

## АССОЦИАЦИЯ АНОМАЛИЙ РАЗВИТИЯ ВНЕШНЕГО УХА С НАРУШЕНИЯМИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Сесорова И.С.<sup>1</sup>, Карасева Е.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации», Иваново, e-mail: irina-S3@yandex.ru

В обзоре проанализирована связь между аномалиями развития наружного уха и органами выделительной системы. В статье было рассмотрено влияние гена SALL1 (ранее – HSAL1), отвечающего за развитие наружного, среднего и внутреннего уха в период с пятой по восьмую неделю эмбрионального развития, уроректальной перегородки и метанефрической мезенхимы, на формирование ушной раковины и почки. Проанализирована возможная связь между данным геном и нарушением в строении кисти и полноценным функционированием пищеварительной системы (синдром Таунса-Брокса). Отмечены заболевания, имеющие схожую с синдромом Таунса-Брокса симптоматику, однако имеющие отличную от него этиологию. Изучение гена SALL1 представляет исключительный интерес для медицины. Нарушения в реализации этого гена приводят к значительным изменениям в работе нескольких систем и проявляются как внешними признаками, так и нарушениями развития внутренних органов. Аномалии развития ушной раковины, связанные с SALL1, могут быть зафиксированы у детей сразу после рождения и являться ранним показателем риска нарушений функционирования выделительной системы, что важно для ранней постановки диагноза и разработки стратегии лечения и увеличения возможности полной или частичной реабилитации.

Ключевые слова: SALL1, синдром Таунса-Брокса, бранхио-ото-ренальный синдром, бранхио-ото дисплазия, аномалии ушной раковины, аномалии выделительной системы, диабетическая фетопатия.

## THE ASSOCIATION OF EXTERNAL EAR ANOMALIES WITH DEVELOPMENTAL DISORDERS OF THE EXCRETORY SYSTEM

Sesorova I.S.<sup>1</sup>, Karaseva E.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ivanovo State Medical Academy" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ivanovo, e-mail: irina-S3@yandex.ru

The purpose of this review is to analyze the link between the developmental disorders of the external ear and anomalies in the functioning of the excretory system. In this article, we examined the influence of the SALL1 (HSAL1), gene on the formation of the auricle and kidney, analyzed the possible connection between said gene and the structural disorders of the hand as well as proper functioning of the digestive system (Townes-Brocks syndrome). Moreover, we noted the diseases that have symptoms similar to those of the Townes-Brocks syndrome, but are of different etiology. The research of the SALL1 gene is of exceptional interest for medicine. Disordered implementation of this gene leads to significant changes in the operation of several systems and manifests itself both externally and internally. Anomalies in the development of the auricle associated with SALL1 can be found in children immediately after birth and be an early indicator of the risk of disorders in the functioning of the excretory system.

Keywords: SALL1, Townes-Brocks syndrome, branchio-oto-renal syndrome, branchio-oto dysplasia, external ear anomalies, excretory system anomalies, diabetic embryopathy.

Изучение механизмов формирования сочетанных дефектов развития человека в эмбриогенезе имеет важное клиническое значение, т.к. помогает выявить прогностические признаки развития тех или иных аномалий. Достижения генетики и молекулярной биологии подтвердили существование тесной связи между аномалиями развития ушной раковины и структурными нарушениями почек. Часть из них ассоциированы с синдромом Таунса-Брокса, бранхио-ото-ренальным синдромом, бранхио-ото дисплазией. В последние годы в популяции

человека отмечается резкое увеличение частоты встречаемости аномалий ушной раковины [1]. По нашим данным, в ходе онлайн-тестирования 10 684 человек изменения в строении ушной раковины, которые можно идентифицировать как малые аномалии развития (без нарушения слуховой функции), отмечают у себя около 21% респондентов (2 215 человек). Среди них отмечаются «кошачье ухо», ухо Вильдермута и другие. Между тем остается открытым вопрос, какие именно внешние пороки развития уха предполагают большой риск, в том числе почечных аномалий.

Целью нашего обзора стал анализ данных о роли гена *SALL1* и его возможных мутаций на развитие наружного уха и внутренних органов, а также о его связи с синдромом Таунса-Брокса, брахио-ото-ренальным синдромом и некоторыми другими наследственными патологиями.

