

**Сведения об авторах:**

Петкау Владислав Владимирович, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лекарственной терапии, доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики; тел.: 89222022546; e-mail: vpetkau@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>

Бессонова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, главный внештатный специалист гастроэнтеролог МЗ Свердловской области, руководитель областного гепатологического центра, заведующая гастроэнтерологическим отделением, доцент кафедры терапии ФПК и ПП; тел.: 89028746223; e-mail: ben@okb1.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4223-3473>

Бредер Валерий Владимирович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапии) №17; тел.: 89031990755; e-mail: vbreder@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>

Каримова Алиса Алексеевна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры управления и экономики фармации; тел.: 89505492964; e-mail: karimova.a@uralonco.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3500-096X>

© Коллектив авторов, 2023

УДК 617.73-007.15+616.71-018-007.15

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18061>

ISSN – 2073-8137

## СИНДРОМЫ СТИКЛЕРА. ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ. КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ. НОВЫЕ МУТАЦИИ

Т. И. Кадурина<sup>1</sup>, Т. Н. Воронцова<sup>2</sup>, Н. С. Осиновская<sup>1,3</sup>, А. Н. Гуламшаева<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Клиника «Современные медицинские технологии», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>4</sup> Медико-генетический центр, Санкт-Петербург, Российская Федерация

## STICKLER SYNDROME. GENETIC HETEROGENEITY. CLINICAL POLYMORPHISM. NOVEL MUTATIONS

Kadurina T. I.<sup>1</sup>, Vorontsova T. N.<sup>2</sup>, Osinovskaya N. S.<sup>1,3</sup>, Gulamshaeva A. N.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> «Modern medical technology. Polyclinic complex», Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> D. O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>4</sup> Genetic Medical Center, Saint Petersburg, Russian Federation

Синдромы Стиклера – заболевания соединительной ткани из группы наследственных коллагенопатий, связанные с высоким риском поражения органа зрения (регатогенная отслойка сетчатки, аномалии стекловидного тела, миопия высокой степени, катаракта и др.) и опорно-двигательного аппарата (ранний артрит, гипермобильность суставов, скелетные деформации и др.). Данное исследование посвящено описанию генетической гетерогенности и клинического полиморфизма синдромов Стиклера, а также особенностям их клинического течения у двух пациентов с новыми мутациями.

*Ключевые слова:* синдромы Стиклера, коллаген, отслойка сетчатки, стекловидное тело, глаукома, генотип-фенотип, новые мутации

Stickler syndrome is a connective tissue disorder from the group of hereditary collagenopathies, associated with ophthalmologic manifestations (rhegmatogenous retinal detachment, vitreous abnormalities, myopia, cataract etc.) and musculoskeletal problems (precocious arthritis, joint hypermobility, skeletal abnormalities etc.). This article describes genetic heterogeneity and clinical polymorphism of Stickler syndrome, and presents Stickler syndrome clinical progression in 2 patients with novel mutations.

*Key words:* Stickler syndromes, collagen, retinal detachment, vitreous, glaucoma, genotype-phenotype, novel mutations

**Для цитирования:** Кадурина Т. И., Воронцова Т. Н., Осиновская Н. С., Гуламшаева А. Н. СИНДРОМЫ СТИКЛЕРА. ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ. КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ. НОВЫЕ МУТАЦИИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2023;18(3):260-264. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18061>

**For citation:** Kadurina T. I., Vorontsova T. N., Osinovskaya N. S., Gulamshaeva A. N. STICKLER SYNDROME. GENETIC HETEROGENEITY. CLINICAL POLYMORPHISM. NOVEL MUTATIONS. *Medical News of North Caucasus*. 2023;18(3):260-264. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18061> (In Russ.)

