(Arg99*)) и шесть мутаций сайта сплайсинга (две гомозиготные (с.3105+2T>C и с.3601G>T)) и две сложные гетерозиготные (с.70+717A>G; с.1404+1G>A и с.540+5G>A; с.1404G>C)) [19].

Ген коллагена III типа альфа 1 цепи (COL3A1) расположен на хромосоме 2q32, содержит 51 экзон. Ген кодирует альфа-цепь фибриллярного коллагена III типа, который находится в растяжимых соединительных тканях, таких как кожа, легкие, матка, кишечник и сосудистая система, часто в сочетании с коллагеном типа I. Мутации в этом гене приводят к СЭД сосудистого типа. Известны более 700 мутаций в этом гене при СЭД [13]. Миссенс-мутации и мутации сайтов сплайсинга составляют более 90% из всех мутаций в гене *COL3A1*. Пациенты с нулевыми мутациями имеют большую продолжительность жизни и менее тяжелые клинические признаки заболевания [23].

Ген металлопептидаза ADAM с мотивом 2 тромбоспондина типа 1 (ADAMTS2) содержит 23 экзона. Ген кодирует член семейства белков ADAMTS (дезинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондиновыми мотивами). Члены этого семейства имеют несколько общих белковых модулей, включая пропептидную область, домен металлопротеиназы, дезинтегрин-подобный домен и мотив тромбоспондина типа 1 (TS). Отдельные члены этого семейства различаются по количеству С-концевых TS мотивов, а некоторые имеют уникальные С-концевые домены. Кодируемый пре-пропротеин протеолитически процессируется с образованием зрелой проколлагеновой N-протеиназы. Эта протеиназа удаляет N-пропептид фибриллярных проколлагенов типов I-III и типа V [24]. Описаны 18 мутаций в гене *ADAMTS2*, которые приводят к недостаточной активности белка и развитию дерматоспараксисного типа СЭД. Преждевременно терминирующие кодоны приводят к наиболее легкому течению заболевания из-за нонсенс-опосредованного распада мРНК [19].

Группа В ассоциирована с дефектами связывания и пространственной организации коллагена. За развитие кифосколиотического типа СЭД (кфСЭД) ответственны мутации в двух генах, участвующих в пространственной организации коллагена: *PLOD1* и *FKBP14* [25].

Ген проколлаген-лизин 2-оксоглутарат-5-диоксигеназа 1 (PLOD1) расположен на хромосоме 1p36.22, содержит 20 экзонов. Ген кодирует лизилгидроксилазу, представляющую собой связанный с мембраной гомодимерный белок, расположенный в цистернах эндоплазматического ретикулума. Фермент катализирует гидроксилирование лизильных остатков в коллагеноподобных пептидах. Полученные гидроксизильные остатки служат сайтами присоединения для углеводов и участвуют в образовании внутри- и межмолекулярных сшивок, которые обеспечивают стабильность фибрилл коллагена. Дефицит лизилгидроксилазы при-

водит к недостаточному гликозилированию гидроксизильных остатков коллагена и, следовательно, к нарушению сшивки белка [26]. Большинство пациентов с кфСЭД несут мутации в гене *PLOD1*.

При СЭД описаны мутации также в гене *проколлаген-лизин 2-оксоглутарат 5-диоксигеназы 3 (PLOD3)*, который расположен на хромосоме 7q22.1, содержит 19 экзонов. Однако клинически больные с мутациями в данном гене, не были выделены в отдельный тип СЭД. Лизилгидроксилаза (LH), член семейства 2-оксоглутарат-зависимых диоксигеназ, представляет собой фермент, модифицирующий остатки лизина в коллагенах. LH имеет три изоформы (LH1, LH2 и LH3), активность которых характерна для различных тканей высших видов. Помимо активности лизилгидроксилазы, LH3 (кодируемая геном *PLOD3*) также обладает активностью коллаген-галактозилтрансферазы (GT) и глюкозилтрансферазы (GGT) *in vitro* и *in vivo*. Многофункциональность LH3 отличает ее от других изоформ LH, и этот предковый ген у видов более низкого уровня, таких как *C. elegans*, также является многофункциональным. LH3 обнаруживается в сыvorотке крови и во внеклеточном пространстве в тканях, где этот фермент необходим для роста клеток. Было показано, что LH1 и LH3 ответственны за гидроксилирование лизинов в тройной спиральной области коллагенов, а LH2 функционирует как телопептид-лизил-гидроксилаза. Таким образом, LH3 ответственен за гидроксилирование остатков лизина, в которых гидроксизилины дополнительно гликозилируются. Описаны 6 мутаций в гене *PLOD3*: с. 668A>G (p.Asn223Ser), с.809C>T (p.Pro270Leu), с.1354C>T (p.Arg452*), с.1880T>C (p.Leu627Pro), с.1935+1G>A, с.2071delT (p.Cys691Alafs*9). Эти мутации вызывают задержку пренатального и постнатального роста. Для больных с мутациями в этом гене характерны контрактуры суставов, выраженное истощение мышц кисти (тенара и гипотенара), тонкая кожа с плохо заживающимися ранами, образование синяков, остеопения и эквинорусная косолапость [27, 28].

Ген пролилизомеразы 14 (FKBP14) расположен на хромосоме 7p14.3, содержит 5 экзонов. Белок FKBP22, кодируемый этим геном, является членом семейства FK506-связывающих белков пептидил-пролил цистранс-изомераз. Кодируемый белок находится в просвете эндоплазматического ретикулума, где он ускоряет сворачивание белка [26]. Впервые Бауман с соавт. сообщили о пяти семьях с аутосомно-рецессивным вариантом СЭД, характеризующимся тяжелой врожденной мышечной гипотонией, гипермобильностью суставов, гиперрастяжимостью кожи, прогрессирующим

кифосколиозом и нейросенсорной тугоухостью. Было показано, что это состояние вызвано мутациями в гене *FKBP14* [26]. В гене *FKBP14* обнаружены 7 мутаций: с.42_60del (p.Thr15*), с.143T>A (p.Met48Lys), с.197+5_197+8del, с.362dupC (p.Glu122Argfs*7), с.573_575del (p.Glu191del), с.496_498del (p.Lys166del), с.523dupG (p.Val175Glyfs*3). Чаше всего встречаются две мутации: с.197+5_197+8del (зарегистрирована 8 раз) и с.362dupC (p.Glu122Argfs*7), которая описана 40 раз [13].

Группа С ассоциирована с дефектами структуры и функции миоматрикса, связи мышечной и соединительной ткани. Мутации в гене *COL12A1* вызывают миопатический СЭД с клиническим фенотипом, затрагивающим как суставы, так и сухожилия [29].