**Ген *SALL1*.** В настоящее время известно, что сочетанные аномалии наружного уха, органов выделительной системы и свободной верхней конечности может вызвать мутация в гене *SALL1*. *SALL1* (ранее – *HSAL1*) является человеческим гомологом гена *spalt (sal)*, найденного у *Drosophila* [2]. Он отвечает за кодирование одноименного белка, относящегося к репрессорам так называемых цинковых пальцев (*zinc-fingers*) – сочетания аминокислот в комплексе с ионами цинка [2]. Ген задействован в процессах транскрипции и альтернативного сплайсинга.

Ген *SALL1* расположен на длинном плече хромосомы 16, в суб-бэнде 1 бэнда 2 области 1 (Chr 16q12.1). Он отвечает за поздние этапы развития наружного, среднего и внутреннего уха в период с пятой по восьмую неделю эмбрионального развития, а также за дифференциацию слухового пузырька [3]. Более того, данный ген способствует разрастанию метанефрической мезенхимы и формированию уроректальной перегородки. Выявлена также связь между белком, кодируемым геном *SALL1*, и развитием свободной верхней конечности, в частности пальцев кисти. Нарушения в реализации *SALL1* приводят к развитию аномалий внешнего уха и потере слуха, а со стороны выделительной системы – к почечной дисплазии или агенезии почки/почек. В некоторых случаях нарушение приводит к возникновению подковообразной почки, образованию множественных цист [3].

Зафиксированы случаи образования врожденного клапана задней уретры, возникновения пузырно-мочеточникового рефлюкса и почечной недостаточности. Инактивация гена приводит к недоразвитию метанефрического дивертикула и невозможности формирования мочеточника и почечной лоханки [3]. Ген *SALL1* имеет значение и для правильного развития большого пальца в период между седьмой и восьмой неделей эмбрионального развития. В редких случаях мутация гена *SALL-1* приводит к формированию

трифалангового большого пальца. Гетерозиготная мутация гена SALL-1 приводит к развитию синдрома Таунса-Брокса.

**Связь гена SALL1 с синдромом Таунса-Брокса.** Синдром Таунса-Брокса был впервые описан в 1972 году как редкое аутосомно-доминантное заболевание. Частота возникновения данного синдрома составляет 1 на 250 000 больных [4]. В период до 2021 года было детально изучено около 150 случаев возникновения синдрома Таунса-Брокса [4-6] с различными фенотипическими проявлениями, при этом наиболее распространёнными из них является триада малформаций: малформация ушной раковины и почки, аноректальная малформация, а также малформация кисти [7]. В 59 случаях у больных наблюдалась почечная недостаточность [5; 8; 9], при этом у 8 из них заболевание достигло терминальной стадии [5; 6; 10].

Главными критериями для постановки диагноза являются: аноректальная малформация (возникает в 47% случаев, проявляется в атрезии ануса, переднем смещении ануса, стенозе заднего прохода), малформация кисти (возникает в 45% случаев, проявляется в преаксиальной полидактилии, наличии трифалангового большого пальца, раздвоенного большого пальца, синдактилии), малформация ушной раковины с ухудшением слуха (встречается в 71% случаев) и малформация почки [3].

Малформация ушной раковины проявляется в микротии, реже в анотии. Часто наблюдается сильно загнутый (*overfolded superior helix*) завиток ушной раковины и уменьшенный противозавиток, наличие преаурикулярных фистул. У большинства пациентов с синдромом Таунса-Брокса имеется прогрессирующая нейросенсорная тугоухость, в некоторых случаях приводящая к полной потере слуха. Отмечалась гипоплазия молоточка и аномалии в развитии овального окна [3].

Малформация почки выражается в унилатеральной или билатеральной гипоплазии или дисплазии почки, возникновении подковообразной почки, множественных цист, пузырно-мочеточникового рефлюкса и почечной недостаточности. Реже наблюдается косолапость, перекрещивающаяся деформация пальцев стопы, плоскостопие и синдактилия. Ещё более редкими являются случаи нарушения зрительной функции и врождённые пороки сердца [3].

Чаще всего при синдроме Таунса-Брокса сохраняется нормальное умственное развитие, однако были зафиксированы случаи послеродовой задержки развития и лёгкой умственной отсталости [4].