АД – аутосомно-доминантный тип наследования  
АР – аутосомно-рецессивный тип наследования  
ВГД – внутриглазное давление  
ДЗН – диск зрительного нерва  
ЭД – экскавация (углубление) диска зрительного нерва  
су1 – цилиндр  
D – диоптрия  
Gln – глютамин

OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man (электронная версия менделирующих заболеваний человека)  
R-gr – рентгенограмма  
rs – сайт рестрикции  
sph – сфера  
Ter – стоп-кодон, приводящий к остановке синтеза белка  
Vis OD – острота зрения правого глаза  
Vis OS – острота зрения левого глаза

**Синдромы Стиклера – наследственные заболевания соединительной ткани, при которых нарушается структура и функция фибриллярных коллагенов 2-го, 9-го или 11-го типов, экспрессирующихся в стекловидном теле, гиалиновых и эластических хрящах.**

Первый синдром Стиклера был описан в 1965 году педиатром Gunnar B. Stickler с соавторами (клиника Мейо, город Фарибро, штат Миннесота) как «прогрессирующая артрофальмопатия». Авторы статьи наблюдали мальчика 12 лет с миопией высокой степени и дегенеративными изменениями в суставах. Семейный анамнез пробанда был отягощён слепотой у матери и наличием сходных клинических проявлений у других членов семьи [1]. В дальнейшем описание фенотипических проявлений синдрома было дополнено наличием орофациальной, слуховой патологии и регматогенной отслойки сетчатки. Частота в популяции 1:7500–10 000 человек. Гендерные различия отсутствуют [2–4].

Согласно данным OMIM [5], выделяют 5 типов синдромов Стиклера, которые представлены в таблице. В течение последних 20 лет в литературе обсуждается вопрос о целесообразности дополнительного выделения подтипов данных заболеваний, основанных на результатах молекулярно-генетического и офтальмологического обследования [2–4].

Таблица

**Основные типы синдрома Стиклера**

Тип синдрома	Ген, locus, MIM	Функциональное значение гена
С. Стиклера, тип I	COL2A1, 12q13.11, 120140	COL2A1 – составляет около 85 % коллагена гиалинового хряща и стекловидного тела. Синтезируется хондроцитами. Состоит из трех альфа-1 цепей COL2 типа. Аллельные варианты: 15
С. Стиклера, тип I, несиндромальный	COL2A1, 12q13.11, 120140	Аллельный вариант С. Стиклера, тип 1
С. Стиклера, тип II	COL11A1, 1p21.1, 120280	COL11A1 – располагается во ВКМ хряща, необходим для образования и нормального притяжения коллагеновых фибрилл хряща и развития полноценного скелета. Аллельные варианты: 5
С. Стиклера, тип III	COL11A1, 1p21.1, 120280	Аллельный вариант С. Стиклера, тип II
С. Стиклера, тип IV	COL9A1, 6q13, 120140	COL9A1 – расположен во ВКМ хрящей, сухожилий и связок. Состоит из трех альфа-1 цепей COL9 типа. Аллельные варианты: 2
С. Стиклера, тип V	COL9A2, 1p34.2, 120260	COL9A2 – хрящевой коллаген и протеогликан. Цепи ХС и ДС ковалентно связаны с цепью альфа-2COL9