Ген коллагена XII типа альфа 1 цепи (COL12A1) локализован на хромосоме 6q13-q14.1, содержит 67 экзонов. Коллаген XII экспрессируется в сухожилиях и участвует в регуляции фибрилlogenеза. Это нефибриллярный коллаген, принадлежащий к семейству ассоциированных с фибриллами коллагенов с прерванной тройной спиралью (FACIT) [29]. Коллаген XII представляет собой гомотример, состоящий из трех полипептидных цепей альфа1 (XII), которые подразделяются на два трехспиральных домена (обозначенные как COL1 и COL2) и три неспиральных домена (NC1, NC2 и NC3). Большой глобулярный N-концевой домен NC3 состоит из двух-четырех доменов фактора Виллебранда типа А, нескольких повторов фибронектина типа III и N-концевого домена тромбоспондина [30]. Функционально коллаген XII участвует в регуляции межклеточной коммуникации во время развития и регенерации тканей. Показано, что коллаген XII накапливается на поверхности теноцитов и соединяет соседние теноциты, создавая матричные мосты между клетками, что говорит о том, что коллаген XII регулирует межклеточные коммуникации. Пациенты с миопатическим СЭД имеют мутации в гене *COL12A1* с перекрывающимся фенотипом, сочетающим клиническое поражение со стороны мышц и соединительной ткани [30, 31]. Мутации в гене *COL12A1* приводят к чрезмерной слабости мышц при рождении, гипермобильности дистальных суставов и отсутствию глубоких сухожильных рефлексов. Эти клинические проявления указывают на критическую роль коллагена XII в развитии и функционировании сухожилий и связок. Существует значительная вариабельность клинических проявлений внутри и между семьями, при этом люди, несущие одну и ту же мутацию, имеют разную степень тяжести [19]. Дефицит коллагена XII изменяет форму теноцитов, организацию и формирование взаимодействующих клеточных процессов, что приводит к нарушению межклеточного взаимодействия и иерархической структуры,

а также к снижению жесткости тканей. Кроме того, изменения в коллагене XII могут приводить к нарушениям доступности фактора роста, что приводит к изменениям в поведении теноцитов [29].

Тенасцин Х регулирует сборку и выработку определенных типов коллагена, участвует в регуляции и поддержании структуры и стабильности эластичных волокон, которые придают эластичность и гибкость соединительной ткани. *Ген тенасцина ХВ (TNXB)* принадлежит к семейству генов, называемых домением фибронектина III типа, локализован в области III класса главного комплекса гистосовместимости на хромосоме 6p21.33-p21.32, содержит 44 экзона, кодирует гликопротеин внеклеточного матрикса, преимущественно расположенный во внешней ретикулярной пластинке базальной мембраны [32]. Мутации в гене *TNXB* приводят к подобному классическому типу СЭД (пКСЭД) [33-35]. Этот тип СЭД был впервые описан Берком с соавт. [36]. У пациентов была выявлена делеция 30 т.п.н. в гене *TNXB*. Показано, что гаплонедостаточность гена *TNXB*, вызванная данной делецией, приводит к гипермобильности суставов и хронической скелетно-мышечной боли у больных с СЭД [19, 37]. Пациенты с полным дефицитом тенасцина Х характеризуются гиперрастяжимостью кожи, легкими синяками и слабостью суставов. В отличие от пациентов с КСЭД, у больных с пКСЭД не было атрофических рубцов или плохого заживления ран.

У пациентов с СЭД были также обнаружены мутации в гене *AEBP1*. Мутации в этом гене приводят к клиническому фенотипу СЭД, сходному с несколькими типами заболевания (классическим, сосудистым и артрохалазийным типами), и включающему сухость суставов и кожи, остеопороз, остеоартрит, медленное заживление ран с аномальным атрофическим рубцеванием, а также вывихи [4].

Ген энхансер адипоцитов-связывающего белка 1 (AEBP1) локализован на хромосоме 7p13, состоит из 21 экзона. Этот ген кодирует белок аортальной карбоксипептидазы (ACLP), который связан с внеклеточным матриксом. ACLP состоит из N-концевого сигнального пептида, мотива, богатого лизином/пролином/глутаминовой кислотой, дискоидинового домена и каталитически неактивного металлокарбоксипептидазного домена, который имеет примерно 40% сходство с карбоксипептидазой Е. Карбоксипептидаза А секретируется клетками различных типов, включая фибробласты, миофибробласты и гладкомышечные клетки, и участвует в пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и процессах восстановления тканей (заживлении ран) [4].

Группа D — ассоциирована с дефектами структуры и функции гликозминогликанов (ГАГ). ГАГ — макромолекулы, которые имеют сложную структуру и представляют собой важный компонент как внеклеточного матрикса, так и клеточных мембран. ГАГ выполняют механические и осмотические функции, но активно участвуют в сигнальных путях, контролирующих межклеточные взаимодействия, а также рост и дифференцировку клеток и восстановление тканей. Протеогликаны (ПГ) состоят из основного белка и одной или нескольких цепей ГАГ. На основе состава этих единиц ПГ подразделяются на гепарансульфат и хондроитинсульфат/дерматансульфат. Биосинтез боковой цепи ГАГ начинается с создания общего тетрасахарида, так называемого «линкера», ковалентно связанного с гидроксильной группой остатков серина на коровом белке (О-гликозилирование). Линкерная область синтезируется посредством скоординированного механизма с участием специфических гликозилтрансфераз. Он начинается с переноса остатка ксилозы с помощью ксилозилтрансферазы I или II (кодируется генами *XYLT1* и *XYLT2*), за которым следует добавление двух остатков галактозы с помощью галактозилтрансферазы I, кодируемой геном *B4GALT7*, и галактозилтрансферазы II, кодируемой геном *B3GALT6*. Впоследствии происходит перенос глюкуроновой кислоты глюкуронозилтрансферазой I, кодируемой геном *B3GAT3*. Так называемые «линкеропатии» представляют собой рецессивные состояния, вызванные вариациями в генах, кодирующих ферменты, ответственные за синтез линкерной области ПГ. Структурные изменения в этих генах (*B4GALT7*, *B3GALT6*, *DSE*) также приводят к различным типам СЭД [38, 39].

Ген бета-1,3-галактозилтрансферазы 6 (*B3GALT6*) локализован на хромосоме 1p36.33, содержит 1 экзон. Фермент, кодируемый этим безинтронным геном, представляет собой бета-1,3-галактозилтрансферазу, обнаруженную в медиальном аппарате Гольджи, где он катализирует перенос галактозы от идуронфосфат-галактозы на субстраты, содержащие концевую бета-связанную галактозную составляющую. Кодируемый фермент имеет особое сродство к галактозо-бета-1,4-ксилозе, обнаруженной в линкерной области гликозаминов. Этот фермент необходим для синтеза ГАГ. Всего в гене *B3GALT6* обнаружены 40 мутаций, которые приводят к спондилодиспластическому (прогероидному) типу СЭД [1, 39]. Используя культивированные фибробласты кожи, было показано, что миссенс-мутации в гене *B3GALT6* (p.Asp207His, p.Gly217Ser) приводят к снижению синтеза и активности ГАГ, что, в конечном счете, ведет к аномальной структуре коллагена и плохому заживлению ран. Таким образом, была

подчеркнута роль ГАГ в образовании фибрилл коллагена, а также в различных физиологических функциях соединительной ткани, таких как рубцевание [1, 39].

