

ISSN 1814-6023 (Print)  
ISSN 2524-2350 (Online)  
УДК 616.1/9  
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-1-87-100>

Поступила в редакцию 12.11.2019  
Received 12.11.2019

А. А. Гусина<sup>1</sup>, А. С. Сталыбко<sup>1</sup>, К. А. Криницкая<sup>1</sup>, В. Ф. Иванова<sup>2</sup>, Н. В. Румянцева<sup>1</sup>,  
В. Д. Кулак<sup>1</sup>, Т. В. Зубова<sup>1</sup>, Н. Б. Гусина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

## МУТАЦИИ В ГЕНЕ *FBNI* У ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМ ПОДВЫВИХОМ ХРУСТАЛИКА ПРИ СИНДРОМЕ МАРФАНА

**Аннотация.** Распространенность врожденного подвывиха хрусталика составляет 7–10 случаев на 100 000 человек. Наиболее частыми причинами врожденного смещения хрусталика (у 25–85 % пациентов с данной патологией) являются мутации в гене *FBNI*.

Цель исследования – установить мутации в гене *FBNI* у пациентов с врожденным смещением хрусталика и в их семьях.

В исследуемую группу были включены три семьи, члены которых (дети и взрослые) имели врожденную дислокацию хрусталика. Для анализа нуклеотидной последовательности гена *FBNI* использовали метод прямого секвенирования, для оценки патогенности выявленных мутаций – Гентские критерии от 2010 г.

По результатам исследования у пробанда 1 и ее брата выявлена мутация с.1884C>G (p.Cys628Trp) в гетерозиготном состоянии в 16-м экзоне гена *FBNI*. У пробанда 2 обнаружена мутация с.2461T>A (p.Cys821Ser) в гетерозиготном состоянии в 21-м экзоне, у родителей и здорового брата данная мутация отсутствовала. У пробанда 3 и ее матери идентифицирована мутация с.7851delC (p.Cys2617Trpfs\*65) в гетерозиготном состоянии в 64-м экзоне. В соответствии с Гентской классификацией пересмотра 2010 г. всем пробандам и их родственникам на основании клинических проявлений, данных молекулярно-генетических исследований был установлен диагноз синдрома Марфана (СМ).

Таким образом, у пациентов с врожденным смещением хрусталика, обусловленным СМ, нами обнаружены три не описанные ранее в литературе патогенные мутации в 16, 21 и 64-м экзонах гена *FBNI*. Уточнен спектр клинических проявлений СМ, характерный для выявленных мутаций.

**Ключевые слова:** подвывих хрусталика, синдром Марфана, мутации в гене *FBNI*, хирургическая коррекция подвывиха хрусталика, медикаментозная профилактика формирования аневризмы и разрыва аорты

**Для цитирования:** Мутации в гене *FBNI* у пациентов с врожденным подвывихом хрусталика при синдроме Марфана / А. А. Гусина [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 87–100. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-1-87-100>

Asya A. Gusina<sup>1</sup>, Nastya S. Stalybko<sup>1</sup>, Karina A. Krinitskaya<sup>1</sup>, Valentina F. Ivanova<sup>2</sup>, Natalia V. Rumyantseva<sup>1</sup>,  
Victoria D. Kulak<sup>1</sup>, Tatiana V. Zubova<sup>1</sup>, Nina B. Gusina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Republican Scientific Practical Centre “Mother and Child”, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

## *FBNI* GENE MUTATIONS IN PATIENTS WITH CONGENITAL ECTOPIA LENTIS CAUSED BY MARFAN SYNDROME

**Abstract.** The prevalence of congenital ectopia lentis is 7–10 cases per 100 000 people. The most common causes of congenital lens displacement are the *FBNI* gene mutations that have been found in 25–85 % of patients with this pathology.

The aim of the study is to establish the *FBNI* gene mutations in patients with congenital lens displacement and in their families.

The study group included three families with children and adults suffered from the congenital lens dislocation. The nucleotide sequence of the *FBNI* gene was analyzed by direct sequencing. The pathogenicity of the identified mutations was assessed using the Ghent criteria revised in 2010.

The mutation c.1884C>G (p.Cys628Trp) in the heterozygous state in the 16<sup>th</sup> exon of the *FBNI* gene was detected in proband 1 and her brother. Proband 2 was found to be a heterozygous carrier of the mutation c.2461T>A (p.Cys821Ser) in the 21<sup>st</sup> exon; this mutation was absent in parents and a healthy brother. The mutation c.7851delC (p.Cys2617Trpfs\*65) in the heterozygous state in the 64<sup>th</sup> exon was identified in proband 3 and her mother. In accordance with the revised Ghent classification and the clinical manifestations and molecular genetic studies, Marfan’s syndrome (MS) was diagnosed in all probands and their affected relatives.

We detected three pathogenic mutations not previously described in the literature in the 16<sup>th</sup>, 21<sup>st</sup>, and 64<sup>th</sup> exons of the *FBNI* gene in patients with congenital ectopia lentis caused by MS. We established the spectrum of clinical manifestations of MS characteristic for the identified mutations.

**Keywords:** ectopia lentis, Marfan syndrome, mutations in *FBNI* gene, surgical correction of the lens subluxation, drug prevention of aneurysm formation and aortic rupture

**For citation:** Gusina A. A., Stalybko N. S., Krinitskaya K. A., Ivanova V. F., Rumyantseva N. V., Kulak V. D., Zubova T. V., Gusina N. B. *FBNI* gene mutations in patients with congenital ectopia lentis caused by Marfan syndrome. *Vesti Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2020, vol. 17, no. 1, pp. 87–100 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-1-87-100>

**Введение.** Распространенность нарушений остроты зрения и слепоты в детском возрасте в Республике Беларусь составляет 10 и 1,2 случая соответственно на 10 000 детей [1]. В структуре причин этой патологии зрительного анализатора у детей доля врожденных аномалий хрусталика составляет 10,0–19,5 % [2], при этом значительное место принадлежит смещению хрусталика. Случаи дислокации хрусталика, не связанные с травмой, как правило, обусловлены генетически. Распространенность врожденного смещения хрусталика составляет 7–10 случаев на 100 000 человек [3, 4]. Наиболее частой причиной врожденного вывиха хрусталика являются мутации в гене фибриллина-1 (*FBNI*), которые обнаруживают у 25–85 % пациентов с данной патологией [5, 6]. В 1991 г. было показано, что мутации в гене *FBNI* приводят к развитию синдрома Марфана (СМ) – системного заболевания соединительной ткани с аутосомно-доминантным типом наследования [7]. Позднее мутации *FBNI* были обнаружены не только при СМ, но и при других наследственных заболеваниях со сходными фенотипическими проявлениями, что позволило объединить все эти нозологии в одну группу с общим названием «фибриллинопатии первого типа». Ключевое отличие СМ от других фибриллинотипий – наличие дилатации аорты, которая обычно регистрируется на уровне синусов Вальсальвы, и связанный с этим риск развития угрожающих жизни осложнений. В соответствии с актуальными Гентскими критериями диагностика СМ основывается на выявлении основных клинических симптомов заболевания (расширение аорты и смещение хрусталика), других признаков системного поражения соединительной ткани,отягощенного семейного анамнеза и патогенных мутаций в гене *FBNI* [8]. Диагноз СМ правомочен, когда доказано вовлечение в патологический процесс аорты. Это означает, что факт дилатации аорты должен быть документирован либо у самого пациента, либо у его пораженного родственника, или должно быть установлено носительство мутации в гене *FBNI*, ассоциированной с такой патологией. В остальных случаях используют альтернативные диагнозы: синдром эктопии хрусталика, MASS – фенотип, синдром пролапса митрального клапана (ПМК).

Цель исследования – установить мутации в гене *FBNI* у пациентов с врожденным смещением хрусталика и в их семьях.

**Объекты и методы исследования.** Объектами исследования являлись пациенты с врожденным подвывихом хрусталика и их родственники.

В исследуемую группу были включены три семьи, члены которых (дети и взрослые) имели врожденную дислокацию хрусталика, – 3 пробанда, 3 родителя и 2 сибса.

Для поиска мутаций в гене *FBNI* в лаборатории цитогенетических, молекулярно-генетических и морфологических исследований Республиканского научно-практического центра «Мать и дитя» были выполнены молекулярно-генетические исследования пробанду 1 и ее брату, у которого отмечены аналогичные клинические проявления, пробанду 2, его фенотипически здоровым родителям и сибсу, пробанду 3 и ее пораженной матери. Все обследованные лица дали информированное согласие на проведение молекулярно-генетического тестирования. Форма информированного согласия была разработана в соответствии с требованиями Закона Республики Беларусь «О здравоохранении».