Синдром Таунса-Брокса вызван дефектом в гене SALL1, который кодирует одноимённый белок. Не существует однозначного объяснения тому, как именно мутация данного гена приводит к возникновению симптомов заболевания. Однако предполагается, что мутация вызывает синтез укороченной полипептидной цепи, что приводит к изменению в

строении белка SALL1 и нарушениям в функционировании клеток [11]. Неправильно функционирующий белок предположительно встраивается среди нормальных копий белка SALL1. Такое вмешательство нарушает регуляторную деятельность неизменённых копий. Отмечено, что аномальный SALL1 может взаимодействовать и с другими белками, аналогично нарушая их активность. В частности, исследования показывают, что аномально короткий белок SALL1 влияет на белки, контролирующие формирование ресничек [12], необходимых клеткам различных тканей. В результате наблюдается нарушение в развитии сразу нескольких видов тканей, что и приводит к фенотипическому проявлению синдрома Таунса-Брокса.

Показано, что более редкие мутации полностью останавливают продукцию SALL1-белка. Поскольку белок является репрессором [13; 14], он способен взаимодействовать с другими протеинами, изменяя силу спирализации хроматина. Этот процесс называется хроматиновым ремоделированием и является важным этапом регуляции экспрессии генов – экспрессия снижена при высоком уровне спирализации. Сокращение количества SALL1 приводит к изменениям в уровне экспрессии и влияет на аномальное развитие пальцев, внешнего уха, анального отверстия и почек [11].

**Аномалии в развитии почки и ушной раковины, не связанные с геном SALL-1.** Несмотря на то что ген SALL-1 является ключевым для правильного формирования ушной раковины, большого пальца, выделительной системы и прочих органов, для правильной постановки диагноза на послеродовом этапе важно учитывать и другие заболевания, вызывающие похожие на синдром Таунса-Брокса аномалии.

К таким заболеваниям относится бранхио-ото-ренальный синдром. Как и синдром Таунса-Брокса, он является аутосомно-доминантным заболеванием [15; 16]. Для него также характерны нарушения в строении ушной раковины, проявляющиеся, в первую очередь, в наличии преаурикулярных отверстий (фистул) и прогрессирующей нейросенсорной тугоухости. Со стороны выделительной системы наблюдается ренальная гиперплазия, наличие цист, агенезия одной или обеих почек. Отличительной чертой бранхио-ото-ренального синдрома является частая дупликация мочеточника. При этом синдром не затрагивает развитие анального отверстия или кисти, а нарушения в строении уха в первую очередь связаны со стенозом наружного слухового прохода и недоразвитой улиткой [15].

Заболевание вызвано мутацией (чаще всего делецией) группы генов [15] – EYA1 [8q13.3], SIX1 [14q23.1], SIX5 [19q13.32].

Вариацией этого синдрома являются: бранхио-ото-уретеральный синдром [17] и бранхио-ото-дисплазия [18], при которой более выражены аномалии внешнего уха

(чашевидная ушная раковина) и, наоборот, менее выражены нарушения функционирования выделительной системы.

В обоих случаях у новорождённых с высокой частотой встречается расщелина нёба, маленькое и узкое нёбо, раздвоение язычка, ярко выраженный неправильный прикус, длинное и асимметричное лицо, паралич лицевых мышц. Эти симптомы позволяют исключить синдром Таунса-Брокса при диагностике заболевания, что важно для дальнейшего оказания медицинской помощи.

**Клинические исследования, связывающие аномалии развития почки и ушной раковины.** Практическим изучением связи развития между наличием преаурикулярных фистул и нарушением в развитии почки занимались Х.У. Huang с соавторами (2007) [19]. Ими были исследованы пациенты мужского пола, состояние которых оценивалось перед призывом в армию. Мужчины с выявленными фистулами ушной раковины были направлены на дообследованные методами чистотональной аудиометрии и ультразвукового исследования почек. Из 10 734 обследуемых (16-26 летнего возраста) 121 мужчина (1,36%) имел преаурикулярные фистулы. Из них 29 человек жаловались на наличие синусовых выделений, а у семи из них симптомы проявлялись только после 16 лет. Только 1,7% и 2,6% обследуемых имели нарушения слуха и незначительную деформацию почек, соответственно. При этом, в случае последних, аномалия представляла собой частичную или полную дубликацию чашечно-лоханочной системы. Эти нарушения симптоматически не проявлялись. Таким образом, Х.У. Huang (2007) отмечает крайне редкую встречаемость аномалий ушной раковины и почки одновременно и акцентирует внимание на сложности диагностики в случае незначительных структурных изменений, не проявляющихся внешними симптомами.