Ген бета-1,4-галактозилтрансферазы 7 (*B4GALT7*) является членом семейства бета-1,4-галактозилтрансфераз (beta4GalT), расположен на хромосоме 5q35.3, содержит 7 экзонов. *B4GALT7*, кодирует галактозилтрансферазу I, резидентный фермент аппарата Гольджи, который катализирует перенос первой галактозы на остаток ксилозы в линкерной области ПГ [1, 39]. В гене *B4GALT7* обнаружены 13 мутаций: 11 миссенс-мутаций, 1-нонсенс-мутация и 1 мутация сдвига рамки считывания [13]. Анализ фибрилл коллагена показал, что клетки с дефицитом beta4GalT имели измененную супраструктуру, отсутствие полосчатых фибрилл коллагена и измененное соотношение цепей коллагена $\alpha 1/\alpha 2$ [19].

Мышечно-контрактурный СЭД (мкСЭД) вызван мутациями в генах *CHST14* или в *DSE*, приводящих к нарушению биосинтеза дерматансульфата [7, 19, 40, 41]. В литературе описаны семь мутаций в гене *DSE* [19, 42, 43, 44, 45]. Сульфатированный полисахарид дерматансульфат образует ПГ с рядом отдельных основных белков. Домены, содержащие идуроновую кислоту, в дерматансульфате играют ключевую роль в обеспечении функций ПГ. Две тканеспецифические эпимеразы дерматансульфата, кодируемые генами *DSE* и *DSEL*, и GalNAc-4- O- сульфотрансфераза, кодируемая геном *CHST14*, необходимы для образования этих доменов. У пациентов с мутациями в гене *DSE* симптомы заболевания обычно мягче, чем при мутациях в гене *CHST14* [46].

Ген дерматансульфатэпимераза (*DSE*) расположен на хромосоме 6q22.1, содержит 15 экзонов. Белок, кодируемый этим геном, является антигеном отторжения опухоли. Он локализован в эндоплазматическом ретикулуме и выполняет функцию преобразования D-глюкуроновой кислоты в L-идуроновую кислоту во время биосинтеза дерматансульфата. Этот антиген обладает опухолевыми эпитопами, способными индуцировать HLA-A24-ограниченные и опухолеспецифические цитотоксические Т-лимфоциты у онкологических больных, и может быть полезен для специфической иммунотерапии [42]. У больных с мкСЭД идентифицированы 3 мутации сдвига рамки считывания (+с.647delG (p.Gly216Glufs*3), с.996dupT (p.Val333Cysfs*4), с.1150_1157del (p.Pro384Thrfs*9)), 3 миссенс мутации (с.799A>C (p.Arg267Gly), с.803C>T (p.Ser268Leu), с.1763A>G (p.His588Arg)) и одна нонсенс мутация (с.960T>A p.Tyr320*), которые приводят к снижению или потере активности эпимеразы и заметному снижению дисахаридов дерматансульфата [13].

Ген карбогидрат сульфотрансферазы 14 (*CHST14*) кодирует дерматан-4-сульфотрансферазу-1 (*D4ST1*), которая катализирует 4-О-сульфатирование остатков N-ацетилгалактозамина (GalNAc) в дерматансульфате, стереоизомерной форме хондроитинсульфата, которая содержит различные пропорции идиуроновой кислоты/глюкуроновой кислоты [47]. Дерматансульфат является основным компонентом различных типов соединительной ткани, а также взаимодействует с кофактором гепарина II и ингибирует тромбин в сосудах и модулирует образование тромба после травмы эндотелия. Мутации в гене *CHST14* уменьшают активность *D4ST1*, что приводит к дефициту дерматансульфата, который ведет к аномальной регуляции сборки коллагеновых фибрилл, вызывая генерализованное нарушение соединительной ткани [46]. Мутации были обнаружены по всей протяженности гена *CHST14*. К ним относятся 11 миссенс-мутаций, семь мутаций сдвига рамки считывания и две нонсенс-мутации.

Группа Е — дефекты системы комплемента. СЭД пародонтального типа (пСЭД) вызван мутациями в генах *C1R* или *C1S*, кодирующих субъединицы *C1r* и *C1s* первого компонента классического пути [7].

Ген комплемента *C1r* (*C1R*) локализуется на хромосоме 12p13.31, состоит из 12 экзонов. Этот ген кодирует член семейства белков пептидазы *S1*. Кодируемый белок является протеолитической субъединицей в комплексе *C1* системы комплемента. Система комплемента действует как медиатор врожденного иммунного ответа, в конечном итоге вызывая фагоцитоз, воспаление и разрыв стенки бактериальной клетки.

Ген комплемента *C1s* (*C1S*) располагается на 12p13.31, содержит 13 экзонов. Ген кодирует сериновую протеазу, которая является основным компонентом подкомпонента *C1* комплемента человека. *C1s* связывается с двумя другими компонентами комплемента *C1r* и *C1q*, в результате образуется первый компонент сывороточной системы комплемента. Дефекты этого гена являются причиной селективного дефицита *C1s* [48].

Кусумото с соавт. (1988) обнаружили, что аминокислотная последовательность *C1s* на 40,5% идентична таковой *C1r* [49]. *C1r* и *C1s* представляют собой сходные по структуре белки, кодируемые генами *C1R* и *C1S*. Оба белка имеют идентичную доменную структуру, концевые сигнальные последовательности, которые направляют их в просвет грубого эндоплазматического ретикула. *C1r* и *C1s*, объединяясь, представляют собой профермент кальций-зависимый тетрамер, который связывается с подобной букету структурой, состоящей из шести субъединиц *C1q*, с образованием комплекса *C1*. Каждая субъединица *C1q*

представляет собой гетеротример из цепей А, В и С, которые образуют коллагеноподобный стержень. После связывания *C1q* с соответствующими мишенями, такими как комплексы антиген-антитело, *C1r* автоматически активируется расщеплением по Arg463-Ile464 и затем может расщеплять *C1s* в параллельном сайте (Arg447-Ile448) с образованием активной *C1*-эстеразы. Этот фермент теперь может расщеплять *C4* и *C2* с образованием конвертазы *C3* классического пути (*C4b2a*). Полный дефицит *C1r* или *C1s*, вызванный гомозиготными нулевыми мутациями в генах *C1R* или *C1S*, вызывает синдром, подобный красной волчанке, с повышенной восприимчивостью к инфекциям и повышенным риском развития аутоиммунных заболеваний [48].