В качестве материала для исследования использовали образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов с помощью метода солевой экстракции [9]. Для анализа нуклеотидной последовательности гена *FBNI* использовали метод прямого секвенирования по Сэнгеру на автоматическом анализаторе ABI 3500 (Applied Biosystems, США), для анализа данных секвенирования – программное обеспечение SeqScape Software3 v3.0 и Sequencing Analysis Software6 v6.0. Амплификацию экзонов гена осуществляли на амплификаторе Veriti Thermal Cycler (Applied Biosystems, США) с помощью олигонуклеотидных праймеров, предложенных G. Nijbroek с соавт. [10]. Данные соотносили с референтной последовательностью NM\_000138.5. Поиск мутаций осуществля-

ли в открытых базах данных о мутациях в гене *FBN1* (<http://www.umd.be/FBN1/>, [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=FBN1\[gene\]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=FBN1[gene])).

Патогенность выявленных мутаций оценивали на основании Гентских критериев от 2010 г., а также с использованием ресурса VarSome (<https://varsome.com/>).

**Результаты исследования.** Семья 1. У пробанда 1 дислокация хрусталика диагностирована с рождения. В 14 лет в связи с развитием катаракты хрусталики были удалены. К генетику пациентка впервые обратилась в 24 года. При сборе анамнеза выяснилось, что у нее есть старшая сестра, которая страдает врожденной катарактой, и младший брат, у которого при рождении также был диагностирован подвывих хрусталиков. Уточнить сведения о родителях оказалось невозможным. Родословная пробанда 1 представлена на рис. 1.

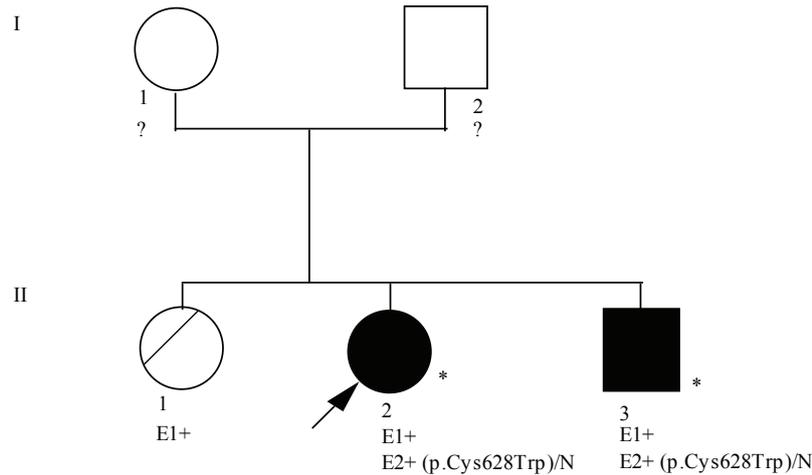


Рис. 1. Родословная семьи 1 по результатам осмотра офтальмолога (E1) и секвенирования гена *FBN1* (E2); \* – документальное подтверждение исследования; II.1 – врожденная катаракта; II.2, II.3, – СМ

Fig. 1. Pedigree of Family 1. Ophthalmologist's examination indicated as E1, *FBN1* gene sequencing indicated as E2, documented evaluation (\*). II.1 – congenital cataract, II.2, II.3, – MS

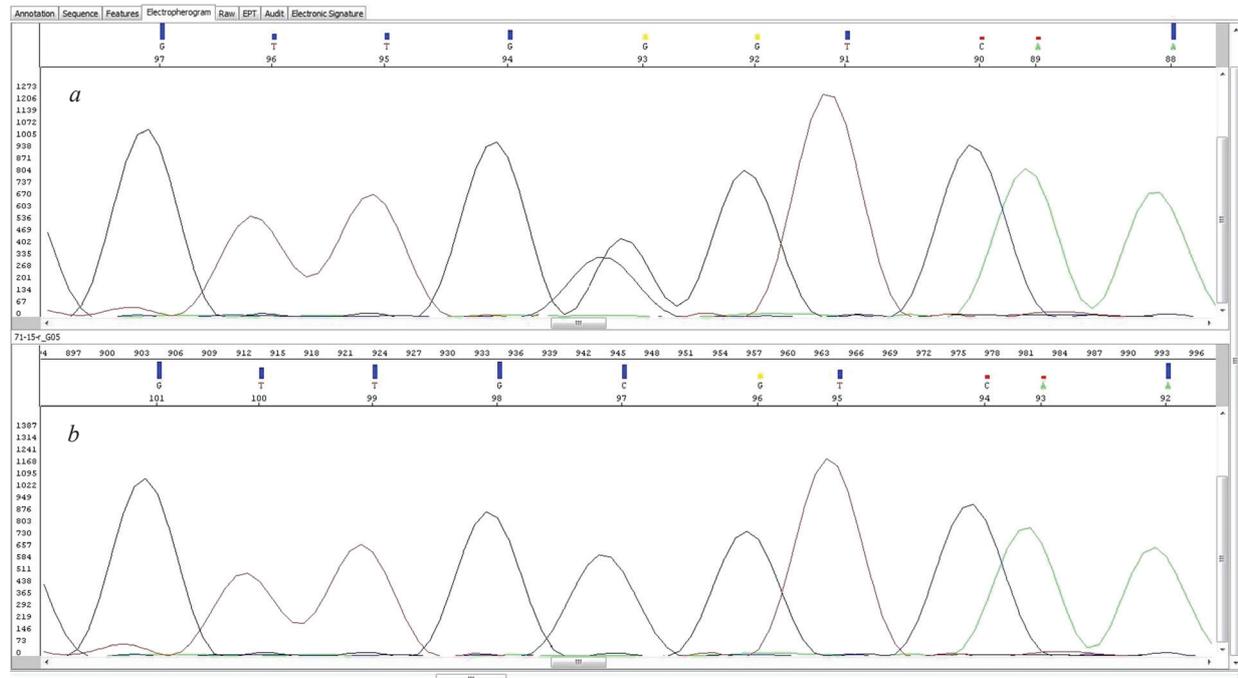


Рис. 2. Мутация p.Cys628Trp в 16-м экзоне гена *FBN1* в гетерозиготном состоянии у пробанда 1 (a), нормальная последовательность в контрольном образце (b)

Fig. 2. Heterozygous mutation p.Cys628Trp in exon 16 *FBN1* gene in proband 1 (a), normal sequence in control subject (b)



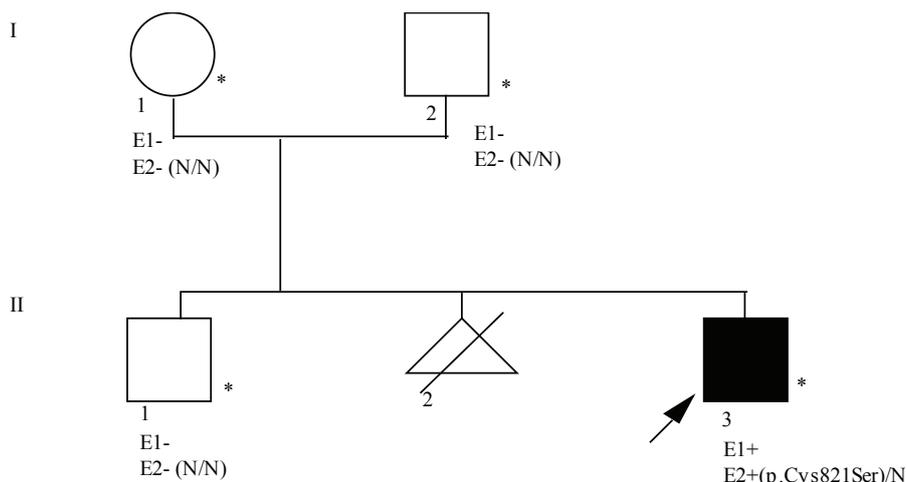


Рис. 4. Родословная семьи 2 по результатам осмотра офтальмолога (E1) и секвенирования гена *FBN1* (E2); \* – документальное подтверждение исследования; II.3 – СМ

Fig. 4. Pedigree of Family 2. Ophthalmologist's examination indicated as E1, *FBN1* gene sequencing indicated as E2, documented evaluation (\*), II.3 – MS

*Семья 3.* У пробанда 3 врожденный подвывих хрусталиков обоих глаз диагностирован в возрасте 5 лет. В возрасте 6 лет хрусталики, люксерированные в стекловидное тело, были удалены. С 4 лет девочка наблюдается кардиологом в связи с обнаруженными при ЭХО-КГ недостаточностью митрального клапана 3-й степени, ПМК 2-й степени, дисфункцией аортального клапана, расширением полостей левого и правого желудочков. Врачом-генетиком пациентка впервые проконсультирована в возрасте 8 лет. При сборе анамнеза установлено, что у матери пробанда в возрасте 8 лет имелся подвывих хрусталиков обоих глаз, а в 10 лет ей был установлен диагноз СМ. Родословная семьи 3 представлена на рис. 5.

