

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ НЕКОТОРЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ЛЁГКИХ

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

Дыхательная система образуется из эндодермы передней кишки. На протяжении морфогенеза лёгких эндодерма формирует древоподобную структуру эпителиальных канальцев, которые дифференцируются в дальнейшем в воздухоносные пути и альвеолы. Мезенхима даёт начало множественным компонентам лёгких, включая соединительную ткань, предшественники эндотелиальных клеток, гладкомышечные элементы, хрящи трахеи и бронхов, лимфатические сосуды и мезотелиальные клетки. Морфогенез лёгких является комплексным процессом, зависящим от точного контроля клеточной пролиферации, коммитирования, дифференцировки, клеточных взаимодействий, запрограммированной клеточной гибели, и отложения внеклеточного матрикса. Недавние изучения позволили предположить, что развитие лёгких контролируется многофункциональными молекулами, включая факторы роста фибробластов, трансформирующие ростовые факторы β , sonic hedgehog, морфогенетические белки кости, различные транскрипционные факторы и др. Мутации в генах, кодирующих эти вещества, приводят к аномалиям развития лёгких. В настоящем обзоре мы приводим данные относительно молекулярных дефектов, сопутствующих аномалиям в формировании лёгких.

Ключевые слова: лёгкие, SHH, TGF β , FGF, Wnt.

V. P. Sokolnik

MOLECULAR BASIS OF SEVERAL LUNG MALFORMATIONS

The respiratory system arises from the foregut endoderm. During lung morphogenesis endoderm forms a tree-like structure of epithelial tubules and differentiates to produce airways and alveoli. The mesenchyme gives rise to multiple components of the lung, including its connective tissue, endothelial cell precursors, the smooth muscle, the tracheal-bronchial cartilage, the lymphatic, and the mesothelial cells. Lung morphogenesis is a complex process dependent on precise control of cell proliferation, commitment, differentiation, interactions, programmed cell death and matrix deposition. Recent studies suggest that lung development are controlled by multifunctional molecules including the fibroblast growth factors, transforming growth factor- β s, sonic hedgehog, bone morphogenetic proteins, retinoic acid, various transcription factors and others. Mutations in genes coding these factors cause severe lung malformations. Here, we review current knowledge regarding molecular defects underlying abnormalities in lung formations.

Key words: lung, SHH, TGF β , FGF, Wnt.

В настоящее время идентифицировано большое количество сигнальных молекул, рецепторов и модуляторов транскрипции, играющих существенную роль в развитии дыхательной системы. Например, факторы роста, такие как TGF- β и FGF являются существенными для нормального формирования лёгкого. Определённую роль в развитии данного органа играют и транскрипционные факторы (TTF1, NFI, GATA6, β -catenin, FOXA1, FOXA2, C/EBP α , RAR α /b, Hox-b5, Lft-1/Gdf-1 Nodal, Foxj1, Foxf1, Gli), поскольку оказывают влияние на морфогенез и дифференцировку эпителиальных клеток. Некоторые из них влияют также на гены и процессы, необходимые для функционирования лёгкого при рождении и после него, так как регулируют синтез сурфактантных липидов и белков [1–7]. И хотя значительный прогресс был достигнут в идентификации генов, критичных для нормального развития респираторной системы, многие вопросы, касающиеся патогенеза отдельных нозологических форм аномалий развития лёгкого, предстоит ещё выяснить.

В настоящем обзоре мы приводим данные относительно молекулярных причин формирования некоторых аномалий развития дыхательной системы.

Дефекты в экстраклеточных структурных белках и механизмах сигнальной трансдукции

TGF- β s (transforming growth factor-betas) – это мультифункциональные белковые факторы, которые могут индуцировать целый спектр клеточных событий, включая пролиферацию, задержку клеточного цикла, дифференцировку, запрограммированную клеточную гибель и др. Членами семейства белков TGF- β являются TGF- β s, активины и BMPs (bone morphogenetic proteins). Предполагается, что избыток TGF- β может играть ключевую роль в развитии синдрома альвеолярной гипоплазии, эмфиземы и интерстициального фиброза [3], который более известен в отечественной литературе как бронхолегочная дисплазия [8].