Группа F — дефекты внутриклеточных процессов. Спондилодиспластический тип СЭД (сСЭД) вызван мутациями в гене *SLC39A13*. Ген семейства транспортеров *ZIP* (*SLC39A13*) расположен на хромосоме 11p11.2, содержит 14 экзонов. Этот ген кодирует гомодимерный трансмембранный белок *Zrt* (*ZIP13*), член семейства *SLC39A/ZIP*, который регулирует приток цинка (Zn^{2+}) в цитозоль [50]. Этот белок является членом подсемейства *LIV-1* переносчиков цинка *ZIP* (*LZT*), высококонсервативной группы из восьми белков трансмембранных доменов, которые, как известно, переносят ионы цинка и/или других металлов из внеклеточного пространства или из просвета органеллы в цитоплазму [51]. Мутантные белки *ZIP13* легко разрушаются и нарушают внутриклеточный гомеостаз [50]. Было показано, что потеря функции *ZIP13* ведет к общему нарушенному гидроксигированию лизильных и пролильных остатков в альфа цепях коллагена [19, 52, 53]. Генетическая гетерогенность синдрома хрупкой рога (СХР) обусловлена мутациями в двух генах: *ZNF469* и *PRDM5*. Пациенты с мутациями в этих генах имеют схожий фенотипический спектр, что говорит о том, что гены *ZNF469* и *PRDM5* регулируют организацию внеклеточного матрикса через аналогичные биохимические механизмы [54, 55]. Однако была описана семья с СХР, в которой не были выявлены мутации ни в гене *PRDM5*, ни в гене *ZNF469*, что предполагает существование третьего гена, ответственного за развитие данного типа СЭД [56].

Ген белка цинковых пальцев 469 (*ZNF469*) располагается на хромосоме 16q24.2, содержит 4 экзона [55, 57, 58]. Обнаружено, что *ZNF469* на 30% гомологичен спиральным частям *COL1A2*, *COL4A1* и *COL1A1*, которых экспрессируются в роговице. Коллагеновые фибриллы, организованные в виде ортогональных пластинок с малым однородным диаметром и регулярной упаковкой, являются основным компонентом нормальной роговицы. Прозрачность и прочность рого-

вицы требуют поддержания этой структурной организации, а также точного регулирования сборки фибрилл и матрикса. ZNF469 может действовать либо как фактор ядерной транскрипции, либо как внеядерная регуляторная молекула, участвующая в синтезе и/или организации этих коллагеновых волокон [55]. В гене ZNF469 выявлены 13 мутаций сдвига рамки, пять миссенс-мутаций и четыре нонсенс-мутации [13].

Ген фактора транскрипции PR/SET домен 5 (PRDM5) локализуется на хромосоме 4q27, содержит 23 экзона. Белок, кодируемый этим геном, является фактором транскрипции из семейства белков PR-домена. Он содержит PR-домен и несколько мотивов «цинковые пальцы». PRDM5 широко экспрессируется и кодирует регулятор транскрипции, который модулирует многие аспекты развития и поддержания тканей, включая судьбу клеток и клеточную адгезию, посредством механизмов, которые включают передачу сигналов Wnt [54]. Сообщалось о следующих мутациях в гене PRDM5: три мутации сдвига рамки считывания (с.1517_1527del11, (p.Val506Glufs*5), с.974delG, (p.Cys325Leufs*2) и с.711_714delTGTT, (p.Val238Alafs*35)), одна нонсенс мутация (с.1768C>T, (p.Arg590*)), две миссенс-мутации (с.320A>G, (p.Tyr107Cys) и с.17T>G, (p.Val6Gly)), одна мутация сайта сплайсинга (с.93+1G>A) и одна делеция нескольких экзонов (экзоны 9–14) [54, 59].

Заключение

СЭД – наследственное орфанное заболевание с мультисистемным поражением, подразделенное на 13 клинических типов. Несмотря на достигнутый прогресс в изучении молекулярного патогенеза СЭД, диагностика заболевания затруднена из-за его клинической и генетической гетерогенности. Технологии секвенирования следующего поколения позволяют ускорить процесс поиска мутаций, однако они не всегда доступны для широких слоев населения из-за высокой стоимости исследований и отсутствия информированности врачей и пациентов о возможностях молекулярно-генетических методов. Врачи-клиницисты, в свою очередь, должны знать о классификации СЭД, молекулярных основах заболевания и возможностях ДНК-диагностики. Точный диагноз СЭД необходим для проведения медико-генетического консультирования отягощенных семей, оценки прогноза течения заболевания, проведения пренатальной диагностики, оптимизации лечения и повышения качества жизни пациентов.

Литература

1. Vanakker O., Callewaert B., Malfait F., Coucke P. The Genetics of Soft Connective Tissue Disorders Genomics Hum. Genet. 2015;16:229–55. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-090314-050039>.
2. Арсентьев В.Г., Кадурин Т.И., Аббакумова Л.Н.. Новые принципы диагностики и классификации синдрома Элерса – Данло. Педиатр. 2018;9(1):118–125. <https://doi.org/10.17816/PED91118-125>.
3. Макаев А.Х., Ельчинова Г.И., Галкина В.А. и др. Распространенность синдрома Элерса-Данло в ряде популяций России. Современные проблемы науки и образования. 2016; 3:2. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24395>.
4. Blackburn P.R., Xu Z., Tumelty K.E. et al. The Bi-allelic Alterations in AEBP1 Lead to Defective Collagen Assembly and Connective Tissue Structure Resulting in a Variant of Ehlers-Danlos Syndrome. American Journal of Human Genetics. 2018;102:696–705. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.02.018>.
5. Alazami A.M., Al-Qattan S.M., Faqeih E. et al. Expanding the clinical and genetic heterogeneity of hereditary disorders of connective tissue. Hum. Genet. 2016;135:525–540. <https://doi.org/10.1007/s00439-016-1660-z>.
6. Beighton P., Paepe A.D., Steinmann B., Tsipouras P. Ehlers-Danlos Syndromes: Revised Nosology, Villefranche. American Journal of Medical Genetics. 1998;77:31–37. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19980428\)77:1<31::AID-AJMG8>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19980428)77:1<31::AID-AJMG8>3.0.CO;2-O).
7. Malfait F., Francomano C., Byers P. et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. 2017;175:8–26. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31552>.
8. Ricard-Blum S. The Collagen Family. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2011; 3(1):1–19. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a004978>.
9. Symoens S., Syx D., Malfait F. et al. Comprehensive molecular analysis demonstrates type V collagen mutations in over 90% of patients with classic EDS and allows to refine diagnostic criteria. Hum Mutat. 2012;33:1485–1493. <https://doi.org/10.1002/humu.22137>.
10. Ritelli M., Dordoni C., Venturini M. et al. Clinical and molecular characterization of 40 patients with classic Ehlers-Danlos syndrome: Identification of 18 COL5A1 and 2 COL5A2 novel mutations. Orphanet J Rare Dis. 2013;8:58. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-58>.
11. Malfait F., Symoens S., De Backer J. et al. Three arginine to cysteine substitutions 4 in the pro-alpha (I)-collagen chain cause Ehlers-Danlos syndrome with a propensity to arterial rupture in early adulthood. Human Mutation. 2007;28:387–395. <https://doi.org/10.1002/humu.20455>.
12. Wenstrup R.J., Florer J.B., Brunskill E.W. et al. Type V Collagen Controls the Initiation of Collagen Fibril Assembly. J Biol Chem. 2004;279(51):53331–7. <https://doi.org/10.1074/jbc.M40962200>.
13. <https://eds.gene.le.ac.uk/home.php>.
14. Schwarze U., Atkinson M., Hoffman G.G. et al. Null alleles of the COL5A1 gene of type V collagen are a cause of the classical forms of Ehlers-Danlos syndrome (types I and II). Am J Hum Genet. 2000;66(6):1757–65. <https://doi.org/10.1086/302933>.
15. Wenstrup R.J., Florer J.B., Willing M.C. et al. COL5A1 haploinsufficiency is a common molecular mechanism underlying the classical form of EDS. Am J Hum Genet. 2000;66(6):1766–76. <https://doi.org/10.1086/302930>.
16. Schwarze U., Schievink W.I., Petty E. et al. Haploinsufficiency for one COL3A1 allele of type III procollagen results in a phenotype similar to the vascular form of Ehlers-Danlos syndrome, Ehlers-Danlos syndrome type IV. Am J Hum Genet. 2001;69(5):989–1001. <https://doi.org/10.1086/324123>.