Еще в 1983 году F.C. Fraser и соавторы провели исследования, доказывающие тесную связь между описанными нарушениями [17]. Авторы проводили обследования двух семей, в которых наблюдалась тяжёлая сенсоневральная тугоухость, преаурикулярная фистула, а также дубликация мочеточников или удвоение почечной лоханки. У дальних родственников обследуемых также наблюдались перечисленные аномалии, встречаемость которых позволила определить аутосомное доминантное наследование с малой пенетрантностью и колеблющейся экспрессией.

Пробанд в первой семье – четырёхлетняя девочка – родилась в срок, весила 4 кг. При этом беременность у матери протекала без нарушений. В первые дни после рождения у девочки была обнаружена дубликация обоих мочеточников, а в три года была удалена нефункционирующая правая почка. В возрасте года у девочки было обнаружено ухудшение слуха, прогрессирующее в тяжёлую сенсоневральную тугоухость, что было подтверждено аудиограммой, зафиксировавшей отсутствие реакции на частоту 1000 Гц. При этом у нее

имелась также преаурикулярная фистула на правой ушной раковине. У её матери наблюдалось удвоение левого мочеточника и ухудшение слуха только с правой стороны. Отец имел сенсоневральную тугоухость средней тяжести. У старшего брата наблюдалась кондуктивная тугоухость, младший брат не имел аномалий.

Во второй семье пробандом также являлась девочка, родившаяся в срок в ходе нормальной беременности и весившая 3,09 кг. В возрасте 1 года у нее наблюдалось резкое ухудшение слуха и полное отсутствие реакции на громкие звуки. Обе ушные раковины девочки имели конусовидную форму, наблюдалось наличие билатерально удвоенной почечной лоханки. Родители девочки являлись троюродными братом и сестрой, мать имела увеличенную правую почку, что авторы связывают с перенесенным женщиной перитонитом и аппендэктомией. Отец имел полную дубликацию мочеточников и незначительное ухудшение слуха после 33 лет. Аналогичные симптомы имел его отец, а также сестра и её сын.

Исследователи полагают, что выявленные аномалии имеют тесную связь и представляют собой не атипичное течение бранхио-ото-ренального синдрома, а отличное от него заболевание. Наличие удвоенной почечной лоханки при нарушении в строении ушной раковины привели авторов к выводу о том, что в качестве подвида бранхио-ото-ренального синдрома необходимо выделить ещё и бранхио-ото-уретеральный синдром.

М.А. Weerd с соавторами (2008) удалось обнаружить семью, в которой синдром Таунса-Брокса был передан от отца к сыну [20]. Пробанд имел заострённую форму ушной раковины (деформация ушной раковины имени Шталя) и два преаурикулярных отверстия с левой стороны. Также наблюдались: трёхфаланговый большой палец, переднее смещение анального отверстия и гипоплазия почек. У отца пробанда была отмечена прогрессирующая сенсоневральная тугоухость, аномалии в строении кисти, трёхфаланговый палец и гипоплазия обеих почек.

Raymond Y. Wang с соавторами (2001) провели исследования, в ходе которых детально изучили, какие именно малформации наружного уха предполагают более высокий риск аномалий выделительной системы [21]. В ходе исследований ими были обнаружены 42 пациента с нарушениями строения внешнего уха. В ходе ультразвукового исследования у 12 из них были выявлены аномалии выделительной системы и диагностированы не только вышеупомянутые заболевания (синдром Таунса-Брокса, бранхио-ото-ренальный синдром), но и синдром Нагера (проявляющийся внешне в нарушении развития челюстно-лицевой системы) [22], а также диабетическая фетопатия. В случае последней функционально-структурные нарушения обнаруживались у детей, чьи матери страдали как истинным, так и гестационным сахарным диабетом [23-25]. В результате исследований авторы выявили, что дефекты развития выделительной системы во всех рассматриваемых случаях сопровождаются

такими аномалиями наружного уха, как преаурикулярные фистулы и чашеобразная ушная раковина (*cup ears*). Ассоциация ренальных нарушений с добавочными ушными раковинами не наблюдалась.

Raymond Y. Wang с соавторами (2001) отмечают, что при наличии вышеупомянутых малформаций дефекты развития других систем органов встречаются с частотой от 5% до 40% [21]. Это является поводом для обследования на наличие челюстно-лицевой асимметрии, колобомы радужки, сосудистой оболочки, век, атрезии хоан, гипоплазии нижней челюсти, бронхиальных цист или синусов, сердечных шумов, аномалий конечностей и аномалий анального отверстия. При наличии даже одного из них существует высокий риск нарушений в развитии выделительной системы. В иных случаях авторы не рекомендуют раннее проведение ультразвукового исследования почек.