При осмотре пробанда психоречевое развитие соответствовало возрасту. Были отмечены: рост 136 см (95-й перцентиль), высокое небо, килевидная деформация грудной клетки, грудно-

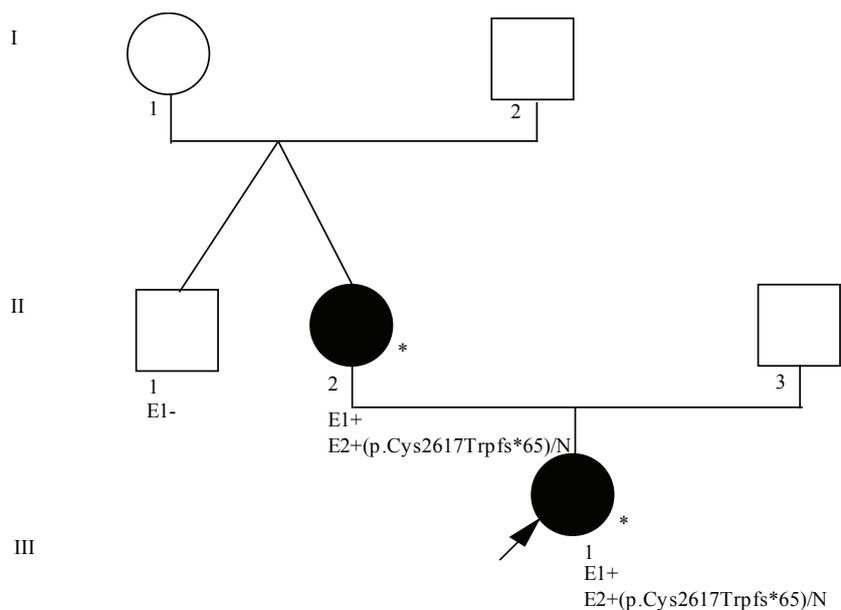


Рис. 5. Родословная семьи 3 по результатам осмотра офтальмолога (E1) и секвенирования гена *FBN1* (E2); \* – документальное подтверждение исследования; II.2, III.1 – СМ

Fig. 5. Pedigree of Family 3. Ophthalmologist's examination indicated as E1, *FBN1* gene sequencing indicated as E2, documented evaluation (\*), II.2, III.1 – MS

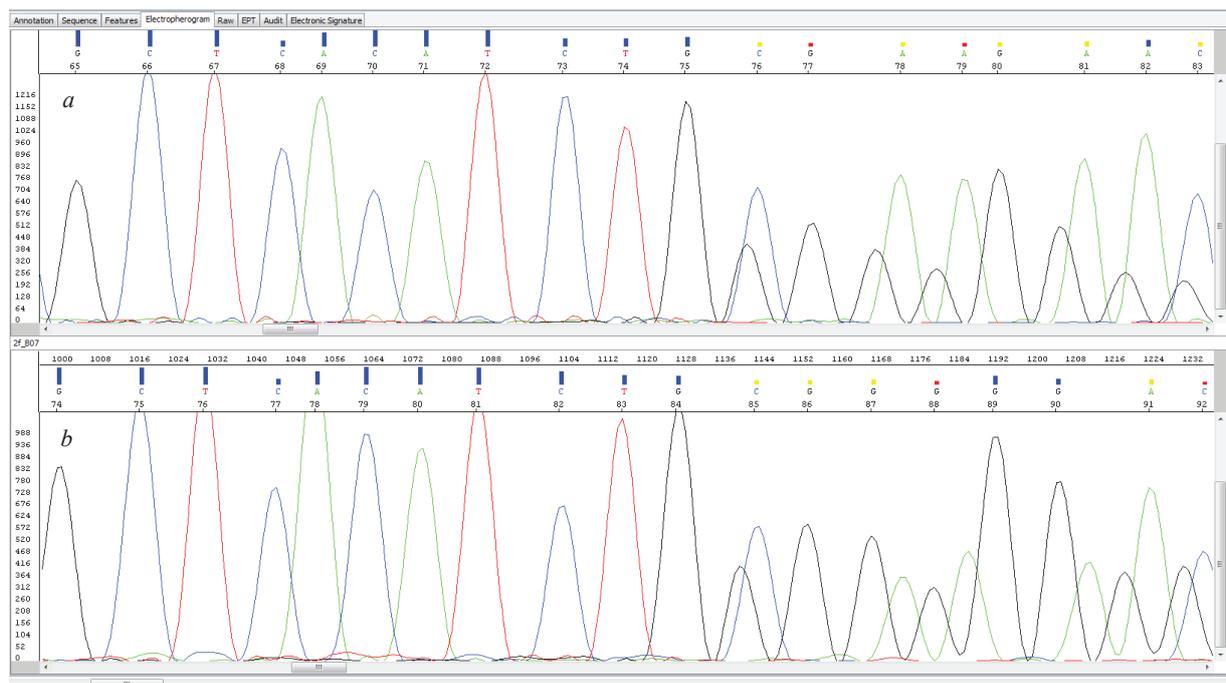


Рис. 6. Мутация p.Cys2617Trpfs\*65 в 64-м экзоне гена *FBNI* в гетерозиготном состоянии у пробанда 3 (b) и ее матери (a)  
 Fig. 6. Heterozygous mutation p.Cys2617Trpfs\*65 in exon 64 *FBNI* gene in proband 3 (b) and her mother (a)

поясничный сколиоз 1-й степени, вальгусная деформация голеней, арахнодактилия, сандалевидная щель обеих стоп. При повторном осмотре в 17 лет: удлиненное лицо, диспластичные уши, высокое нёбо, стрии на коже живота и поясничной области, килевидная деформация грудной клетки, гипермобильность в локтевых, лучезапястных, голеностопных суставах, плоскостопие. При ЭХО-КГ констатированы ПМК 2-й степени с регургитацией 2-й степени. Кардиологом установлены НК 1-й степени, вегетативная дисфункция смешанного типа с нарушением ритма сердца (желудочковая и суправентрикулярная экстрасистолия). Ортопедом выявлены S-образный груднопоясничный сколиоз 2-й степени, продольное плоскостопие. Окулистом отмечены афакия обоих глаз, постоперационная деформация радужки правого глаза, амблиопия. При осмотре матери в возрасте 36 лет: рост 173 см, узкое лицо, высокое нёбо, стрии на коже живота, поясничной области и бедер, килевидная деформация грудной клетки, сколиоз, арахнодактилия, вальгусная деформация коленных суставов, плоскостопие. При аускультации отмечен систолический шум, ЭХО-КГ не проводилась.

При секвенировании гена *FBNI* у пробанда 3 и ее матери идентифицирована мутация c.7851delC (p.Cys2617Trpfs\*65) в гетерозиготном состоянии в 64-м экзоне (рис. 6).

**Обсуждение.** СМ – мультисистемное заболевание, которое характеризуется патологическими изменениями со стороны органа зрения, сердечно-сосудистой системы (ССС), скелета, кожи, легких и твердой мозговой оболочки. Важнейшим и ранним проявлением СМ является офтальмологическая патология, обусловленная изменением свойств соединительнотканых структур глазного яблока. У пациентов с СМ описаны уплощение роговицы, мегалокорнея, кератоконус, глаукома, ригидность зрачка, гипоплазия и колобома радужной оболочки, эктопия и колобома хрусталика, микросферофакия, катаракта, дегенерация, разрывы и отслойка сетчатки, колобома диска зрительного нерва, истончение склеры и сосудистой оболочки, удлинение переднезадней оси глазного яблока, миопия, астигматизм, амблиопия, косоглазие [11]. Самым частым нарушением остроты зрения у пациентов с СМ является миопия, которая быстро прогрессирует в детском возрасте [12]. Дислокация хрусталика – кардинальный признак СМ, который диагностируют в среднем у 60 % пациентов [11, 12]. В большинстве случаев подвывих хрусталика выявляют у детей младше 10 лет [12]. Однако нередко это осложнение развивается у взрослых на четвер-

той-пятой декаде жыцця [13]. Смешчэнне хрусталака пры СМ часта з'яўляецца двустороннім і прыходзіць кверху і тэмпаральна, рэже наблідаецца падвыжых хрусталака ў другіх напраўленнях, а такжэ вывух ў стэкловіднае тэло ці пераднюю камеру [14]. Азначэна паложыцельная каррэляцыя між наліччэм эктопіі хрусталака і зувелічэннем рэзмероў пераднезадней асі глеза, а такжэ ступенню выражэннасці міопіі [15].

В літэратурэ прадставлен шырокі спектр разнаобразных класіфікацый дыслакацый хрусталака, звязаных са слабасцю яго звязочнага апарата. Нама прыменена класіфікацыя Н. П. Паштаева [16], котры выдзяляе 4 ступені смешчэння хрусталака. Каррэкцыя зрэння пры падвыжых хрусталака можа праводзіцца с паломцаю очковых ці кантактных лінз. Паказанняма к апэратывнаму лэчэнню з'яўляюцца: адсутствіе возмозжнасці каррэкцыі аметропіі, развіццё рэфракцыянальнай амбліопіі, смешчэнне хрусталака ў стэкловіднае тэло ці пераднюю камеру глеза, глаўкома, увеіт, катаракта.