Эмфизема характерна и для синдрома Марфана (СМ) – аутосомно-доминантного заболевания, чаще всего вызываемого мутациями в гене фибриллина 1 (FBN1). Так, некоторые индивидуумы с СМ имеют дистальное увеличение воздушного пространства, которое принято описывать как эмфизему и которое в последствии может приводить к спонтанному разрыву лёгкого – пневмотораксу. Для того чтобы понять патогенез генетически детерминированной эмфиземы, E. Neptune с соавт. (2003) изучили фенотип лёгкого у дефицитных по фибриллин 1 мышей (экспериментальная модель СМ). Аномалии лёгких были выявлены на ранних стадиях постнатального периода и проявлялись нарушением дистального альвеолярного разделения и усилением апоптоза, что с возрастом приводило к деструктивной эмфиземе. Эти дефекты развития сопровождалась активацией и изменениями в сигналинге TGF- β . Полученные данные позволили авторам предположить, что TGF- β s являются физиологическими ингибиторами альвеолярной септации [2]. Кроме лёгких у пациентов с СМ выявлена увеличенная экспрессия Smad-зависимых генов (регулируется каноническим сигналингом) также в аорте, скелетных мышцах и митральном клапане. Сходные изменения обнаружены и у модельных мышей. В настоящее время показано, что при данном синдроме имеет место усиление как канонического, так и неканонического (Smad-независимого) TGF- β сигналингов [9–10].

На экспериментальных мышах показано, что некоторые другие аномалии лёгких могут индуцироваться изменениями в TGF- β s. Так, ноль-мутация в Tgfb3 приводила к неонатальной летальной дисплазии с интралегочной сосудистой дисплазией и расщелиной нёба. Та же мутация в гене Tgfb2 вызывала кардиологические дефекты, нарушение разделения лёгких на доли и раннюю гибель в эмбриогенезе. Ноль-мутация в гене Tgfb1 приводила к летальному постнатальному воспалению в лёгких [3]. Известно также, что мутации, затрагивающие LAP-пептид (latency associated peptide) белка TGF- β 1, вызывают прогрессирующую диафрагмальную дисплазию Камурати–Энгельмана (Camurati-Engelmann) [4].

В настоящее время известно, что ростовой фактор C/EBP α (CCAAT/enhancer-binding protein α) играет существенную роль в созревании респираторных эпителиальных клеток на поздних стадиях гестации и требуется для продукции сурфактантных липидов и белков. Делеция гена для этого белка в эпителиальных клетках лёгких приводила к гибели животных при рождении, при этом было нарушено структурное и биохимическое созревание лёгких, отмечено также увеличение экспрессии Tgfb2 [5].

Морфогенез бронхиального дерева и проксимально-дистальный паттерн лёгкого зависит от сигналов, модулируемых посредством ещё одной группы ростовых факторов – FGFs (fibroblast growth factors) [1, 6]. FGFs регулируют клеточную пролиферацию, дифференцировку и миграцию посредством сложных сигнальных путей в различных органах и тканях. Они связаны с такими процессами как эмбриогенез, ангиогенез, злокачественная трансформация. Показано, что мутации либо изменения в экспрессии этих белков приводят к аномалиям в лёгких. Так, таргетная делеция FGF10 у мышей вызывала агенезию лёгкого с формированием рудиментарного трахеобронхиального дивертикула, такая же мутация в FGF9 приводила к гипоплазии лёгкого [1]. Известно также, что ген FGF10 ответственен за развитие синдрома LADD (lacrimo-auriculo-dento-digital), а FGF9 – синдрома MS (multiple synostoses) типа III у людей [11]. Увеличенная экспрессия FGF18 в респираторных эпителиальных клетках вызывала нарушения в ветвлении респираторного дерева в проксимальных отделах и аномалии трахеобронхиальных хрящей. Аномалии хрящей выявлены и при синдроме TCSS (tracheal–cartilaginous sleeve syndrome), а также при синдромах Крузона (Crouzon), Апера (Apert), Пфайффера (Pfeiffer) и Карпентера (Carpenter) [1]. В настоящее время известно, что за развитие синдромов Крузона и Апера ответственны гены рецептора FGFR2, а за отдельные формы синдрома Пфайффера – FGFR2 либо FGFR1 [11]. У человека идентифицировано четыре типа рецепторов для белков FGF. С мутациями в гене FGFR3 связаны скелетные дисплазии, такие как ахондроплазия, гипохондроплазия, танатофорная дисплазия и др. [11]. Для последнего заболевания характерна дыхательная недостаточность, от которой новорожденные чаще всего и погибают.