17. Malfait F., Symoens S., Coucke P. et al. Total absence of the alpha-2(I) chain of collagen type I causes a rare form of Ehlers-Danlos syndrome with hypermobility and propensity to cardiac valvular problems. *J. Med. Genet.* 2006;43(7):6. <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2005.038224>.
18. Cortini F.V., Marinelli B., Combi R. et al. Understanding the basis of Ehlers-Danlos syndrome in the era of the next-generation sequencing. *Archives of Dermatological Research.* 2019;311(4):265-275. <https://doi.org/10.1007/s00403-019-01894-0>.
19. Brady A.F., Demirdas S., Fournel-Gigleux S. et al. The Ehlers-Danlos syndromes, rare types. *American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics.* 2017;175(1): 70–115. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31550>.
20. Cortini F., Marinelli B., Seia M. et al. Ehlers-Danlos syndrome caused by the c.934C>T, p. Arg312Cys mutation in COL1A1 gene: an Italian family without cardiovascular events. *Dermatol Online J.* 2018;24(7):13030. 30261568.
21. Adham S., Dupuis-Girod S., Charpentier E. et al. Classical Ehlers Danlos syndrome with a propensity to arterial events: A new report on a French family with a COL1A1 p.(Arg312Cys) variant. *Clinical Genetics.* 2020;97(2):357–361. <https://doi.org/10.1111/cge.13643>.
22. Schwarze U., Hata R.I., McKusick V.A. et al. Rare Autosomal Recessive Cardiac Valvular Form of Ehlers-Danlos Syndrome Results from Mutations in the COL1A2 Gene That Activate the Nonsense-Mediated RNA Decay Pathway *Am. J. Hum. Genet.* 2004;74:917–930. <https://doi.org/10.1086/420794>.
23. Leistriz D.F., Pepin M.G., Schwarze U., Byers P.H. COL3A1 haploinsufficiency results in a variety of Ehlers-Danlos syndrome type IV with delayed onset of complications and longer life expectancy. *Genet. Med.* 2011;13(8):717–722. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3182180c89>.
24. Colige A., Nuytinck L., Hausser I. et al. Novel Types of Mutation Responsible for the Dermatosparactic Type of Ehlers-Danlos Syndrome (Type VIIC) and Common Polymorphisms in the ADAMTS2 Gene. *The Society for Investigative Dermatology.* 2004; 123(4):656–63. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2004.23406.x>.
25. Giunta C., Baumann M., Fauth C. et al. A cohort of 17 patients with kyphoscoliotic Ehlers-Danlos syndrome caused by biallelic mutations in FKBP14: expansion of the clinical and mutational spectrum and description of the natural history. *Genet Med.* 2018; 20(1):42–54. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.70>.
26. Baumann M., Giunta C., Krabichler B. et al. Mutations in FKBP14 Cause a Variant of Ehlers-Danlos Syndrome with Progressive Kyphoscoliosis, Myopathy, and Hearing Loss. *The American Journal of Human Genetics.* 2012;90:201–216. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.12.004>.
27. Salo A.M., Cox H., Farndon P. et al. Connective Tissue Disorder Caused by Mutations of the Lysyl Hydroxylase 3 Gene. *The American Journal of Human Genetics.* 2008;83:495–503. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.09.004>.
28. Ewans L.J., Colley A., Gaston-Massuet C. et al. Pathogenic variants in PLOD3 result in a Stickler syndrome-like connective tissue disorder with vascular complications. *J Med Genet.* 2019;56: 629–638. <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2019-106019>.
29. Izu Y., Adams S.M., Brianne K.C. et al. Collagen XII mediated cellular and extracellular mechanisms regulate establishment of tendon structure and function Matrix. *Biology.* 2020; 00:1–16. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2020.10.004>.
30. Zou Y., Zwolanek D., Izu Y. et al. Recessive and dominant mutations in COL12A1 cause a novel EDS/myopathy overlap syndrome in humans and mice. *Human Molecular Genetics.* 2014;23 (9):2339–2352. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt627>.
31. Hicks D., Farsani G.T., Laval S. et al. Mutations in the collagen XII gene define a new form of extracellular matrix-related myopathy. *Human Molecular Genetics.* 2014;23(9):2353–2363. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt637>.
32. Penisson-Besnier I., Allamand V., Beurrier P. et al. Compound heterozygous mutations of the TNXB gene cause primary myopathy. *Neuromusc. Disord.* 2013;23:664–669. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2013.04.009>.
33. Sobey G. Ehlers-Danlos syndrome: how to diagnose and when to perform genetic tests. *Arch Dis Child.* 2015;100:57–61. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2013-304822>.
34. Kaufman C.S., Butler M.G. Mutation in TNXB gene causes moderate to severe Ehlers-Danlos syndrome. *World J Med Genet.* 2016;6(2):17–21. <https://dx.doi.org/10.5496/wjmg.v6.i2.17>.
35. Demirdas S., Dulfer E., Robert L. et al. Recognizing the tenascin-X deficient type of Ehlers-Danlos syndrome: a cross-sectional study in 17 patients. *Clin Genet.* 2017;91(3):411–425. <https://doi.org/10.1111/cge.12853>.
36. Burch G.H., Gong Y., Liu W. et al. Tenascin X deficiency is associated with Ehlers-Danlos syndrome. *Nature Genet.* 1997;17:104–108. <https://doi.org/10.1038/ng0997-104>.
37. Zweers M.C., Bristow J., Steijlen P.M. et al. Haploinsufficiency of TNXB is associated with hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. (Letter) *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 73: 214–217. <https://doi.org/10.1086/376564>.
38. Nakajima M., Shuji M., Noriko M. et al. Mutations in B3GALT6, which Encodes a Glycosaminoglycan Linker Region Enzyme, Cause a Spectrum of Skeletal and Connective Tissue Disorders. *The American Journal of Human Genetics.* 2013;92:927–934. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.04.003>.
39. Caraffi G.S., Maini I., Ivanovski I. et al. Severe Peripheral Joint Laxity is a Distinctive Clinical Feature of Spondylodysplastic-Ehlers-Danlos Syndrome (EDS)-B4GALT7 and Spondylodysplastic-EDS-B3GALT6. *Genes.* 2019;10:799–819. <https://doi.org/10.3390/genes10100799>.
40. Janecke A.R., Li B., Boehm M. et al. The Phenotype of the Musculocontractural Type of Ehlers-Danlos Syndrome due to CHST14 Mutations. *Am J Med Genet A.* 2016;170A(1):103–115. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37383>.
41. Lautrup C.K., Teik K.W., Unzaki A. et al. Delineation of musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome caused by dermatan sulfate epimerase deficiency. *Mol Genet Genomic Med.* 2020; 8:e1197:1–11. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1197>.
42. Muller T., Mizumoto S., Indrajit S. et al. Loss of dermatan sulfate epimerase (DSE) function results in musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome. *Human Molecular Genetics.* 2013;22(18):3761–3772. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt227>.
43. Syx D., Van Damme T., Symoens S. et al. Genetic Heterogeneity and Clinical Variability in Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome Caused by Impaired Dermatan Sulfate Biosynthesis. *Human mutation.* 2015;6(5):535–547. <https://doi.org/10.1002/humu.22774>.
44. Ranza E., Huber C., Levin N. et al. Chondrodysplasia with multiple dislocations: comprehensive study of a series of 30 cases. *Clin Genet.* 2017;91(6):868–880. <https://doi.org/10.1111/cge.12885>.
45. Schirwani S., Metcalfe K., Wagner B. et al. DSE associated musculocontractural EDS, a milder phenotype or phenotypic variability. *European Journal of Medical Genetics.* 2020;63 (4):103798. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2019.103798>.
46. Sapna S., Kaur A., Panigrahi I. Novel mutation in the CHST14 gene causing musculocontractural type of Ehlers-Danlos syndrome. *BMJ Case Rep.* 2018. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2018-226165>.
47. DuEndar M., Muëller T., Zhang Q. et al. Loss of Dermatan-4-Sulfotransferase 1 Function Results in Adducted Thumb-Clubfoot Syndrome. *The American Journal of Human Genetics.* 2009;85: 873–882. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.11.010>.
48. Kapferer-Seebacher I., Pepin M., Werner R. et al. Periodontal Ehlers-Danlos Syndrome Is Caused by Mutations in C1R and C1S,