*Синдром Стиклера, тип I*, OMIM:108300, АД тип наследования. Встречается с частотой 80–90 % среди пациентов с данной патологией [2]. Обусловлен патологическими вариантами гена COL2A1, locus 12q13.11, который кодирует синтез коллагена II типа, состоящего из трех идентичных альфа-1 цепей. Данный белок является основным структурным компонентом молекул фибриллярного коллагена хрящевой ткани, стекловидного тела, внутреннего уха, барабанной перепонки и межкостных суставов среднего уха [6–9]. По данным OMIM, в настоящее время в гене COL2A1 описано 17 мутаций, приводящих к развитию синдрома Стиклера I типа. 10 мутаций связаны с развитием классического синдрома Стиклера, тип 1; 6 – с синдромом Стиклера, тип 1, несиндромальный, преимущественно с глазной симптоматикой, и синдромом Стиклера, тип 1, проявляющийся регматогенной отслойкой сетчатки вследствие её дегенерации. Это приводит к её разрыву и отделению от пигментного эпителия и накоплению витреоретинальной жидкости в субретинальном пространстве. Коллаген II типа функционирует в тесном тандеме с коллагенами IX и XI типов. Коллаген XI типа выполняет функцию ядра, которое окружено коллагеном II типа, а коллаген IX типа соединяет указанные коллагеновые волокна с другими компонентами внеклеточного матрикса [4]. Клиника синдрома Стиклера, тип I характеризуется глазной симптоматикой (миопия, мембранозная аномалия стекловидного тела 1 типа, отслойка сетчатки, увеличение размера роговицы и глазного яблока), орофациальными нарушениями (уплощение средней части лица, маленький, вздёрнутый нос с запавшей переносицей и вывернутыми ноздрями, палатосхизис, микроретрогения), скелетной патологией (артропатия, деформация грудной клетки, спондилоэпифизарная дисплазия, гипермобильность суставов, кифосколиотическая осанка, иногда марфаноидный фенотип и др.) [10].

*Синдром Стиклера, тип I, несиндромальный*, OMIM:609508, аллельный вариант синдрома Стиклера, тип I с АД типом наследования, преимущественно проявляется глазной симптоматикой. Клиника: врождённая мембранозная аномалия стекловидного тела 1 типа, регматогенная отслойка, решётчатая дегенерация сетчатки, увеличение глазного яблока и др. Остальные типичные для данного синдрома признаки, такие как нарушение слуха, орофациальные аномалии, ранний остеоартрит, палатосхизис и др. отсутствуют или выражены слабо.

*Синдром Стиклера, тип II*, OMIM: 604841, АД, обусловлен патогенными вариантами гена COL11A1, locus 1p21.1 [9, 10]. Ген COL11A1 кодирует альфа-1 цепь коллагена XI типа, которая связывается с альфа-2 цепью, кодируемой геном COL11A2 и альфа-1 цепью коллагена II типа, кодируемой геном COL2A1, образуя гетеротримерный коллаген XI типа [11]. Коллаген XI типа участвует в регулировании диаметра и расстояния между волокнами коллагена II типа во

время его фибриллогенеза, что приводит к формированию фенотипа «стекловидного тела с бусинами» [12]. Недостаток коллагена XI типа способствует дефициту коллагеновых фибрилл в хрящах, что вызывает черепно-лицевые, мышечно-скелетные аномалии и более частые (82,5 %) и тяжёлые нарушения слуха по сравнению с больными синдромом Стиклера 1 типа (52 %). Клиника: ранняя миопия, мембранозная аномалия стекловидного тела 2-го типа, отслойка сетчатки, решётчатая дистрофия, увеличение размера глазного яблока, катаракта; сенсоневральная тугоухость, гипермобильность барабанной перепонки; типичные лице-челюстные аномалии, раздвоенный язычок; мягкая форма спондилоэпифизарной дисплазии, гипермобильность суставов и артропатии на 3–4-м десятилетиях жизни [7–9].

**Синдром Стиклера, тип III**, син. отоспондиломега-эпифизарная дисплазия, OMIM: 184840, АД, обусловлен патогенными вариантами в гене *COL11A2*, локус 6p21, кодирующем альфа-2 цепь коллагена XI типа, который экспрессируется только в хрящах. Клиника: нейросенсорная тугоухость, увеличение эпифизов, орофациальные дисморфии, отсутствие глазной симптоматики [1].

**Синдром Стиклера, тип IV**, OMIM:614134, AP, обусловлен патогенными вариантами в гене *COL9A1*, локус 6q13. Клиника: нейросенсорная тугоухость, миопия, витреоретинопатия и эпифизарная дисплазия [12].

**Синдром Стиклера, тип V**, OMIM: 614254, AP, описан в семье азиатско-индийского происхождения. Обусловлен патогенными вариантами в гене *COL9A2*, локус 1p34.2. Клиника: миопия высокой степени, витреоретинопатия, дегенерация, отслойка сетчатки, нейросенсорная тугоухость [13].