Дефекты в ядерных белках и факторах РНК-биогенеза

Хроническая обструктивная болезнь лёгких и легочной фиброз представляют собой, по мнению ряда исследователей, фенотип преждевременного старения. Недавно опубликованы данные, указывающие на то, что

причиной развития данной патологии могут быть мутации гена, кодирующего ядерный фактор NAF1 (nuclear assembly factor 1), который необходим для биогенеза бокс H/ACA-РНК. Показано, что мутантный NAF1 теряет консервативный карбокситерминальный участок, необходимый для его ядерной локализации. Мутация ассоциировалась с короткими теломерами, низким уровнем теломеразной РНК и наличием внелегочной манифестации, включая миелодиспластический синдром и болезнь печени. Для понимания механизмов патогенеза заболевания были получены мыши с генотипом *Naf1^{+/-}* и было показано, что уровень теломеразной РНК у них снижен на половину. По мнению авторов работы, результаты исследования указывают на то, что болезнь у носителей такой мутации обусловлена изменениями в длине теломер [12].

Предполагается, что укорочение теломер может способствовать дисфункции стволовых клеток [13–15]. Теломераза состоит из белковой каталитической субъединицы, теломеразной ревертранскриптазы (TERT) и теломеразной РНК (TR), которая относится к семейству малых ядрышковых РНК, содержащих H/ACA бокс. Энзиматическая активность теломеразы у человека имеет место в раннем пренатальном периоде, в то время как в тканях взрослых людей она низкая, либо не определяется вовсе. Активация теломеразы происходит в большинстве раковых и трансформированных клеточных линий, а её ингибция в этих клетках ведет к их старению и гибели [13]. В раковых клетках человека hTR (TR человека) и hTERT (TERT человека) доставляются к теломерам в s-фазе клеточного цикла, в то время как в других его фазах hTR локализуется в ядерных кольцевых телах – телах Кахаля (Cajal bodies), а hTERT – в так называемых «TERT foci». Тела Кахаля являются, по-видимому, местом сборки и созревания теломеразы. Непосредственно перед локализацией hTR и hTERT в теломерах оба эти компонента обнаруживаются в структурах, тесно связанных с телами Кахаля [16]. Предполагается, что кроме контроля длины теломер, теломераза имеет и другие механизмы воздействия на стволовые клетки, например, свободный теломеразный белок может стимулировать их активность [17].

Вероятно, SMN (survival motor neuron) может также иметь отношение к регуляции активности стволовых/прогениторных клеток. Так, показано, что кроме своей ключевой функции, биогенеза малых ядерных рибонуклеопротеинов (мяРНП), он имеет отношение к созреванию ядрышковых РНК, и в частности теломеразного комплекса. Мутантный SMN-белок, который утратил первые 27 аминокислот (SMNΔN27), перераспределяет нормальную субклеточную локализацию hTERT и уменьшает эффективность реконструкции теломеразы *in vitro* в лизате ретикулоцитов кролика [13]. Мутации гена SMN1 ответственны за развитие спинальной мышечной атрофии. Легочные дисфункции при этом заболевании являются основной причиной инвалидности и смертности пациентов.

Роль SHH (Sonic Hedgehog) в развитии пороков лёгкого

Члены семейства Hedgehog являются внутриклеточными сигнальными белками, известными как ключевые медиаторы многих фундаментальных процессов в эмбриональном развитии, таких как рост, пространственная структура и морфогенез. Эти белки действуют как мор-

фогены, определяющие судьбу клеток внутри области их действия, как митогены, регулирующие клеточную пролиферацию, либо как факторы индукции, контролируемые форму развивающихся органов. Впервые они были открыты в начале 80-тых годов прошлого столетия у дрозофилы, а затем показано, что имеется, по крайней мере, три гена для этих белков у позвоночных – Dhh (desert hedgehog), Ihh (indian hedgehog), и Shh (sonic hedgehog) [18]. Трансдукция SHH-сигнала имеет место посредством аутопротеолитического расщепления SHH до биологически активного фрагмента SHH-N (N-terminal), который присоединяется к рецептору PTCH1 (patched-1), что в свою очередь деблокирует ингибцию белков SMO (smoothed). Этот процесс приводит к трансдукции сигнала к белкам GLI (GLI1, GLI2, GLI3), которые затем переносятся в ядра и присоединяются к соответствующим SHH-регуляторным элементам [19].