Таким образом, проведённые клинические исследования, направленные на изучение пяти различных заболеваний, выявляют общие симптомы, связывающие между собой аномалии в развитии почки и ушной раковины, среди которых стабильно выделяется наличие преаурикулярных фистул.

**Заключение.** Ген SALL1 участвует в регуляции развития как наружного уха, так и ряда других органов. Доказано, что аномалии ушной раковины имеют тесную связь с возникновением структурных нарушений почек и ассоциированы с такими заболеваниями, как синдром Таунса-Брокса, бронхио-ото-ренальный синдром, бронхио-ото дисплазия. Именно поэтому пациенты с визуально различимыми нарушениями строения внешнего уха должны быть тщательно обследованы на предмет сопутствующих аномалий: лицевой асимметрии, зрительных нарушений, аномалий в строении свободной конечности, неправильного расположения анального отверстия и других. В случае наличия одного из данных симптомов необходимо проведение ультразвукового исследования для выявления возможных ренальных аномалий. Однако не все дефекты развития могут служить прогностическим признаком. Поэтому необходимы дальнейшие исследования по выявлению значимых в диагностическом плане аномалий, в том числе наружного уха, что позволит достичь правильной постановки диагноза на более ранних этапах развития ребенка, определить план лечения и увеличить возможность полной или частичной реабилитации.

## Список литературы

1. Яковенко Н.В., Сесорова И.С., Лазоренко Т.В. Эколого-социальное благополучие населения и дисплазия соединительной ткани (скрининг-диагностика методом анкетирования) // Проблемы региональной экологии. 2015. № 4. С. 30-33.
2. Kohlhase J., Wischermann A., Reichenbach H., Froster U., Engel W. Mutations in the SALL1 putative transcription factor gene cause Townes-Brocks syndrome. *Nature Genetics*, 1998. vol. 18 no. 1. P. 81–83. DOI: 10.1038/ng0198-81.
3. Izzedine H., Tankere F., Launay-Vacher V., Deray G. Ear and kidney syndromes: Molecular versus clinical approach. *Kidney International*. 2004. vol. 65 no. 2. P. 369–385. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00390.x.
4. Powell C.M., Michaelis R.C. Townes-Brocks syndrome. *J. Med. Genet.* 1999. vol. 36 no. 2. P. 89-93.
5. Faguer S., Pillet A., Chassaing N., Merhenberger M., Bernadet-Monrozies P., Guitard J., Chauveau D. Nephropathy in Townes-Brocks syndrome (SALL1 mutation): imaging and pathological findings in adulthood. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008. vol. 24 no. 4. P. 1341–1345. DOI: 10.1093/ndt/gfp014.
6. Wei H., Sun L., Li M., Chen H., Han W., Fu W., Zhong J. *Zhonghua yi xue yi chuan xue za zhi = Zhonghua yixue yichuanxue zazhi = Chinese journal of medical genetics*. 2022. vol. 39 no. 4. P. 401–404. DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20200831-00637.
7. Beaudoux O., Lebre A., Doco Fenzy M., Spodenkiewicz M., Canivet E., Colosio C., Poirsier C. Adult diagnosis of Townes–Brocks syndrome with renal failure: Two related cases and review of literature. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2021. vol. 185 no. 3. P. 937–944. DOI: 10.1002/ajmg.a.62050.
8. Lin F.-J., Lu W., Gale D., Yao Y., Zou R., Bian F., Jiang G.-R. Delayed diagnosis of Townes-Brocks syndrome with multicystic kidneys and renal failure caused by a novel SALL1 nonsense mutation: A case report. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2016. vol. 11 no. 4. P. 1249–1252. DOI: 10.3892/etm.2016.3035.
9. Eker H.K., Balasar Ö. Variable expressivity of renal involvement in a further family with Townes–Brocks syndrome. *Clinical Dysmorphology*. 2015. vol. 24 no. 1. P. 24–25. DOI: 10.1097/mcd.0000000000000054.
10. Morisada N., Sekine T., Ishimori S., Tsuda M., Adachi M., Nozu K., Iijima K. 16q12 microdeletion syndrome in two Japanese boys. *Pediatrics International*. 2014. vol. 56 no. 5. e75–e78. DOI: 10.1111/ped.12426.
11. National Library of Medicine, MedlinePlus. SALL1 gene spalt like transcription factor 1. [Электронный ресурс]. URL: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/sall1/#resources> (дата обращения: 07.07.2022).