Цель исследования: выявить и впервые подробно описать фенотипические особенности синдромов Стиклера I и II типов, обусловленных новыми патогенными вариантами в генах *COL2A1* и *COL11A1* у двух российских пациентов из неродственных семей.

**Материал и методы.** Проведён анализ данных литературы. Осуществлено клиничко-генеалогическое, клиничко-лабораторное и клиничко-инструментальное обследование двух пробандов. Молекулярный анализ выполнен с использованием секвенирования нового поколения (NGS) на аппарате «Illumina», USA (панель: «Наследственные заболевания глаз»). С целью верификации результатов, полученных методом NGS у пробандов и их родителей, применено прямое секвенирование по Сэнгеру («Genetic Analyzer 3130», «Applied Biosystems») экзонов 2 и 3 и прилегающих участков гена *COL2A1*, а также экзонов 38, 39, 50 с фланкирующими участками интронов гена *COL11A1*.

**Результаты и обсуждение.** *Случай 1.* Пробанд И., мальчик, 3 года 8 мес. *Жалобы семьи* на утомляемость, мышечную слабость, гипермобильность суставов, ночные боли в коленях, близорукость, гиперкинезы языка, задержку речевого развития, заикание, кариес, пульпиты, сложности с обучением. *Анамнез жизни и болезни.* Ребёнок от первой беременности путём ЭКО (мужской фактор). 1-й триместр – с угрозой выкидыша, 2-й и 3-й – без особенностей. Роды физиологические на 38-й неделе, масса тела – 2950 г, длина – 51 см. Крик сразу, Аппгар 8/9 баллов. Выписан на 5-е сутки. Вскармливание грудное до одного года. С первых дней жизни – мышечная гипотония, поперхивание, срыгивания во время кормления. В возрасте 1 мес. диагностирована расщелина мягкого нёба (оперирован). Исключалась аномалия Пьера – Робена. Психомоторное, доречевое и речевое развитие с

тенденцией к задержке. Голову держит с двух мес., переворачивается с 5 мес., встаёт с 9 мес., но пошёл в 1 год 2 мес. Гулит – с трех мес., первые слоги и слова – в 2 года, короткие фразы – после трех лет. Первые зубы – в 10 мес., 2-е моляры – с трех лет. После года – признаки близорукости (подносил игрушки близко к лицу). В 1,5 года осмотрен офтальмологом. Диагностирована миопия высокой степени – 8D на оба глаза. С этого времени носит очки. В 3 года 6 мес. – артрит левого коленного сустава. Семейный анамнез не отягощён.

*Клинически:* долихостеномелия, долихоцефалия, высокий лоб, орофациальные нарушения (рис. 1), арковидное нёбо, аномалия прорезывания, кариес зубов, миотонический синдром, кифосколиотическая осанка, вальгусная деформация голени, «хруст» и гипермобильность суставов (шкала Beighton – 8 баллов), рекурвация локтевых и коленных суставов, нестабильность надколенников, экзостозы большеберцовых костей (R-gr: неостеогенная фиброма нижней трети правой бедренной кости, экзостозы верхней трети большеберцовых костей с обеих сторон), плановальгусная установка стоп. Гиперэластичность, истончение кожи. Диастаз прямых мышц живота, расширение пупочного кольца, «шалевидная мошонка». Состояние внутренних органов, мышечная сила и тонус в норме. Диагноз: Синдром Стиклера?