В настоящее время установлено, что SHH играет важную роль в морфогенезе ветвления бронхиального дерева, в структурировании мезенхимы, необходимой для формирования хрящевых колец трахеи и бронхов, а также в дифференцировке периферической мезенхимы, необходимой для формирования мышц сосудов и бронхов. Дефекты в сигналинге SHH имеют отношение к развитию следующих врожденных пороков лёгкого: гипоплазия, трахеопищеводные свищи, атрезия трахеи. Так как SHH играет важную роль в развитии многих других органов и структур, не удивительно, что эти пороки лёгких встречаются при некоторых синдромах, таких как VACTERL, синдромы Смита–Лемли–Опитца (Smith-Lemli-Optiz) и Паллистера–Холла (Pallister-Hall). Синдромы Смита–Лемли–Опитца и Паллистера–Холла сопровождаются мутациями в генах DHCR7 (D-7-dehydrocholesterol reductase) и GLI3 соответственно. Дефекты в этих генах ведут, по мнению ряда авторов, к нарушениям в SHH-сигналинге [1, 19].

Белки цилиарного биогенеза

Цилии (реснички, жгутики) – органеллы, присутствующие на поверхности большинства клеток млекопитающих и представляющие собой тонкий цилиндрический вырост цитоплазмы, внутри которого расположена аксонема – сложная структура, состоящая в основном из микротрубочек. Нижняя проксимальная часть реснички, базальное тело, погружена в цитоплазму. Сборка, поддержание и демонтаж этой структуры зависят от внутрифлагеллярного транспорта (IFT – intraflagellar transport). В цилиях имеется около 600 белков, которые могут быть собраны в комплексы, либо функционируют самостоятельно. Нормальное функционирование цилий необходимо для клеточной подвижности, для движения жидкостей внутри них, для формирования лево-правой асимметрии, для химио-, механо- и фоточувствительности, а также для репродукции. Контролируя процесс IFT, клетки могут модулировать ответ на экстраклеточные морфогенетические сигналы и определять свою клеточную архитектуру. Так, например, IFT необходим для SHH-сигналинга. Аномалии цилиарных белков приводят к развитию ряда заболеваний, названных цилиопатиями, к ним относятся поликистозные заболевания печени и почек, гидроцефалия, экзенцефалия, некоторые формы дегенерации сетчатки, асфиксическая дисплазия грудной клетки, синдромы Меккеля, Барде-Бидля, Альстрема, коротких рёбер-полидактилии типа III. Не исключением стали и такие по-

роки лёгких как бронхоэктазия и гетеротаксия. Так, мутации в генах DNAI1 и DNAI5, кодирующих наружные части белков-диенинов, обнаружены у пациентов с диагнозом PCD (первичная цилиарная дискинезия), для которой характерны бронхоэктазы, синуситы и мужское бесплодие [20]. Мутации в генах DNAI1, DNAI5, DNAI11 обнаружены у пациентов с синдромом Картагенера, сопровождающегося неполным либо полным обратным расположением органов, бронхитами и бронхоэктазами [21].

Wnt-сигналинг

Белки Wnt (wingless-related MMTV integration) являются секретлируемыми морфогенами, которые необходимы для таких процессов развития как детерминация, пролиферация прогениторных клеток, контроль асимметричного клеточного деления. Существует, по крайней мере, три различных Wnt-сигналинга: канонический, PCP (planar cell polarity) и Wnt/Ca²⁺. При каноническом пути присоединение Wnt-лигандов к их рецепторам приводит

к стабилизации цитоплазматических beta-катенинов за счёт ингибции комплекса их деградации. Затем свободные beta-катенины входят в ядра и через взаимодействие с транскрипционными факторами TCF (T-cell factor) и со-факторами активируют генную экспрессию Wnt-регулируемых генов. Около 20 генов, кодирующих Wnt-белки, идентифицировано у человека и около 10, кодирующих их рецепторы. Несколько Wnt-лигандов, рецепторов и компонентов Wnt-пути, таких как beta-катенины, были идентифицированы в развивающемся лёгком. Повреждение канонического пути таргетной делецией катенина β 1 вызывало нарушение ветвления и проксимально-дистальной спецификации в развивающемся лёгком. Мутации в Wnt7b приводили к васкулярному дефекту и редукции мезенхимы, а мутации в Wnt5a – к усиленному ветвлению и дефекту трахеи [6].