У нашых пацыентаў аномаліі зрительнага аналізатара ўключалі асевую міопію, плоскую рогавіцу, сублюксацыю хрусталака не толькі кверху і тэмпаральна, но і ў пераднезаднем напраўленні, вывух хрусталака ў стэкловіднае тэло, сфэрофакію, гіпоплазію радужнай абалочкі, рыгіднасць зрачка, дэструкцыю стэкловіднага тэла, катаракту. Во всех случаях миопия высокой степени и подвыжых хрусталака былі дыягнастыраваны ў возрасце да 3 лет. У пробандаў 2 і 3 на адным глезу быў падвыжых хрусталака 3-й ступені, на другім – падвыжых хрусталака 2-й ступені. Ленсэктомія была выканана пацыентке 1 і ёе брату із-за развіцця катаракты, пробандам 2 і 3 – вследствіе амбліопіі і люксацыі хрусталака ў стэкловіднае тэло. Сублюксіраваныя хрусталакі удалялі метадом ірыгацыі-аспірацыі і ленсэктоміі с іспалызаваннем тэхналогіі малых рэзрэвоў і віскоэластыкаў чэрэз лімбаляны дыступ. Пасле введэння ў пераднюю камеру 0,1 мл 1 %-нага рэствора мезатона і віскоэластыка выканалі перадны капусуларексіс і гідродысекцыю. Вітрэктам стараліся ввядзіць ў зоне найбольшага смешчэння хрусталака, аспірацыю вэштэва хрусталака пралзвалі ўнутры ёго капусулы, што прадотвараццало пападанне вэштэва хрусталака ў стэкловідную паласць. Вітрэктам удалялі астаткі хрусталакавых мас і капусулы хрусталака ў абласці зрачка. Аслажненія пасле апэратывнага лэчэння азначэны толькі ў пацыенткі 3, ў котрой развілася дэфармацыя радужнай абалочкі правага глеза.

Каррэкцыя афакіі пасле удалення хрусталака можа асущэствляцца с паломцаю очковых ці кантактных лінз, возмозжна такжэ імплантацыя інтраокулярных лінз (ІОЛ). Імплантацыю ІОЛ асущэствляюць с паломцаю склеральнай фіксацыі, ірыс-кліпс лінзы, лінзы с радужковай фіксацыяй, фіксуруючых капусулу элэментоў ці палем падшывання ўнутрыкапусульнага кольца [3, 17–19]. Вопрос практычэскага іспалызавання ІОЛ пасле ленсэктоміі па паводу падвыжых хрусталака ў дэцэў з'яўляецца спорным. В большынстве сабщэній рэзультацы каррэкцыі с паломцаю ІОЛ аналагічны такім пры прымененні очковых ці кантактных лінз, но в то же время имплантация ІОЛ можа пралзодзіць к аслажненням, трэбуючым павторных ўнутрыкапусульных вмешатэльств [19]. По нашим данным, іспалызаванне очкоў ці кантактных лінз – прастой і эффэктывны метад каррэкцыі афакіі пасле удалення сублюксіраваных хрусталака. Так, ў двух пацыентаў было зафіксуравана значыцельнае уллучэнне астроты зрэння пасле ленсэктоміі. У пробанда 3 с астротой зрэння да апэрацыі 0,05 і адсутствіем каррэкцыі на слэдуючы дэнь пасле апэрацыі астрота зрэння с каррэкцыяй сабставіла 0,1, перад выпіскай із стэцыянара – 0,5, а ў аддаленным пераіоде – 0,8. У пробанда 2 астрота зрэння с каррэкцыяй +10Д пасле удалення хрусталака была равна 0,6 (да апэрацыі 0,05, со сфэроцыліндрычэскай каррэкцыяй – 0,3). У згэго пацыента было азначэно бэстрэе пралгрэссыванне асэвоў міопіі. В звязі с згэм малчыку была выканана склероукрэпляючая апэрацыя на абох глезах, аднако, несмотря на згэ, пераднезадняя ось глеза зувелічылася с 24,5 мм (пасле ленсэктоміі) да 29,5 мм. В настаяцее врэмя рэбенку назначэна бэфокальная каррэкцыя для далі +4Д, для блізкі +7Д, што пазваліло дэстычь паказатэля астроты зрэння 1,0.

Паталогія ССС – асновная прычына забалеваемасці і смертнасці пацыентаў с СМ [12]. Кардынальным прызнакам забалевання з'яўляецца расшырэне аорты, котрое канстатывуюць ў 60–80 % ліц с СМ [20, 21]. Пры СМ такжэ апісаны: недастаточнасць аортальнага клапана, ПМК бэз

или с митральной регургитацией, пролапс трикуспидального клапана, расширение проксимального отдела легочной артерии, дилатация аорты (у пробандов 1 и 2). Таким образом, поскольку клинические проявления заболевания у этих пациентов полностью удовлетворяли актуальным Гентским критериям, диагноз СМ у них представлялся очевидным. У пробанда 3 в возрасте 17 лет патологии аорты не отмечено, однако обнаружены ПМК с митральной регургитацией и расширение левого желудочка. По сведениям J. J. Aalberts с соавт. [22], расширение левого желудочка наблюдается у 16 % пациентов с СМ и, по-видимому, не ассоциируется с существенным ухудшением сократительной функции сердца [23]. У пациентки 3 фракция выброса также была сохранена. В отсутствие расширения аорты и результатов молекулярно-генетического исследования на основании клинических проявлений данный случай можно отнести к синдрому эктопии хрусталиков.

Развитие характерных клинических проявлений СМ обусловлено изменением количества и структуры белка фибриллина-1 вследствие мутаций в гене *FBNI*, картированного на длинном плече хромосомы 15 в сегменте q21.1. Это один из самых крупных генов человека: его полная копия включает 66 экзонов [24]. В открытых базах данных и доступных авторам источниках литературы в гене *FBNI* описано более 3000 патогенных, вероятно патогенных мутаций и вариантов с неопределенной клинической значимостью [25]. Продукт гена – белок фибриллин-1 представляет собой крупный кальций-связывающий гликопротеин массой 350 кДа, который формирует в экстрацеллюлярном матриксе микрофибриллы диаметром 10–12 нм [26]. В коже, кровеносных сосудах, легких эти микрофибриллы располагаются на периферии эластических волокон, формируя своего рода каркас для эластина. В сухожилиях, роговице, клубочках почек, связке, поддерживающей хрусталик, микрофибриллы не связаны с эластином и обеспечивают фиксацию и растяжимость этих анатомических структур. Микрофибриллы участвуют в поддержании гомеостаза соединительной ткани благодаря взаимодействиям с ростовыми факторами, такими как морфогенетические белки костей, факторы роста и дифференцировки, латентные белки, связывающие трансформирующий фактор роста  $\beta$  и т. д. Молекула фибриллина-1 образована повторяющимися доменами разных типов, отличающимися по своей структуре и функциям, а именно: EGF-like (epidermal growth factor-like, всего 4), cbEGF-like (calcium-binding EGF, всего 43), TB (TGF $\beta$ -binding protein-like, всего 7) и гибридные домены (hybrid, всего 2). Кроме того, имеются N- и C-терминальные пропептиды (propeptides), домен FUN (fibrillin unique N-terminus), мотив 2-Cys и пролинобогатый участок [26]. Сорок семь экзонов гена *FBNI* кодируют синтез EGF-like и cbEGF-like доменов, каждый из которых состоит из 40–50 остатков аминокислот. СbEGF-like домены содержат консенсусную последовательность, обеспечивающую связывание ионов кальция, а следовательно, и конформационную стабильность домена и устойчивость молекулы фибриллина-1 к протеолитическому расщеплению. В составе EGF-like и cbEGF-like доменов всегда присутствуют 6 высококонсервативных остатков цистеина, образующих три дисульфидных мостика в положениях 1–3, 2–4 и 5–6. Поперечные дисульфидные связи стабилизируют структуру доменов и усиливают связывание ионов кальция. Миссенс-мутации, затрагивающие остатки цистеина в cbEGF-like доменах, подобные тем, что обнаружены нами у пробандов 1 и 2, в соответствии с Гентской классификацией расцениваются как патогенные [8]. Такие мутации являются наиболее частой причиной СМ: на их долю приходится не менее 25 % от всех мутантных аллелей гена [27]. Замены аминокислот относят к мутациям с доминантно-негативным эффектом. Термин «доминантно-негативный эффект» описывает ситуацию, при которой молекулы белка с аномальной структурой, взаимодействуя с правильно организованным фибриллином-1, нарушают его функции [28]. Врожденное смещение хрусталика наблюдается у 52–86 % носителей мутаций с доминантно-негативным эффектом [27, 29] и является весьма характерным проявлением таких изменений гена *FBNI* [30]. Стабильные мутантные формы фибриллина-1 могут частично сохранять нормальные функции, что определяет менее тяжелое поражение ССС и скелета у носителей миссенс-мутаций [27, 31].