12. Bozal-Basterra L., Martín-Ruíz I., Pirone L., Liang Y., Sigurðsson J.O., Gonzalez-Santamarta M., Barrio R. Truncated SALL1 Impedes Primary Cilia Function in Townes-Brocks Syndrome. *The American Journal of Human Genetics*, 2018. vol. 102 no. 2. P 249–265. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.12.017.
13. Miller E.M., Hopkin R., Bao L., Ware S.M. Implications for genotype-phenotype predictions in Townes-Brocks syndrome: Case report of a novel SALL1 deletion and review of the literature. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2012. vol. 158A no. 3. P. 533–540. DOI: 10.1002/ajmg.a.34426.
14. Yang G., Yin Y., Tan Z., Liu J., Deng X., Yang Y. Whole-exome sequencing identified a novel heterozygous mutation of SALL1 and a new homozygous mutation of PTPRQ in a Chinese family with Townes-Brocks syndrome and hearing loss. *BMC Medical Genomics*. 2021. vol. 14 no. 1. P. 1-7. DOI: 10.1186/s12920-021-00871-9.
15. Feng H., Xu H., Chen B., Sun S., Zhai R., Zeng B., Tang W., Lu W. Genetic and Phenotypic Variability in Chinese Patients With Branchio-Oto-Renal or Branchio-Oto Syndrome. *Frontiers in genetics*. 2021. vol. 12. 765433. DOI: 10.3389/fgene.2021.765433.
16. Lindau T., Cardoso A., Rossi N., Giacheti C. Anatomical Changes and Audiological Profile in Branchio-oto-renal Syndrome: A Literature Review. *International Archives of Otorhinolaryngology*. 2013. vol. 18 no. 1. P. 68–76. DOI: 10.1055/s-0033-1358659.
17. Fraser F.C., Aymé S., Halal F., Sproule J. Autosomal dominant duplication of the renal collecting system, hearing loss, and external ear anomalies: a new syndrome? *Am J. Med. Genet*. 1983. vol. 14. no. 3. P. 473-478. DOI: 10.1002/ajmg.1320140311.
18. Safaya A., Sha, S., Doshi B. Unilateral Branchial Sinus with Unilateral Renal Agenesis: A Variant of BOR Syndrome? A Case Report. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2012. vol. 66 no. S1. P. 356–358. DOI: 10.1007/s12070-011-0441-1.
19. Huang X.Y., Tay G.S., Wansaicheong G.K., Low W., Preauricular Sinus: Clinical Course and Associations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007. vol. 133 no. 1. P. 65–68. DOI: 10.1001/archotol.133.1.65.
20. Weerd M.A., Willems P.J., Mandema H.M., Kate L.P. A new family with the Townes-Brocks syndrome. *Clinical Genetics*. 2008. vol. 34 no. 3. P. 195–200. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1988.tb02862.x.
21. Wang R.Y., Earl D.L., Ruder R.O., Graham Jr. J.M. Syndromic Ear Anomalies and Renal Ultrasounds. *Pediatrics*. 2001. vol. 108 no. 2. P. e32–e32. DOI: 10.1542/peds.108.2.e32.
22. Lansinger Y., Rayan G. Nager Syndrome. *The Journal of Hand Surgery*. 2015. vol. 40 no. 4. P. 851–854. DOI: 10.1016/j.jhsa.2014.10.064.

23. Rawal S., Olsen S. F., Grunnet L.G., Ma R.C., Hinkle S.N., Granström C., Zhang C. Gestational Diabetes Mellitus and Renal Function: A Prospective Study With 9- to 16-Year Follow-up After Pregnancy. *Diabetes Care*. 2018. vol. 41 no. 7. P. 1378–1384. DOI: 10.2337/dc17-2629.
24. Mohammed O.J., Latif M.L., Pratten M.K. Diabetes-induced effects on cardiomyocytes in chick embryonic heart micromass and mouse embryonic D3 differentiated stem cells. *Reproductive Toxicology*. 2017. vol. 69. P. 242–253. DOI: 10.1016/j.reprotox.2017.03.006.
25. Ornoy A., Reece E.A., Pavlinkova G., Kappen C., Miller R.K. Effect of maternal diabetes on the embryo, fetus, and children: Congenital anomalies, genetic and epigenetic changes and developmental outcomes. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*. 2015. vol. 105. no. 1. P. 53–72. DOI: 10.1002/bdrc.21090.