В таблице приведены некоторые из известных генов, изменения в которых приводят к аномалиям развития респираторной системы. Более подробно с этой информацией

Таблица. Гены, мутации в которых ведут к аномалиям респираторной системы

| | Гены | Аномалии | Синдромы | Ссылки | |
|------------------------|-------------------------|---|--|---------------------------------|------|
| SHH-сигналинг | SHH/Gli | Аномалии трахеи, трахеопищеводный свищ | VACTERL | 1, 19 | |
| | DHCR7 GLI3 | Гипоплазия лёгких Аномалии трахеи, трахеопищеводный свищ | Смита–Лемли–Опитца Паллистера–Холла | 1,19 1, 19 | |
| FGF-сигналинг | FGFRs | Аномалии хрящей трахеи, гиперплазия лёгких | Крузона, Апера, Пфайффера, Карпенстера | 1, 11 | |
| | FGF18 | Недостаточная альвеолизация | | 6 | |
| | FGF9 | Нарушенное ветвление | | 6 | |
| | FGF10 | Агенезия лёгкого | | 6 | |
| | FGF8 | Правосторонний изомеризм | | 6 | |
| TGF β -сигналинг | TGFBR, TGF β | Эмфизема, интерстициальный фиброз | Марфана, синдром альвеолярной гипоплазии, эмфиземы и интерстициального фиброза | 2, 3 | |
| Wnt-сигналинг | Wnt7b | Васкулярный дефект, редукция мезенхимы | | 6 | |
| | Wnt5a | Дефект трахеи, усиление ветвления | | 6 | |
| Факторы транскрипции | RAR α / β | Агенезия лёгкого, гипоплазия Трахеопищеводный свищ | Легочной гипоплазии/дисплазии | 1 | |
| | TTF-1 | Бронхолегочная секвестрация | | 1 | |
| | Hox-b5, | Нарушения право-левого разделения на доли | | 1 | |
| | Lftly-1/Gdf-1 Nodal | Отсутствие ресничек, situs inversus | | Нарушения право-левой симметрии | 1 |
| | Foxj1 | Гиперпролиферация клеток типа II | | | 1, 6 |
| | CEBPA | Нарушение ветвления, уменьшение количества гладких мышц | | | 6 |
| | Foxa1/ Foxa2 | Нарушение ветвления | | | 6 |
| Ядерные факторы | NAF1 | Эмфизема, легочной фиброз | | 12 | |
| Белки цилий | DNAI1, DNAI5, DNAI11 | Бронхоэктазия, бронхиты, гетеротаксии | PCD, Картагенера | 20, 21 | |
| | DYNC2H1и IFT80 | Респираторная недостаточность | КРП III, асфиксической дисплазии грудной клетки | 22 | |
| | TRIP11 | Нарушение в формировании альвеол | Ахондрогенеза типа 1А | 23, 24 | |
| Компоненты сурфактанта | SFTPВ | РДС | Наследственной недостаточности SP-B | 1, 8 | |
| | SFTPС | РДС/легочной фиброз | Мутаций SP-C | 1 | |
| | ABCA3 | РДС/легочной фиброз | ABCA3-транспартера | 1 | |

можно ознакомиться в обзорной работе W. V. Cardoso и J. Lü [6].

Таким образом, проведенный анализ доступной литературы показал, что в настоящее время имеются данные, указывающие на то, что в морфогенезе лёгкого задействованы белки таких сигнальных путей как TTF1, FGF, TGF β , SHH, Wnt. Генные мутации или изменения в экспрессии этих белков приводят к аномалиям развития лёгкого. Однако, несмотря на значительный прогресс в идентификации молекул, имеющих отношение к морфогенезу данного органа, вопросы о том, каким образом регулируется их экспрессия и как они взаимодействуют между собой, приводя к образованию из энтодермы и мезодермы более чем 40 клеточных типов, образующих органы дыхания, предстоит ещё выяснить. Остаются также не понятыми молекулярные и генетические причины большинства пороков развития лёгкого.