Экзон 16 кодирует синтез шестого cbEGF-like домена, дисульфидные связи в этом домене располагаются в позициях 617–628 623–637 639–652. Мутация с.1884C>G сопровождается замещением остатка цистеина в положении 628 на триптофан (p. Cys628Trp, C3, связь 1–3).

В открытых базах в этом кодоне зарегистрированы мутации с.1883G>A (p.Cys628Tyr), с.1883G>T (p.Cys628Phe) [32], с.1884C>A (p.Cys628X) [14]. Замена p.Cys628Tyr впервые упоминается D. O. Robinson с соавт. [33] и выявлена у нескольких пациентов, остальные мутации представлены единичными наблюдениями. На основании установленных клинических проявлений заболевания у обследованных нами сибсов можно сделать вывод, что при мутации в кодоне 628 внешние признаки СМ выражены умеренно, а характерные дисморфии у пациентов, как правило, отсутствуют. При этом смещение хрусталика развивается в раннем возрасте, а также может иметь место медленно прогрессирующее расширение аорты.

Экзон 21 кодирует девятый cbEGF-like домен. В этом домене дисульфидные связи формируются между остатками аминокислот в положениях 811–821, 816–830, 832–845. Выявленная у пробанда 2 мутация с.2461T>A приводит к замене цистеина на серин в позиции 821 (p.Cys821Ser, C3), что нарушает формирование связи 1–3. Ранее в кодоне 821 были обнаружены замены с.2462G>A (p.Cys821Tyr) [34, 35], с.2463C>G (p.Cys821Trp) [32] и с.2463C>A (p.Cys821X) [36]. У всех обследованных пациентов, как и в нашем случае, отмечалось смещение хрусталика и расширение аорты, т. е. клинические проявления заболевания удовлетворяли Гентским критериям. У носителя мутации p.Cys821Tyr, по сведениям, опубликованным С. С. Hung с соавт., не обнаружено изменений со стороны скелета. При мутации p.Cys821Trp в клинической картине болезни преобладали симптомы поражения ССС. Таким образом, можно прийти к заключению, что миссенс-мутации в кодоне 821 приводят к развитию классического фенотипа СМ с ранней манифестацией симптомов и быстрым прогрессированием кардиологической патологии. Другие авторы также отмечали, что замены аминокислот в средней трети гена *FBNI* (20–40-й экзоны) ассоциируются с более тяжелыми клиническими проявлениями СМ по сравнению с миссенс-мутациями экзонов 1–15 и 57–65 [37].

Экзон 64 кодирует 42-й и 43-й cbEGF-like домены. Дисульфидные связи в домене 42 расположены в позициях 2611–2622, 2617–2631, 2633–2646. Обнаруженная у пробанда 3 однонуклеотидная делеция с.7851delC сопровождается замещением остатка цистеина на триптофан в положении 2617, что нарушает формирование связи 2–4 и приводит к образованию преждевременного стоп-кодона в положении 2682. В открытых базах данных в этом кодоне зарегистрированы две уникальные замены – с.7851C>G (p.Cys2617Trp) [38] и с.7850G>A (p.Cys2617Tyr) [32]. Основным патогенетическим механизмом, через который реализуется патологическое действие мутаций, приводящих к образованию преждевременного стоп-кодона в гене *FBNI*, является гаплонедостаточность (дефицит) фибриллина-1. СМ, обусловленный дефицитом последнего, характеризуется более тяжелым течением с преимущественным поражением скелета (100 % случаев) и ССС (95 % случаев) [27]. Вероятность расслоения аорты и гибели вследствие поражения ССС у таких пациентов в 2,5 раза выше, чем у носителей мутаций с доминантно-негативным эффектом [39]. Расширение левого желудочка, которое отмечено нами у пробанда 3, также чаще выявляют у пациентов с гаплонедостаточностью фибриллина-1 [22]. Подвывих хрусталика, напротив, при мутациях, сопровождающихся образованием преждевременного стоп-кодона, встречается в 2,5 раза реже, чем при мутациях с доминантно-негативным эффектом [27]. В связи с высокой частотой расширения аорты у носителей мутаций, ассоциированных с истинным дефицитом фибриллина-1, и с учетом результатов молекулярно-генетического исследования мы сочли необходимым изменить диагноз пробанду 3 с синдрома эктопии хрусталиков на СМ. Авторы Гентских критериев рекомендуют у пациентов в возрасте моложе 20 лет с нормальным диаметром аорты в случаях обнаружения мутаций в гене *FBNI*, связь которых с развитием расширения аорты установлена недостоверно, использовать диагноз «потенциальный синдром Марфана». Такая рекомендация, по-видимому, обусловлена тем, что у 70 % пациентов с СМ расширение аорты становится очевидным к 20 годам [40]. В соответствии с Гентской классификацией после достижения пациентом возраста 20 лет диагноз «потенциальный синдром Марфана» должен быть пересмотрен и установлен либо СМ (у лиц с дилатацией аорты), либо синдром эктопии хрусталика (при нормальных размерах аорты). Такой подход представляется нам спорным, поскольку известно, что при СМ расширение аорты может возникать в любом возрасте [24], а кроме того, диагноз синдрома эктопии хрусталика может снизить настороженность врачей в отношении

вероятности развития угрожающих жизни осложнений со стороны ССС. Поэтому при наличии мутаций, ассоциированных с гаплонедостаточностью фибриллина-1, считаем необходимым классифицировать случаи заболевания как СМ.

Несмотря на то что СМ является относительно распространенным и хорошо изученным наследственным заболеванием, специфическое лечение для этой патологии не разработано. Показано, что назначение бета-блокаторов и антагонистов рецепторов ангиотензина II замедляет прогрессирование расширения аорты, уменьшает вероятность диссекции аорты и ранней смерти пациентов [41]. Терапия бета-блокаторами показана всем пациентам с СМ с момента установления диагноза [42, 43]. Однако в действительности такое лечение редко назначается пациентам с СМ, даже при наличии патологии аорты. Среди описанных случаев бета-блокаторы в связи с суправентрикулярной аритмией получал лишь один взрослый, при этом диаметр аорты у него, в отличие от его сестры, которой лечение не проводилось, действительно не был увеличен. При этом у 3 из 5 наших пациентов клинические проявления заболевания удовлетворяли Гентским критериям, а их клинический диагноз до получения результатов молекулярно-генетического исследования не вызывал сомнений. В 2016 г. было показано, что эффективность лекарственной терапии при СМ зависит от генотипа: применение лозартана с целью профилактики прогрессирования расширения аорты оказалось эффективным у лиц с гаплонедостаточностью фибриллина-1. У пациентов с «доминантно-негативными» мутациями, напротив, протективный эффект препарата не выявлен [44]. На основании этих сведений нашим пациентам были даны дифференцированные рекомендации относительно медикаментозной профилактики формирования аневризмы и разрыва аорты: пробандам 1, 2 были рекомендованы бета-блокаторы, пробанду 3 – антагонисты рецепторов ангиотензина II.

**Заключение.** У пациентов с врожденным смещением хрусталика, обусловленным СМ, в 16, 21 и 64-м экзонах гена *FBNI* нами обнаружены три новые, не описанные ранее в литературе мутации, которые в соответствии с Гентскими критериями пересмотра 2010 г. расценены как патогенные. Нами уточнен спектр клинических проявлений СМ, характерный для выявленных мутаций и на основании молекулярно-генетических исследований проведена коррекция лекарственной терапии в соответствии с уточненным клиническим диагнозом.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Список использованных источников