*Молекулярно-генетическое обследование* (2017 г.). Выявлен: ранее не описанный вариант 12:48380211 G>A (GRCh37) NM\_001844.4: c.1435C>T (p.Gln479Ter) в гене *COL2A1* в гетерозиготном состоянии. Частота данного варианта нуклеотидной последовательности в контрольной выборке ExAC, Decipher не зарегистрирована. Изменения в этом гене ассоциированы с АД синдромом Стиклера I типа, OMIM:108300. Вариант расценен как патогенный в результате возникновения стоп-кодона, приводящего к преждевременной терминации трансляции и остановке синтеза белка, что вызывает его недостаточность. Методом прямого секвенирования по Сэнгеру (аппарат «Genetic Analyzer 3130») осуществлены верификация выявленного варианта у пробанда и обследование родителей. Статус мутации – патогенный вариант de novo. В 2021 году проведён пересмотр результатов молекулярно-генетического



Рис. 1. Пробанд И. в возрасте 7 лет. Высокий лоб, уплощение средней части лица, вздёрнутый нос с бульбообразным кончиком и вывернутыми ноздрями, диастема, микроретрогения, асимметрия стояния плеч, воронкообразная деформация грудной клетки, варусная деформация голени, широкая сандалевидная щель, плосковальгусная установка стоп

исследования 2017 года. В базе данных ClinVar лабораториями Голландии представлено описание аналогичной мутации с.1435 C>T (p.Gln479Ter), однако rs и клинические данные о пациенте отсутствуют. Особенности клинического течения синдрома Стиклера, тип 1, обусловленного патогенным вариантом с.1435 C>T (p.Gln479Ter) в гене COL2A1, у обследованного нами ребёнка являются: наличие деструкции стекловидного тела, сходящегося паретического альтернирующего косоглазия, неостеогенной фибромы, экзостозов большеберцовой кости с обеих сторон, ранних стоматологических, неврологических проблем и отсутствие мембранозной аномалии стекловидного тела 1 типа, буфтальма, а также нарушения слуха.

**Случай 2.** Пробанд К., мальчик, 3 года 6 мес. Жалобы семьи на патологию зрения. На предыдущих этапах исследования методом секвенирования по Сэнгеру исключены: первичная глаукома, тип 3А типа, синдромы Маршалла и Маршалла – Стиклера. Семейный анамнез не отягощён. Анамнез жизни и болезни. Ребёнок от второй нормально протекавшей беременности (первая беременность – брат, здоров). Роды физиологические на 39 неделе. Масса тела – 4060 г, длина – 56 см. Апгар 8/9 баллов. Выписан на 5-е сутки. Психомоторное, доречевое, речевое и физическое развитие по возрасту. Через неделю после рождения мать обратила внимание на большой размер глаз ребёнка. При плановом осмотре офтальмолога в 1,5 месяца выявлена врожденная глаукома, миопия высокой степени правого и средней степени левого глаза. Проведена синустрабекулэктомия с базально-клапанным ириденклизисом на правом, а через месяц – на левом глазу. В 4 месяца – повышение внутриглазного давления на правом глазу (повторная синустрабекулэктомия). В возрасте 1 года выявлена осложненная катаракта на правом глазу.

**Клинически:** брахицефалия, гиперостоз затылочной области, высокий лоб, орофациальные нарушения, микроретрогения, арковидное нёбо, прямой прикус, диастема, мегалокорнея, «голубые склеры» (рис. 2), кифосколиоз, поясничный гиперлордоз, гипермобильность суставов – 6 баллов (шкала Beighton), избыточная подвижность височно-нижнечелюстного сустава, нестабильность надколенников, плосковальгусная установка стоп. Кожа тонкая, растяжимая. Состояние внутренних и наружных половых органов, мышечная сила и тонус – в норме. Диагноз: Синдром Стиклера?