Литература

- Whitsett, J. A., Wert S. E., Trapnell B. C. Genetic disorders influencing lung formation and function at birth // *Hum. Mol. Genet.* – 2004. – Vol. 13, Review Issue 2, – P. R207–R215.
- Neptune, E. R., Frischmeyer P. A., Arking D. E. et al. Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome // *Nat. Genet.* – 2003. – Vol. 33, № 3. – P. 407–411.
- Kaartinen, V., Warburton D. Fibrillin controls TGF- β activation // *Nat. Genet.* – 2003. – Vol. 33. – P. 331–332.
- Superti-Furga, A., Bonafe L., Rimoin D. L. Molecular-pathogenetic classification of genetic disorders of the skeleton // *Am. J. Med. Genet.* – 2001. – Vol. 106. – P. 282–293.
- Martis, P. C. Whitsett J. A. Xu Y. et al. C/EBP α is required for lung maturation at birth // *Development.* – 2006. – Vol. 133. – P. 1155–1164.
- Cardoso, W. V., Lü J. Regulation of early lung morphogenesis: questions, facts and controversies // *Development.* – 2006. – Vol. 133. – P. 1611–1624.
- Laresgoiti, U., Nikolić M. Z., Rao C. et al. Lung epithelial tip progenitors integrate glucocorticoid- and STAT3-mediated signals to control progeny fate // *Development.* – 2016. – Vol. 143. – P. 3686–3699.
- Недзвведь, М. К. с соавт. Перинатальная патология человека. – Минск: Высш. шк., 2012. – 575 с.
- Habashi, J. P., Judge D. P., Holm T. M. et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in mouse model of Marfan syndrome // *Science.* – 2006. – Vol. 312. – P. 117–121.
- Holm, T. M., Habashi J. P., Doyle J. J. et al. Noncanonical TGF β signaling contributes to aortic aneurysm progression in Marfan syndrome mice // *Science.* – 2011. – Vol. 332. – P. 358–361.
- Warman, M., Cormier-Daire V., Hall C. et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision // *Am. J. Med. Genet. Part A.* – 2011. – Vol. 155. – P. 943–968.
- Stanley, S. E., Gable D. L., Wagner C. L. et al. Loss-of-function mutations in the RNA biogenesis factor NAF1 predispose to pulmonary fibrosis-emphysema // *Science Transl. Med.* – 2016. – Vol. 8, Article № 351 ra107 (Abstract).
- Bachand, F., Boisvert F. M., Cote J. et al. The product of the survival of motor neuron (SMN) gene is a human telomerase-associated protein // *Mol. Biol. Cell.* – 2002. – Vol. 13. – P. 3192–3202.
- Flores, I., Canela A., Vera E. et al. The longest telomeres: a signature of adult stem cell compartments // *Gen. Dev.* – 2008. – Vol. 22. – P. 654–667.
- Hoffmeyer, K., Raggioli A., Rudloff S. et al. Wnt/ β -catenin signaling regulates telomerase in stem cells and cancer cells // *Science.* – 2012. – Vol. 336, № 6088. – P. 1549–1554 (Abstract).
- Tomlinson, R. L. Abreu E. B. Ziegler T. et al. Telomerase reverse transcriptase is required for the localization of telomerase RNA to Cajal bodies and telomeres in human cancer cells // *Mol. Biol. Cell.* – 2008. – Vol. 19. – P. 3793–3800.
- Beckman, M. The secret lives of telomerase // *SAGE Crossroads.* – News & Views – News Archive. October 03. – 2005.
- Ingham, P. W., McMahon A. P. Hedgehog signaling in animal development: paradigms and principles // *Genes Dev.* – 2001. – Vol. 15. – P. 3059–3087.
- Miller, L. A. D., Wert S. E., Clark J. C. et al. Role of sonic hedgehog in patterning of tracheal-bronchial cartilage and the peripheral lung // *Dev. Dynamics.* – 2004. – Vol. 231. – P. 57–71.
- Brueckner, M. Heterotaxia, congenital heart disease, and primary ciliary dyskinesia // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115. – P. 2793–2795.
- Козлова, С. И., Демикова Н. С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование // ТНИ КМК, Авторская Академия. – М., 2007. – 447 с.
- Dagoneau, N., Goulet M., Genevieve D. et al. DYNC2H1 mutations cause asphyxiating thoracic dystrophy and short rib-polydactyly syndrome, type III // *Am. J. Hum. Genet.* – 2009. – Vol. 84. – P. 706–711.
- Smits, P., Bolton A. D., Funari V. et al. Lethal skeletal dysplasia in mice and humans lacking the golgin GMAP-210 // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 206–216.
- Freeze, H. H. Achondrogenesis type 1A – from mouse to human // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 266–267.