1. Эпидемиология детской близорукости в Республике Беларусь / О. Л. Поболь-Солонко [и др.] // Современная реконструктивная хирургия в офтальмологии : материалы респ. науч. конф. с междунар. участием, 13–14 дек. 2013 г., г. Минск / Белорус. мед. акад. последиплом. образования. – Минск, 2013. – С. 231–235.
2. Ермолаев, А. В. Социологическое обоснование комплекса мероприятий по профилактике глазной патологии у детей (по материалам г. Астрахани) : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.52 / А. В. Ермолаев. – Волгоград, 2004. – 182 с.
3. Хирургическое лечение эктопии хрусталика у детей / М. Е. Коновалов [и др.] // Вестн. Тамбов. ун-та. Сер. Естеств. и техн. науки. – 2014. – Т. 19, № 4. – С. 1149–1151.
4. Грабовецкий, В. Р. Врожденные нарушения капсульно-связочного комплекса глаза / В. Р. Грабовецкий, А. И. Титаренко, С. С. Папанян // Офтальмол. ведомости. – 2016. – Т. 9, № 2. – С. 45–51.
5. NGS panel analysis in 24 ectopia lentis patients; a clinically relevant test with a high diagnostic yield / E. Overwater [et al.] // Eur. J. Med. Genet. – 2017. – Vol. 60, N 9. – P. 465–473. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2017.06.005>
6. Mutation survey of candidate genes in 40 Chinese patients with congenital ectopia lentis / J. Li [et al.] // Mol. Vis. – 2014. – Vol. 20. – P. 1017–1024.
7. Marfan syndrome caused by a recurrent *de novo* missense mutation in the fibrillin gene / H. C. Dietz [et al.] // Nature. – 1991. – Vol. 352, N 6333. – P. 337–339. <https://doi.org/10.1038/352337a0>
8. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome / B. L. Loeys [et al.] // J. Med. Genet. – 2010. – Vol. 47, N 7. – P. 476–485. <https://doi.org/10.1136/jmg.2009.072785>
9. Aljanabi, S. M. Universal and rapid salt-extraction of high quality genomic DNA for PCR-based techniques / S. M. Aljanabi, I. Martinez // Nucl. Acids Res. – 1997. – Vol. 25, N 22. – P. 4692–4693. <https://doi.org/10.1093/nar/25.22.4692>
10. Fifteen novel FBNI mutations causing Marfan syndrome detected by heteroduplex analysis of genomic amplicons / G. Nijbroek [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 1995. – Vol. 57, N 1. – P. 8–21.
11. Current concepts of ocular manifestations in marfan syndrome / A. Y. Nemet [et al.] // Survey Ophthalmol. – 2006. – Vol. 51, N 6. – P. 561–575. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2006.08.008>
12. Tinkle, B. T. Health supervision for children with Marfan syndrome / B. T. Tinkle, H. M. Saal // Pediatrics. – 2013. – Vol. 132, N 4. – P. e1059–e1072. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-2063>

13. Prevalence of ectopia lentis and retinal detachment in Marfan syndrome / A. Chandra [et al.] // *Acta Ophthalmologica*. – 2014. – Vol. 92, N 1. – P. e82–e83. <https://doi.org/10.1111/aos.12175>
14. Management strategies of ocular abnormalities in patients with Marfan syndrome: current perspective / H. Esfandiari [et al.] // *Ophthalmic Vis. Res.* – 2019. – Vol. 14, N 1. – P. 71–77. [https://doi.org/10.4103/jovr.jovr\\_29\\_18](https://doi.org/10.4103/jovr.jovr_29_18)
15. Salchow, D. J. Ocular manifestations of Marfan syndrome in children and adolescents / D. J. Salchow, P. Gehle // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 29, N 1. – P. 38–43. <https://doi.org/10.1177/1120672118761333>
16. Паштаев Н. П. Классификация дислокации хрусталика, современная тактика лечения / Н. П. Паштаев // *Актуальные проблемы хирургии хрусталика, стекловидного тела и сетчатки* : сб. науч. тр. / под ред. С. Н. Федорова. – М., 1986. – С. 34–37.
17. Боброва, Н. Ф. Особенности клиники и хирургического удаления сублюксированных хрусталиков при синдроме Марфана / Н. Ф. Боброва, А. Н. Хмарук, Т. Е. Пашегор // *Офтальмол. журн.* – 2001. – № 4. – С. 27–33.
18. Круглова, Т. А. Наш опыт хирургии дислоцированного хрусталика и имплантации заднекамерной ИОЛ с использованием внутрикапсульного кольца у детей с синдромом Марфана / Т. А. Круглова, Н. С. Егиян // *Рос. общенац. офтальмол. форум.* – 2018. – Т. 1. – С. 73–75.
19. Хойт, К. С. *Детская офтальмология* : в 2 т. / К. С. Хойт, Д. Тэйлор ; пер. с англ. К. С. Турко. – М. : Изд-во Панфилова, 2015. – Т. 1. – 653 с.
20. Stuart, A. G. Marfan's syndrome and the heart / A. G. Stuart, A. Williams // *Arch. Dis. Child.* – 2007. – Vol. 92, N 4. – P. 351–356. <https://doi.org/10.1136/adc.2006.097469>
21. Differences in cardiovascular manifestation of Marfan syndrome between children and adults / L. Wozniak-Mielczarek [et al.] // *Pediatr. Cardiol.* – 2019. – Vol. 40, N 2. – P. 393–403. <https://doi.org/10.1007/s00246-018-2025-2>
22. Relation between genotype and left-ventricular dilatation in patients with Marfan syndrome / J. J. Aalberts [et al.] // *Gene*. – 2014. – Vol. 534, N 1. – P. 40–43. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.10.033>
23. Ventricular-vascular coupling in Marfan and non-Marfan aortopathies / F. Loeper [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2016. – Vol. 5, N 11. – P. e003705. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003705>
24. Marfan syndrome: current perspectives / G. Pepe [et al.] // *Appl. Clin. Genet.* – 2016. – Vol. 9. – P. 55–65. <https://doi.org/10.2147/TACG.S96233>
25. Update of the UMD-*FBN1* mutation database and creation of an *FBN1* polymorphism database / G. Collod-Bérout [et al.] // *Hum. Mutat.* – 2003. – Vol. 22, N 3. – P. 199–208. <https://doi.org/10.1002/humu.10249>
26. Jensen, S. A. New insights into the structure, assembly and biological roles of 10–12 nm connective tissue microfibrils from fibrillin-1 studies / S. A. Jensen, P. A. Handford // *Biochem. J.* – 2016. – Vol. 473, N 7. – P. 827–838. <https://doi.org/10.1042/BJ20151108>
27. Diagnosis and genetics of Marfan syndrome / R. Franken [et al.] // *Expert Opin. Orphan Drugs*. – 2014. – Vol. 2, N 10. – P. 1049–1062. <https://doi.org/10.1517/21678707.2014.950223>
28. Four novel *FBN1* mutations: significance for mutant transcript level and EGF-like domain calcium binding in the pathogenesis of Marfan syndrome / H. C. Dietz [et al.] // *Genomics*. – 1993. – Vol. 17, N 2. – P. 468–475. <https://doi.org/10.1006/geno.1993.1349>
29. Premature termination mutations in *FBN1*: distinct effects on differential allelic expression and on protein and clinical phenotypes / I. Schrijver [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2002. – Vol. 71, N 2. – P. 223–237. <https://doi.org/10.1086/341581>
30. The importance of mutation detection in Marfan syndrome and Marfan-related disorders: report of 193 *FBN1* mutations / P. Comeglio [et al.] // *Hum. Mutat.* – 2007. – Vol. 28, N 9. – P. 928. <https://doi.org/10.1002/humu.9505>
31. TGGE screening of the entire *FBN1* coding sequence in 126 individuals with Marfan syndrome and related fibrillinopathies / St. Katzke [et al.] // *Hum. Mutat.* – 2002. – Vol. 20, N 3. – P. 197–208. <https://doi.org/10.1002/humu.10112>
32. National Center for Biotechnology Information. ClinVar; [*FBN1*[gene]] [Electronic resource]. – Mode of access : [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=FBN1\[gene\]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=FBN1[gene]). – Date of access : 17.10.2019.
33. Systematic screening of *FBN1* gene unclassified missense variants for splice abnormalities / D. O. Robinson [et al.] // *Clin. Genet.* – 2012. – Vol. 82, N 3. – P. 223–231. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01781.x>
34. Two novel mutations of *FBN1* gene in the patients with MFS among Han population / Q.-Q. Chen [et al.] // *Hereditas (Beijing)*. – 2010. – Vol. 32, N 1. – P. 49–53. <https://doi.org/10.3724/sp.j.1005.2010.00049>
35. Mutation spectrum of the fibrillin-1 (*FBN1*) gene in Taiwanese patients with Marfan syndrome / C.-C. Hung [et al.] // *Ann. Hum. Genet.* – 2009. – Vol. 73, N 6. – P. 559–567. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2009.00545.x>
36. Identification of the minimal combination of clinical features in probands for efficient mutation detection in the *FBN1* gene / C. Stheneur [et al.] // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2009. – Vol. 17, N 9. – P. 1121–1128. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.36>
37. Detection of 53 *FBN1* mutations (41 novel and 12 recurrent) and genotype–phenotype correlations in 113 unrelated probands referred with Marfan syndrome, or a related fibrillinopathy / C. L. S. Turner [et al.] // *Am. J. Med. Genet. Part A.* – 2009. – Vol. 149A, N 2. – P. 161–170. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32593>
38. Update of the UMD-*FBN1* mutation database and creation of an *FBN1* polymorphism database / G. Collod-Bérout [et al.] // *Hum. Mutat.* – 2003. – Vol. 22, N 3. – P. 199–208. <https://doi.org/10.1002/humu.10249>
39. Genotype impacts survival in Marfan syndrome / R. Franken [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37, N 43. – P. 3285–3290. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv739>
40. Aburawi, E. H. Relation of aortic root dilatation and age in Marfan's syndrome / E. H. Aburawi, J. O'Sullivan // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28, N 3. – P. 376–379. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl457>
41. Lindeman, J. H. Pharmacologic management of aneurysms / J. H. Lindeman, J. S. Matsumura // *Circ. Res.* – 2019. – Vol. 124, N 4. – P. 631–646. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.312439>

42. ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine / L. F. Hiratzka [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121, N 13. – P. e266–e369. <https://doi.org/10.1161/cir.0b013e3181d4739e>

43. Наследуемые аневризмы и расслоения грудной аорты. Наднациональные (международные) рекомендации / подгот. : А. С. Рудой (пред.) [и др.]. – Минск : Проф. изд., 2016. – С. 56.