- which Encode Subcomponents C1r and C1s of Complement. The American Journal of Human Genetics. 2016;99:1005–1014. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.08.019>.
 49. Kusumoto H., Hirokawa S., Salier J.P. et al. Human genes for complement components C1r and C1s in a close tail-to-tail arrangement. Proc. Nat. Acad. Sci. 1988;85:7307–7311. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.19.7307>.
 50. Bin B.H., Fukada T., Hosaka T. et al. Biochemical characterization of human ZIP13 protein: a homo-dimerized zinc transporter involved in the spondylocheiro dysplastic Ehlers-Danlos syndrome. J Biol Chem. 2011;286(46):40255–65. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.256784>.
 51. Eide D.J. Zinc transporters and the cellular trafficking of zinc Biochim Biophys Acta. 2006; 1763(7):711–22. <https://doi.org/10.1016/j.bbamer.2006.03.005>.
 52. Giunta C., Chambaz C., Pedemonte M. et al. The arthrochalasia type of Ehlers-Danlos syndrome (EDS VIIA and VIIB): the diagnostic value of collagen fibril ultrastructure. (Letter) Am. J. Med. Genet. 2008;146A:1341–1346. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32213>.
 53. Fukada T., Hojyo S., Furuichi T. Zinc signal: A new player in osteobiology. J Bone Miner Metab. 2013;31:129–135. <https://doi.org/10.1007/s00774-012-0409-6>.
 54. Burkitt W.E., Spencer H.L., Daly S.B. et al. Mutations in PRDM5 in Brittle Cornea Syndrome Identify a Pathway Regulating Extracellular Matrix Development and Maintenance. The American Journal of Human Genetics. 2011;88:767–777. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.05.007>.
 55. Abu A., Frydman M., Marek D. et al. Deleterious Mutations in the Zinc-Finger 469 Gene Cause Brittle Cornea Syndrome. The American Journal of Human Genetics. 2008;82:1217–1222. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.04.001>.
 56. Rohrbach M., Spencer H.L., Porter L.F. et al. ZNF469 frequently mutated in the brittle cornea syndrome (BCS) is a single exon gene possibly regulating the expression of several extracellular matrix components. Mol Genet Metab. 2013;109(3):289–295. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.04.014>.
 57. Christensen A.E., Knappskog P.M., Midtbo M. et al. Brittle cornea syndrome associated with a missense mutation in the zinc-finger 469 gene. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2010;51(1):47–52. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-4251>.
 58. Khan A.O., Aldahmesh M.A., Mohamed J.N., Alkuraya F.S. Blue sclera with and without corneal fragility (brittle cornea syndrome) in a consanguineous family harboring ZNF469 mutation (p.E1392X). Arch. Ophthalmol. 2010;128:1376–1379. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2010.238>.
 59. Avgitidou G., Siebelmann S., Bachmann B. et al. Brittle Cornea Syndrome: Case Report with Novel Mutation in the PRDM5 Gene and Review of the Literature. Case Reports in Ophthalmological Medicine. 2015;1–5. <https://doi.org/10.1155/2015/637084>.
- ## References
1. Vanakker O., Callewaert B., Malfait F., Coucke P. The Genetics of Soft Connective Tissue Disorders Genomics Hum. Genet. 2015;16:229–55. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-090314-050039>.
 2. Arsentev V.G., Kadurina T.I., Abbakumova L.N. Novyye printsipy diagnostiki i klassifikatsii sindroma Ehlers – Danlo [New principles of diagnosis and classification of the Ehlers-Danlos syndrome]. Pediatr [Pediatrician (St. Petersburg)]. 2018;9(1):118–125. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PED91118-125>.
 3. Makaov A.Kh., Elchinova G.I., Galkina V.A. et al. Rasprostranennost' sindroma Ehlers-Danlo v ryade populyatsiy Rossii [Prevalence rate of Ehlers-Danlos syndrome in some populations of Russia]. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]. 2016;3:2. (In Russ.) <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24395>.
 4. Blackburn P.R., Xu Z., Tumelty K.E. et al. The Bi-allelic Alterations in AEBP1 Lead to Defective Collagen Assembly and Connective Tissue Structure Resulting in a Variant of Ehlers-Danlos Syndrome. American Journal of Human Genetics. 2018;102:696–705. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.02.018>.
 5. Alazami A.M., Al-Qattan S.M., Faqeih E. et al. Expanding the clinical and genetic heterogeneity of hereditary disorders of connective tissue. Hum. Genet. 2016;135:525–540. <https://doi.org/10.1007/s00439-016-1660-z>.
 6. Beighton P., Paepe A.D., Steinmann B., Tsipouras P. Ehlers-Danlos Syndromes: Revised Nosology, Villefranche. American Journal of Medical Genetics. 1998;77:31–37. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19980428\)77:1<31::AID-AJMG8>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19980428)77:1<31::AID-AJMG8>3.0.CO;2-O).
 7. Malfait F., Francomano C., Byers P. et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. 2017;175:8–26. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31552>.
 8. Ricard-Blum S. The Collagen Family. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2011; 3(1):1–19. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a004978>.
 9. Symoens S., Syx D., Malfait F. et al. Comprehensive molecular analysis demonstrates type V collagen mutations in over 90% of patients with classic EDS and allows to refine diagnostic criteria. Hum Mutat. 2012;33:1485–1493. <https://doi.org/10.1002/humu.22137>.
 10. Ritelli M., Dordoni C., Venturini M. et al. Clinical and molecular characterization of 40 patients with classic Ehlers-Danlos syndrome: Identification of 18 COL5A1 and 2 COL5A2 novel mutations. Orphanet J Rare Dis. 2013;8:58. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-58>.
 11. Malfait F., Symoens S., De Backer J. et al. Three arginine to cysteine substitutions in the pro- α 1(I)-collagen chain cause Ehlers-Danlos syndrome with a propensity to arterial rupture in early adulthood. Human Mutation. 2007;28:387–395. <https://doi.org/10.1002/humu.20455>.
 12. Wenstrup R.J., Florer J.B., Brunskill E.W. et al. Type V Collagen Controls the Initiation of Collagen Fibril Assembly. J Biol Chem. 2004;279(51):53331–7. <https://doi.org/10.1074/jbc.M409622000>.
 13. <https://eds.gene.le.ac.uk/home.php>.
 14. Schwarze U., Atkinson M., Hoffman G.G. et al. Null alleles of the COL5A1 gene of type V collagen are a cause of the classical forms of Ehlers-Danlos syndrome (types I and II). Am J Hum Genet. 2000;66(6):1757–65. <https://doi.org/10.1086/302933>.
 15. Wenstrup R.J., Florer J.B., Willing M.C. et al. COL5A1 haploinsufficiency is a common molecular mechanism underlying the classical form of EDS. Am J Hum Genet. 2000;66(6):1766–76. <https://doi.org/10.1086/302930>.
 16. Schwarze U., Schievink W.I., Petty E. et al. Haploinsufficiency for one COL3A1 allele of type III procollagen results in a phenotype similar to the vascular form of Ehlers-Danlos syndrome, Ehlers-Danlos syndrome type IV. Am J Hum Genet. 2001;69(5):989–1001. <https://doi.org/10.1086/324123>.
 17. Malfait F., Symoens S., Coucke P. et al. Total absence of the α 2(I) chain of collagen type I causes a rare form of Ehlers-Danlos syndrome with hypermobility and propensity to cardiac valvular problems. J. Med. Genet. 2006;43(7):6. <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2005.038224>.
 18. Cortini F.V., Marinelli B., Combi R. et al. Understanding the basis of Ehlers-Danlos syndrome in the era of the next-generation sequencing. Archives of Dermatological Research. 2019;311(4):265–275. <https://doi.org/10.1007/s00403-019-01894-0>.
 19. Brady A.F., Demirdas S., Fournel-Gigleux S. et al. The Ehlers-Danlos syndromes, rare types. American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics. 2017;175(1): 70–115. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31550>.