**Результаты экзомного секвенирования ДНК** (панель: «Наследственные заболевания глаз»), 2018 г. Выявлен патогенный вариант 1:103474073 СТ>С (GRCh37) NM\_080629.2 с.1666-2delA, rs1057517989 в 14 интроне гена COL11A1 в гетерозиготном состоянии, приводящий к нарушению канонического сайта сплайсинга. Частота встречаемости данного варианта в контрольной выборке ExAC < 0,01 %. Методом прямого секвенирования по Сэнгеру проведены верификация данного варианта и обследование родителей. Статус варианта расценен как патогенный de novo. Через 3,5 года (2022 г.) осуществлён пересмотр результатов молекулярного исследования. Выявлен ранее диагностированный, но детально не описанный в литературе патогенный вариант del с.1666-2delA в 14 интроне гена COL11A1. В возрасте 5,5 лет диагностирована регматогенная отслойка



Рис. 2. Пробанд К., 3 г. 6 мес. Видны: брахицефалия, уплощение средней части лица, вздёрнутый нос с запавшей переносицей и вывернутым кончиком, микроретрогения, мегалофтальмия, мегалокорнея, экзофтальм

сетчатки на правом глазу, доходящая до макулярной зоны (проведено круговое эписклеральное пломбирование). Через месяц рецидив отслойки сетчатки (выполнена микроинвазивная задняя витрэктомия) и барьерная лазеркоагуляция сетчатки. Результаты офтальмологического обследования в 7 лет: Vis OD sph-8,0 cyl-2,0 ax 20=0,3 ВГД 15-16 мм рт. ст. по Маклакову. Vis OS sph-5,5 cyl-2,0=1,0 ВГД 15-16 мм рт. ст. по Маклакову. Биомикроскопия правого глаза: помутнение задней капсулы хрусталика и задних кортикальных слоев. ДЗН розовый, контуры четкие, ЭД 8/10. По краю макулярной зоны – линия самоотграничения бывшей отслойки (рис. 3). На левом глазу хрусталик прозрачен. ДЗН розовый, контуры четкие, ЭД 6/10, макулярная зона и периферия без очаговой патологии. Особенностью клинического течения синдрома Стиклера, тип II, обусловленного патогенным вариантом del с.1666-2delA в 14 интроне гена

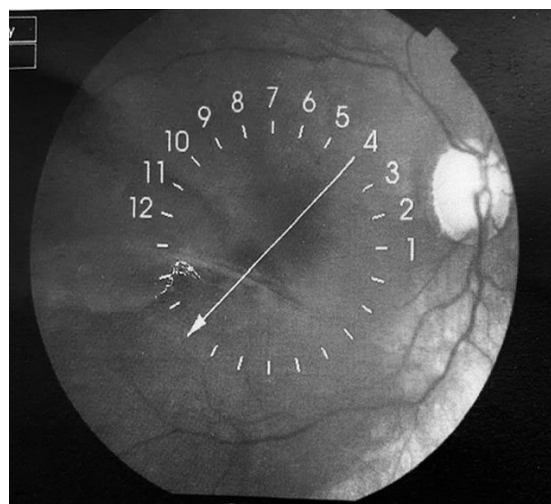


Рис. 3. Глазное дно правого глаза пациента К., в возрасте 7 лет. Стрелка указывает линию самоотграничения бывшей отслойки сетчатки

*COL11A1*, является наличие тяжёлой патологии обоих глаз: глаукома, миопия, сложный миопический астигматизм, рецидивирующие регматогенные отслойки, периферические разрывы сетчатки, катаракта и отсутствие фенотипа «стекловидного тела с бусинами», а также нарушения слуха. Полагаем, что патогенный вариант, воздействуя на сайты сплайсинга, вызывает пропуск экзона, приводя к продукции альтернативных транскриптов мРНК, которые транслируются и связываются с другими  $\alpha$ -цепями и образуют мутантный тример коллагена XI типа, вызывая доминантный

отрицательный эффект и обуславливая тяжесть глазной симптоматики [4].