44. Beneficial outcome of losartan therapy depends on type of FBNI mutation in Marfan syndrome / R. Franken [et al.] // *Circ.: Cardiovasc. Genet.* – 2015. – Vol. 8, N 2. – P. 383–388. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.114.000950>

## References

1. Pobol'-Solonko O. L., Marchenko L. N., Ivanova V. F., Dalidovich A. A. Epidemiology of children's myopia in Republic of Belarus. *Sovremennaya rekonstruktivnaya khirurgiya v oftal'mologii: materialy respublikanskoi nauchnoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem (13–14 dekabrya 2013 goda, Minsk)* [Modern reconstructive surgery in ophthalmology: materials of a republican scientific conference with international participation (December 13–14, 2013, Minsk)]. Minsk, 2013, pp. 231–235 (in Russian).

2. Ermolaev A. V. *Sociological substantiation of a set of measures for the prevention of ocular pathology in children (based on materials from Astrakhan)*. Ph. D. Thesis. Volgograd, 2004. 182 p. (in Russian).

3. Konovalov M. E., Kozhukhov A. A., Zenina M. L., Gorenskii A. A. Surgical treatment of ectopia lens in children. *Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya Estestvennye i tekhnicheskie nauki = Tambov University Reports. Series: Natural and Technical Sciences*, 2014, vol. 19, no. 4, pp. 1149–1151 (in Russian).

4. Grabovetskii V. R., Titarenko A. I., Papanyan S. S. Congenital disorders of the capsule-ligament complex of the eye. *Oftal'mologicheskie vedomosti = Ophthalmology journal*, 2016, vol. 9, no. 2, pp. 45–51 (in Russian).

5. Overwater E., Floor K., van Beek D., de Boer K., van Dijk T., Hilhorst-Hofstee Y. [et al.]. NGS panel analysis in 24 ectopia lentis patients; a clinically relevant test with a high diagnostic yield. *European Journal of Medical Genetics*, 2017, vol. 60, no. 9, pp. 465–473. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2017.06.005>

6. Li J., Jia X., Li S., Fang S., Guo X. Mutation survey of candidate genes in 40 Chinese patients with congenital ectopia lentis. *Molecular Vision*, 2014, vol. 20, pp. 1017–1024.

7. Dietz H. C., Cutting G. R., Pyeritz R. E., Maslen C. L., Sakai L. Y., Corson G. M. [et al.]. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature*, 1991, vol. 352, no. 6333, pp. 337–339. <https://doi.org/10.1038/352337a0>

8. Loeyts B. L., Dietz H. C., Braverman A. C., Callewaert B. L., de Backer J., Devereux R. B. [et al.]. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 2010, vol. 47, no. 7, pp. 476–485. <https://doi.org/10.1136/jmg.2009.072785>

9. Aljanabi S. M., Martinez I. Universal and rapid salt-extraction of high quality genomic DNA for PCR-based techniques. *Nucleic Acids Research*, 1997, vol. 25, no. 22, pp. 4692–4693. <https://doi.org/10.1093/nar/25.22.4692>

10. Nijbroek G., Sood S., McIntosh L., Francomano Cl. A., Bull E., Pereira L., Ramirez Fr., Pyeritz R. E., Dietz H. C. Fifteen novel FBNI mutations causing Marfan syndrome detected by heteroduplex analysis of genomic amplicons. *American Journal of Human Genetics*, 1995, vol. 57, no. 1, pp. 8–21.

11. Nemet A. Y., Assia E. I., Apple D. J., Barequet I. S. Current concepts of ocular manifestations in Marfan syndrome. *Survey of Ophthalmology*, 2006, vol. 51, no. 6, pp. 561–575. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2006.08.008>

12. Tinkle B. T., Saal H. M. Health supervision for children with Marfan syndrome. *Pediatrics*, 2013, vol. 132, no. 4, pp. e1059–e1072. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-2063>

13. Chandra A., Ekwalla V., Child A., Charteris D. Prevalence of ectopia lentis and retinal detachment in Marfan syndrome. *Acta Ophthalmologica*, 2014, vol. 92, no. 1, pp. e82–e83. <https://doi.org/10.1111/aos.12175>

14. Esfandiari H., Ansari Sh., Mohammad-Rabei H., Mets M. B. Management strategies of ocular abnormalities in patients with Marfan syndrome: current perspective. *Journal of Ophthalmic and Vision Research*, 2019, vol. 14, no. 1, pp. 71–77. [https://doi.org/10.4103/jovr.jovr\\_29\\_18](https://doi.org/10.4103/jovr.jovr_29_18)

15. Salchow D. J., Gehle P. Ocular manifestations of Marfan syndrome in children and adolescents. *European Journal of Ophthalmology*, 2018, vol. 29, no. 1, pp. 38–43. <https://doi.org/10.1177/1120672118761333>

16. Pashtaev N. P. Classification of lens dislocations, modern treatment tactics. *Aktual'nye problemy khirurgii khrustalika, steklovidnogo tela i setchatki: sbornik nauchnykh trudov* [Actual problems of surgery of the lens, vitreous body and retina: a collection of scientific papers]. Moscow, 1986, pp. 34–37 (in Russian).

17. Bobrova N. F., Khmaruk A. N., Pashegor T. E. Clinical features and surgical removal of subluxated lenses in Marfan syndrome. *Oftal'mologicheskie vedomosti = Ophthalmology journal*, 2001, no. 4, pp. 27–33 (in Russian).

18. Kruglova T. A., Egiyan N. S. Our experience with surgery for the dislocated lens and the posterior chamber IOL implantation using the intracapsular ring in children with Marfan syndrome. *Rossiiskii obshchenatsional'nyi oftal'mologicheskii forum* [Russian national ophthalmological forum], 2018, vol. 1, pp. 73–75 (in Russian).

19. Hoyt C. S., Taylor D. *Pediatric ophthalmology and strabismus. 4th ed.* London, Elsevier, 2013. 1168 p. (Russ. ed.: Khoit K. S., Teilor D. *Detskaya oftal'mologiya. Tom 1.* Moskva, Izdatel'stvo Panfilova Publ., 2015. 653 p.).