20. Cortini F., Marinelli B., Seia M. et al. Ehlers-Danlos syndrome caused by the c.934C>T, p. Arg312Cys mutation in COL1A1 gene: an Italian family without cardiovascular events. *Dermatol Online J.* 2018;24(7):13030. 30261568.
21. Adham S., Dupuis-Girod S., Charpentier E. et al. Classical Ehlers Danlos syndrome with a propensity to arterial events: A new report on a French family with a COL1A1 p.(Arg312Cys) variant. *Clinical Genetics.* 2020;97(2):357–361. <https://doi.org/10.1111/cge.13643>.
22. Schwarze U., Hata R.I., McKusick V.A. et al. Rare Autosomal Recessive Cardiac Valvular Form of Ehlers-Danlos Syndrome Results from Mutations in the COL1A2 Gene That Activate the Nonsense-Mediated RNA Decay Pathway *Am. J. Hum. Genet.* 2004;74:917–930. <https://doi.org/10.1086/420794>.
23. Leistriz D.F., Pepin M.G., Schwarze U., Byers P.H. COL3A1 haploinsufficiency results in a variety of Ehlers-Danlos syndrome type IV with delayed onset of complications and longer life expectancy. *Genet. Med.* 2011;13(8):717–722. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3182180c89>.
24. Colige A., Nuytinck L., Hausser I. et al. Novel Types of Mutation Responsible for the Dermatosparactic Type of Ehlers–Danlos Syndrome (Type VIIC) and Common Polymorphisms in the ADAMTS2 Gene. *The Society for Investigative Dermatology.* 2004; 123(4):656–63. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2004.23406.x>.
25. Giunta C., Baumann M., Fauth C. et al. A cohort of 17 patients with kyphoscoliotic Ehlers–Danlos syndrome caused by biallelic mutations in FKBP14: expansion of the clinical and mutational spectrum and description of the natural history. *Genet Med.* 2018; 20(1):42–54. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.70>.
26. Baumann M., Giunta C., Krabichler B. et al. Mutations in FKBP14 Cause a Variant of Ehlers-Danlos Syndrome with Progressive Kyphoscoliosis, Myopathy, and Hearing Loss. *The American Journal of Human Genetics.* 2012;90:201–216. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.12.004>.
27. Salo A.M., Cox H., Farndon P. et al. Connective Tissue Disorder Caused by Mutations of the Lysyl Hydroxylase 3 Gene. *The American Journal of Human Genetics.* 2008;83:495–503. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.09.004>.
28. Ewans L.J., Colley A., Gaston-Massuet C. et al. Pathogenic variants in PLOD3 result in a Stickler syndrome-like connective tissue disorder with vascular complications. *J Med Genet.* 2019;56: 629–638. <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2019-106019>.
29. Izu Y., Adams S.M., Brianne K.C. et al. Collagen XII mediated cellular and extracellular mechanisms regulate establishment of tendon structure and function Matrix. *Biology.* 2020; 00:1-16. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2020.10.004>.
30. Zou Y., Zwolanek D., Izu Y. et al. Recessive and dominant mutations in COL12A1 cause a novel EDS/myopathy overlap syndrome in humans and mice. *Human Molecular Genetics.* 2014;23 (9):2339–2352. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt627>.
31. Hicks D., Farsani G.T., Laval S. et al. Mutations in the collagen XII gene define a new form of extracellular matrix-related myopathy. *Human Molecular Genetics.* 2014;23(9):2353–2363. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt637>.
32. Penisson-Besnier I., Allamand V., Beurrier P. et al. Compound heterozygous mutations of the TNXB gene cause primary myopathy. *Neuromusc. Disord.* 2013;23:664–669. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2013.04.009>.
33. Sobey G. Ehlers–Danlos syndrome: how to diagnose and when to perform genetic tests. *Arch Dis Child.* 2015;100:57–61. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2013-304822>.
34. Kaufman C.S., Butler M.G. Mutation in TNXB gene causes moderate to severe Ehlers-Danlos syndrome. *World J Med Genet.* 2016;6(2):17–21. <https://dx.doi.org/10.5496/wjmg.v6.i2.17>.
35. Demirdas S., Dulfer E., Robert L. et al. Recognizing the tenascin-X deficient type of Ehlers-Danlos syndrome: a cross-sectional study in 17 patients. *Clin Genet.* 2017;91(3):411–425. <https://doi.org/10.1111/cge.12853>.
36. Burch G.H., Gong Y., Liu W. et al. Tenascin X deficiency is associated with Ehlers–Danlos syndrome. *Nature Genet.* 1997;17:104–108. <https://doi.org/10.1038/ng0997-104>.
37. Zweers M.C., Bristow J., Steijlen P.M. et al. Haploinsufficiency of TNXB is associated with hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. (Letter) *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 73: 214–217. <https://doi.org/10.1086/376564>.
38. Nakajima M., Shuji M., Noriko M. et al. Mutations in B3GALT6, which Encodes a Glycosaminoglycan Linker Region Enzyme, Cause a Spectrum of Skeletal and Connective Tissue Disorders. *The American Journal of Human Genetics.* 2013;92:927–934. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.04.003>.
39. Caraffi G.S., Maini I., Ivanovski I. et al. Severe Peripheral Joint Laxity is a Distinctive Clinical Feature of Spondylodysplastic-Ehlers-Danlos Syndrome (EDS)-B4GALT7 and Spondylodysplastic-EDS-B3GALT6. *Genes.* 2019;10:799–819. <https://doi.org/10.3390/genes10100799>.
40. Janecke A.R., Li B., Boehm M. et al. The Phenotype of the Musculocontractural Type of Ehlers-Danlos Syndrome due to CHST14 Mutations. *Am J Med Genet A.* 2016;170A(1):103–115. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37383>.
41. Lautrup C.K., Teik K.W., Unzaki A. et al. Delineation of musculocontractural Ehlers–Danlos Syndrome caused by dermatan sulfate epimerase deficiency. *Mol Genet Genomic Med.* 2020; 8:e1197:1–11. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1197>.
42. Muller T., Mizumoto S., Indrajit S. et al. Loss of dermatan sulfate epimerase (DSE) function results in musculocontractural Ehlers–Danlos syndrome. *Human Molecular Genetics.* 2013;22(18):3761–3772. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt227>.
43. Syx D., Van Damme T., Symoens S. et al. Genetic Heterogeneity and Clinical Variability in Musculocontractural Ehlers–Danlos Syndrome Caused by Impaired Dermatan Sulfate Biosynthesis. *Human mutation.* 2015;6(5):535–547. <https://doi.org/10.1002/humu.22774>.
44. Ranza E., Huber C., Levin N. et al. Chondrodysplasia with multiple dislocations: comprehensive study of a series of 30 cases. *Clin Genet.* 2017;91(6):868–880. <https://doi.org/10.1111/cge.12885>.
45. Schirwani S., Metcalfe K., Wagner B. et al. DSE associated musculocontractural EDS, a milder phenotype or phenotypic variability. *European Journal of Medical Genetics.* 2020;63 (4):103798. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2019.103798>.
46. Sapna S., Kaur A., Panigrahi I. Novel mutation in the CHST14 gene causing musculocontractural type of Ehlers-Danlos syndrome. *BMJ Case Rep.* 2018. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2018-226165>.
47. DuËndar M., MuËller T., Zhang Q. et al. Loss of Dermatan-4-Sulfotransferase 1 Function Results in Adducted Thumb-Clubfoot Syndrome. *The American Journal of Human Genetics.* 2009;85: 873–882. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.11.010>.
48. Kapferer-Seebacher I., Pepin M., Werner R. et al. Periodontal Ehlers-Danlos Syndrome Is Caused by Mutations in C1R and C1S, which Encode Subcomponents C1r and C1s of Complement. *The American Journal of Human Genetics.* 2016;99:1005–1014. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.08.019>.
49. Kusumoto H., Hirosawa S., Salier J.P. et al. Human genes for complement components C1r and C1s in a close tail-to-tail arrangement. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1988;85:7307–7311. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.19.7307>.
50. Bin B.H., Fukada T., Hosaka T. et al. Biochemical characterization of human ZIP13 protein: a homo-dimerized zinc transporter involved in the spondylocheiro dysplastic Ehlers-Danlos syndrome. *J Biol*