**Заключение.** Полагаем, что представленные нами подробные описание особенностей клинического течения синдромов Стиклера I и II типов, обусловленные редкими, новыми патогенными вариантами, внесут значимый вклад в улучшение диагностики и разработку персонализированной терапии данной патологии.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

### Литература/References

- Stickler G. B., Belau P. G., Farrell F. J., Jones J. D., Pugh D. G. [et al.]. Hereditary progressive arthroophthalmopathy. *Mayo Clin. Proc.* 1965;40:433-455.
- Boothe M., Morris R., Robin N. Stickler Syndrome: A Review of Clinical Manifestations and the Genetics Evaluation. *J. Pers. Med.* 2020;10(3):105. <https://doi.org/10.3390/jpm10030105>
- Snead M., Martin H., Bale P., Shenker N., Baguley D. [et al.]. Therapeutic and diagnostic advances in Stickler syndrome. *Ther. Adv. Rare. Disease.* 2020;1:2633004020978661. <https://doi.org/10.1177/2633004020978661>
- Soh Z., Richards A. J., McNinch A., Alexander P., Martin H., Snead M. P. Dominant Stickler Syndrome. *Genes.* 2022;13(6):1089. <https://doi.org/10.3390/genes13061089>
- Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. Johns Hopkins University, Baltimore, MD: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
- Snead M. P., McNinch A. M., Poulson A. V., Bearcroft P., Silverman B. [et al.]. Stickler syndrome, ocular-only variants and a key diagnostic role for the ophthalmologist. *Eye (Lond.)*. 2011;25(11):1389-1400. <https://doi.org/10.1038/eye.2011.201>
- Ahmad N. N., Ala-Kokko L., Knowlton R. G., Jimenez S. A., Weaver E. J. [et al.]. Stop codon in the procollagen II gene (COL2A1) in a family with the Stickler syndrome (arthro-ophthalmopathy). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1991;88(15):6624-6627. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.15.6624>
- Knutsson J., Bagger-Sjöbäck D., von Unge M. Collagen type distribution in the healthy human tympanic membrane. *Otol. Neurotol.* 2009;(30):1225-1229. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e3181c0e621>
- Alexander P., Gomersall P., Stancel-Lewis J., Fincham G. S., Poulson A., Auditory dysfunction in type 2 Stickler Syndrome. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2021;278:2261-2268. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06306-y>
- Семьячкина А. Н., Поляков А. В., Новиков П. В., Каменец Е. А., Щагина О. А. [и др.]. Синдром Стиклера I типа у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2009;3:45-51. [Semyachkina A. N., Polyakov A. V., Novikov P. V., Kamenets E. A., Shchagina O. A. [et al.]. Type 1 Stickler syndrome in children. *Rossyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii. – Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2009;3:45-51. (In Russ.)].
- Brunner H. G., van Beersum S. E. C., Warman M. L., Olsen B. R., Ropers H.-H., Mariman E. C. M. A Stickler syndrome gene is linked to chromosome 6 near the *COL11A2* gene. *Hum. Molec. Genet.* 1994;3(9):1561-1564. <https://doi.org/10.1093/hmg/3.9.1561>
- Nikopoulos K., Schrauwen I., Simon M., Collin R. W. J., Veckeneer M. [et al.]. Autosomal recessive Stickler syndrome in two families is caused by mutations in the *COL9A1* gene. *Invest. Ophthalmol. Vis.* 2011;52(7):4774-4779. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-7128>
- Baker S., Booth C., Fillman C., Shapiro M., Blair M. P. A loss of function mutation in the *COL9A2* gene cause autosomal recessive Stickler syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 2011;155A(7):1668-1672. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34071>

Поступила 08.12.2022

### Сведения об авторах:

Кадурина Тамара Ивановна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры медицинской генетики; тел.: 88123035094, 89119571948; e-mail: tikadurina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0723-5067>

Воронцова Татьяна Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент, ведущий детский офтальмолог; тел.: 89214208702; e-mail: vorontsoff@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9772-3402>

Осиновская Наталья Сергеевна, кандидат биологических наук, ассистент кафедры медицинской генетики, старший научный сотрудник отдела геномной медицины; тел.: 88123289809, 89213472778; e-mail: natosinovskaya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7831-9327>

Гуламшаева Алина Назымжановна, врач-генетик; тел.: 89312284029; e-mail: Gulalina@yandex.ru