20. Stuart A. G., Williams A. Marfan's syndrome and the heart. *Archives of Disease in Childhood*, 2007, vol. 92, no. 4, pp. 351–356. <https://doi.org/10.1136/adc.2006.097469>
21. Wozniak-Mielczarek L., Sabiniewicz R., Drezek-Nojowicz M., Nowak R., Gilis-Malinowska N., Mielczarek M., Łabuc A., Waldoch A., Wierzbą J. Differences in cardiovascular manifestation of Marfan syndrome between children and adults. *Pediatric Cardiology*, 2019, vol. 40, no. 2, pp. 393–403. <https://doi.org/10.1007/s00246-018-2025-2>
22. Aalberts J. J., van Tintelen J. P., Meijboom L. J., Polko A., Jongbloed J. D., van der Wal H. [et al.]. Relation between genotype and left-ventricular dilatation in patients with Marfan syndrome. *Gene*, 2014, vol. 534, no. 1, pp. 40–43. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.10.033>
23. Loeper F., Oosterhof J., van den Dorpel M., van der Linde D., Lu Y., Robertson E., Hambly B., Jeremy R. Ventricular-vascular coupling in Marfan and non-Marfan aortopathies. *Journal of the American Heart Association*, 2016, vol. 5, no. 11, p. e003705. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003705>
24. Pepe G., Giusti B., Sticchi E., Abbate R., Gensini G. Fr., Nistri St. Marfan syndrome: current perspectives. *Application of Clinical Genetics*, 2016, vol. 9, pp. 55–65. <https://doi.org/10.2147/TACG.S96233>
25. Collod-Bérout G., le Bourdelles S., Ades L., Ala-Kokko L., Booms P., Boxer M. [et al.]. Update of the UMD-*FBNI* mutation database and creation of an *FBNI* polymorphism database. *Human Mutation*, 2003, vol. 22, no. 3, pp. 199–208. <https://doi.org/10.1002/humu.10249>
26. Jensen S. A., Handford P. A. New insights into the structure, assembly and biological roles of 10–12 nm connective tissue microfibrils from fibrillin-1 studies. *Biochemical Journal*, 2016, vol. 473, no. 7, pp. 827–838. <https://doi.org/10.1042/BJ20151108>
27. Franken R., Heesterbeek Th. J., de Waard V., Zwinderman A. H., Pals G., Mulder B. J. M., Groenink M. Diagnosis and genetics of Marfan syndrome. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 2014, vol. 2, no. 10, pp. 1049–1062. <https://doi.org/10.1517/21678707.2014.950223>
28. Dietz H. C., McIntosh I., Sakai L. Y., Corson G. M., Chalberg S. C., Pyeritz R. E., Francomano C. A. Four novel *FBNI* mutations: significance for mutant transcript level and EGF-like domain calcium binding in the pathogenesis of Marfan syndrome. *Genomics*, 1993, vol. 17, no. 2, pp. 468–475. <https://doi.org/10.1006/geno.1993.1349>
29. Schrijver I., Liu W., Odom R., Brenn T., Oefner P., Furthmayr H., Francke U. Premature termination mutations in *FBNI*: distinct effects on differential allelic expression and on protein and clinical phenotypes. *American Journal of Human Genetics*, 2002, vol. 71, no. 2, pp. 223–237. <https://doi.org/10.1086/341581>
30. Comeglio P., Johnson Ph., Arno G., Brice G., Evans A., Aragon-Martin J., Pereira da Silva F., Kiotsekoglou A., Child A. The importance of mutation detection in Marfan syndrome and Marfan-related disorders: report of 193 *FBNI* mutations. *Human Mutation*, 2007, vol. 28, no. 9, p. 928. <https://doi.org/10.1002/humu.9505>
31. Katzke St., Booms P., Tiecke Fr., Palz M., Pletschacher A., Türkmen S. [et al.]. TGGE screening of the entire *FBNI* coding sequence in 126 individuals with Marfan syndrome and related fibrillinopathies. *Human Mutation*, 2002, vol. 20, no. 3, pp. 197–208. <https://doi.org/10.1002/humu.10112>
32. National Center for Biotechnology Information. *ClinVar*; [*FBNI*[gene]]. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=FBNI\[gene\]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=FBNI[gene]) (accessed 17.10.2019).
33. Robinson D. O., Lin F., Lyon M., Raponi M., Cross E., White H. E., Cox H., Clayton-Smith J., Baralle D. Systematic screening of *FBNI* gene unclassified missense variants for splice abnormalities. *Clinical Genetics*, 2012, vol. 82, no. 3, pp. 223–231. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01781.x>
34. Chen Q.-Q., Wu Y.-A., Huang X.-L., Chen T., Huang Y., Chen F.-L., Chen F.-W. Two novel mutations of *FBNI* gene in the patients with MFS among Han population. *Hereditas (Beijing)*, 2010, vol. 32, no. 1, pp. 49–53. <https://doi.org/10.3724/sp.j.1005.2010.00049>
35. Hung C.-C., Lin S.-Y., Lee C.-N., Cheng H.-Y., Lin S.-P., Chen M.-R. [et al.]. Mutation spectrum of the fibrillin-1 (*FBNI*) gene in Taiwanese patients with Marfan syndrome. *Annals of Human Genetics*, 2009, vol. 73, no. 6, pp. 559–567. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2009.00545.x>
36. Stheneur C., Collod-Bérout G., Faivre L., Buyck J. F., Gouya L., Le Parc J. M. [et al.]. Identification of the minimal combination of clinical features in probands for efficient mutation detection in the *FBNI* gene. *European Journal of Human Genetics*, 2009, vol. 17, no. 9, pp. 1121–1128. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.36>
37. Turner C. L. S., Emery H., Collins A. L., Howarth R. J., Yearwood C. M., Cross E., Duncan P. J., Bunyan D. J., Harvey J. F., Foulds N. C. Detection of 53 *FBNI* mutations (41 novel and 12 recurrent) and genotype–phenotype correlations in 113 unrelated probands referred with Marfan syndrome, or a related fibrillinopathy. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 2009, vol. 149A, no. 2, pp. 161–170. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32593>
38. Collod-Bérout G., Le Bourdelles S., Ades L., Ala-Kokko L., Booms P., Boxer M. [et al.]. Update of the UMD-*FBNI* mutation database and creation of an *FBNI* polymorphism database. *Human Mutation*, 2003, vol. 22, no. 3, pp. 199–208. <https://doi.org/10.1002/humu.10249>
39. Franken R., Groenink M., de Waard V., Feenstra H. M. A., Scholte A. J., van den Berg M. P., Pals G., Zwinderman A. H., Timmermans J., Mulder B. J. M. Genotype impacts survival in Marfan syndrome. *European Heart Journal*, 2016, vol. 37, no. 43, pp. 3285–3290. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv739>
40. Aburawi E. H., O'Sullivan J. Relation of aortic root dilatation and age in Marfan's syndrome. *European Heart Journal*, 2007, vol. 28, no. 3, pp. 376–379. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl457>
41. Lindeman J. H., Matsumura J. S. Pharmacologic management of aneurysms. *Circulation Research*, 2019, vol. 124, no. 4, pp. 631–646. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.312439>
42. Hiratzka L. F., Bakris G. L., Beckman J. A., Bersin R. M., Carr V. F., Casey De Jr. [et al.]. ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: a report

of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation*, 2010, vol. 121, no. 13, pp. e266–e369. <https://doi.org/10.1161/cir.0b013e3181d4739e>

43. Arutyunov A. G., Vertinskii E. A., Kozlovskii V. I., Letkovskaya T. A., Luneva E. B., Lysyi Yu. S. *Inherited aneurysms and thoracic aortic dissection. Supranational (international) recommendations*. Minsk, Professional'nye izdaniya Publ., 2016, p. 56 (in Russian).

44. Franken R., den Hartog A. W., Radonic T., Micha D., Maugeri A., van Dijk F. S. [et al.]. Beneficial outcome of losartan therapy depends on type of *FBNI* mutation in Marfan syndrome. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, 2015, vol. 8, no. 2, pp. 383–388. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.114.000950>

### Информация об авторах

*Гусина Ася Александровна* – канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (ул. Орловская, 66, 220053, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: [asya.gusina@mail.ru](mailto:asya.gusina@mail.ru)

*Сталыбко Анастасия Сергеевна* – мл. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (ул. Орловская, 66, 220053, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: [nastyastalybko@gmail.com](mailto:nastyastalybko@gmail.com)

*Криницкая Карина Александровна* – мл. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (ул. Орловская, 66, 220053, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: [karinakrinitckaya@gmail.com](mailto:karinakrinitckaya@gmail.com)

*Иванова Валентина Федоровна* – канд. мед. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: [belgenetics@yahoo.com](mailto:belgenetics@yahoo.com)

*Румянцева Наталья Владимировна* – канд. мед. наук, доцент, вед. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (ул. Орловская, 66, 220053, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: [gumiantseva@inbox.ru](mailto:gumiantseva@inbox.ru)

*Кулак Виктория Дмитриевна* – врач-генетик. Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (ул. Орловская, 66, 220053, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: [kulak.vd@mail.ru](mailto:kulak.vd@mail.ru)

*Зубова Татьяна Викторовна* – врач-генетик. Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (ул. Орловская, 66, 220053, г. Минск, Республика Беларусь).

*Гусина Нина Борисовна* – канд. биол. наук, заведующий лабораторией. Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (ул. Орловская, 66, 220053, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: [nina.gusina@tut.by](mailto:nina.gusina@tut.by)

### Information about the authors

*Asya A. Gusina* – Ph. D. (Med.), Leading researcher. Republican Scientific and Practical Centre “Mother and Child” (66, Orlovskaya Str., 220053, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [asya.gusina@mail.ru](mailto:asya.gusina@mail.ru)

*Nastya S. Stalybko* – Junior researcher. Republican Scientific Practical Centre “Mother and Child” (66, Orlovskaya Str., 220053, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [nastyastalybko@gmail.com](mailto:nastyastalybko@gmail.com)

*Karina A. Krinitckaya* – Junior researcher. Republican Scientific Practical Centre “Mother and Child” (66, Orlovskaya Str., 220053, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [karinakrinitckaya@gmail.com](mailto:karinakrinitckaya@gmail.com)

*Valentina F. Ivanova* – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [belgenetics@yahoo.com](mailto:belgenetics@yahoo.com)

*Natalia V. Rumiantseva* – Ph. D. (Med.), Assistant Professor, Leading researcher. Republican Scientific Practical Centre “Mother and Child” (66, Orlovskaya Str., 220053, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [rumiantseva@inbox.ru](mailto:rumiantseva@inbox.ru)

*Victoria D. Kulak* – Geneticist. Republican Scientific Practical Centre “Mother and Child” (66, Orlovskaya Str., 220053, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [kulak.vd@mail.ru](mailto:kulak.vd@mail.ru)

*Tatiana V. Zubova* – Geneticist. Republican Scientific Practical Centre “Mother and Child” (66, Orlovskaya Str., 220053, Minsk, Republic of Belarus).

*Nina B. Gusina* – Ph. D. (Biol.), Head of the Laboratory. Republican Scientific Practical Centre “Mother and Child” (66, Orlovskaya Str., 220053, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [nina.gusina@tut.by](mailto:nina.gusina@tut.by)