- Chem. 2011;286(46):40255-65. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.256784>.
51. Eide D.J. Zinc transporters and the cellular trafficking of zinc *Biochim Biophys Acta*. 2006; 1763(7):711-22. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2006.03.005>.
 52. Giunta C., Chambaz C., Pedemonte M. et al. The arthrochalasia type of Ehlers-Danlos syndrome (EDS VIIA and VIIB): the diagnostic value of collagen fibril ultrastructure. (Letter) *Am. J. Med. Genet*. 2008;146A:1341-1346. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32213>.
 53. Fukada T., Hojyo S., Furuichi T. Zinc signal: A new player in osteobiology. *J Bone Miner Metab*. 2013;31:129 - 135. <https://doi.org/10.1007/s00774-012-0409-6>.
 54. Burkitt W.E., Spencer H.L., Daly S.B. et al. Mutations in PRDM5 in Brittle Cornea Syndrome Identify a Pathway Regulating Extracellular Matrix Development and Maintenance. *The American Journal of Human Genetics*. 2011;88:767-777. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.05.007>.
 55. Abu A., Frydman M., Marek D. et al. Deleterious Mutations in the Zinc-Finger 469 Gene Cause Brittle Cornea Syndrome. *The American Journal of Human Genetics*. 2008;82:1217-1222. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.04.001>.
 56. Rohrbach M., Spencer H.L., Porter L.F. et al. ZNF469 frequently mutated in the brittle cornea syndrome (BCS) is a single exon gene possibly regulating the expression of several extracellular matrix components. *Mol Genet Metab*. 2013;109(3):289-295. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.04.014>.
 57. Christensen A.E., Knappskog P.M., Midtbo M. et al. Brittle cornea syndrome associated with a missense mutation in the zinc-finger 469 gene. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2010;51(1):47-52. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-4251>.
 58. Khan A.O., Aldahmesh M.A., Mohamed J.N., Alkuraya F.S. Blue sclera with and without corneal fragility (brittle cornea syndrome) in a consanguineous family harboring ZNF469 mutation (p.E1392X). *Arch. Ophthalmol*. 2010;128:1376-1379. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2010.238>.
 59. Avgitidou G., Siebelmann S., Bachmann B. et al. Brittle Cornea Syndrome: Case Report with Novel Mutation in the PRDM5 Gene and Review of the Literature. *Case Reports in Ophthalmological Medicine*. 2015;1-5. <https://doi.org/10.1155/2015/637084>.