

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2024.02.14-26>

## Гетеротаксический синдром: генетические факторы (обзор литературы)

Феденев С.Н.<sup>1</sup>, Кудрявцева Е.В.<sup>1,2,3</sup>, Ковалев В.В.<sup>1</sup>, Мостова Н.В.<sup>3</sup>, Стрюкова К.В.<sup>1</sup>

1 – ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России

620028, г. Екатеринбург, Россия, ул. Репина, д. 3

2 – ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка»

620067, г. Екатеринбург, Россия, ул. Флотская, д. 52

3 – ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий»

620026, г. Екатеринбург, Россия, ул. Карла Маркса, д. 22а

Синдром гетеротаксии, как правило, сопровождается врожденными пороками сердца, которые преимущественно определяют тяжесть состояния пациента и высокую летальность, достигающую до 80% на первом году жизни. В ряде случаев гетеротаксия обусловлена хромосомной и генной патологией, которая активно изучается последние десятилетия. По данным литературы, встречаемость патогенных вариаций числа копий (pCNVs) при этой аномалии оценивается в 15-20%, а моногенных вариантов – 10-20%. Целью данного исследования является анализ работ последних 10 лет, где представлены результаты генетических исследований пациентов с нарушениями латеральности, и суммирование найденных находок для выявления наиболее перспективных методов диагностики. Был проведен электронный поиск по базам данных PubMed и E-library работ, где применялись кариотипирование, определение CNV и секвенирование экзона. Суммарно из 1357 пациентов с гетеротаксией, обследованных различными методами в обзоре работ, предполагаемая генетическая причина определена у 278 человек, что составило 20,5%. Кариотипирование 56 пациентов не выявило случаев анеуплоидии. Поиск pCNV проводился у 154 человек, преимущественно методом хромосомного микроматричного анализа (ХМА), что привело к выявлению анеуплоидий у 4,5% обследованных и микроструктурных патологических перестроек у 6,5%. Секвенирование экзона применялось у 1147 пациентов с гетеротаксией, и в 22,8% случаев были определены патогенные или вероятно патогенные генетические варианты. Более предпочтительным методом диагностики является ХМА, в связи с более тяжелой клиникой гетеротаксического синдрома, сочетающегося с микроструктурными хромосомными повреждениями, и возможностью его применения на пренатальном этапе. Секвенирование экзона рекомендовано в качестве второго этапа для заключения о риске повторения гетеротаксии при дальнейшем деторождении.

**Ключевые слова:** гетеротаксия, изомерия, врожденный порок сердца, кариотип, ХМА, хромосомный микроматричный анализ, секвенирование экзона.

**Для цитирования:** Феденев С.Н., Кудрявцева Е.В., Ковалев В.В., Мостова Н.В., Стрюкова К.В. Гетеротаксический синдром: генетические факторы (обзор литературы). *Медицинская генетика* 2024; 23(2): 14-26.

**Автор для корреспонденции:** Феденев С.Н.; e-mail: s.n.fedenev@yandex.ru

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

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

**Поступила:** 20.01.2024

## Heterotaxy syndrome: genetic factors (review)

Fedenev S.N.<sup>1</sup>, Kudryavtseva E.V.<sup>1,2,3</sup>, Kovalev V.V.<sup>1</sup>, Mostova N.V.<sup>3</sup>, Styukova K.V.<sup>1</sup>

1 – Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

3, Repina st., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation

2 – Clinical and Diagnostic Center Maternal and Child Health Protection

52, Flotskaya st., Yekaterinburg, 620067, Russian Federation

3 – Institute of Medical Cell Technologies

22A, Karla Marksa st., Yekaterinburg, 620026, Russian Federation

Heterotaxy syndrome is usually accompanied by congenital heart defects, which predominantly determine the severity of the patient's condition and the high mortality rate, reaching up to 80% in the first year of life. In some cases, heterotaxy is caused by chromosomal and genetic abnormalities, which have been actively studied in recent decades. According to literature data, the prevalence of pathogenic copy number variations (pCNVs) in this anomaly is estimated at 15-20%, while monogenic variants account for 10-20%. The aim of this study is to analyze the work of the past 10 years, which includes the results of genetic studies on patients with laterality disorders, and to summarize the findings to identify the most promising diagnostic methods. An electronic search was conducted using the PubMed

and E-library databases, where techniques such as karyotyping, CNV determination, and exon sequencing were applied. In total, out of 1357 patients with heterotaxy who were examined by various methods in the reviewed studies, a suspected genetic cause was identified in 278 individuals, accounting for 20.5%. Karyotyping among 56 patients did not reveal any cases of aneuploidy. The search for pCNVs was conducted on 154 individuals, predominantly using array comparative genomic hybridization (aCGH), which resulted in the detection of aneuploidies in 4.5% of the subjects and pathogenic microstructural chromosomal rearrangements in 6.5%. Exome sequencing was performed on 1147 patients with heterotaxy, and pathogenic or likely pathogenic genetic variants were identified in 22.8% of cases. aCGH is considered a preferred diagnostic method due to the more severe clinical presentation of heterotaxy syndrome, which is often associated with microstructural chromosomal abnormalities, and its potential application in the prenatal stage. Exome sequencing is recommended as a second step for assessing the risk of heterotaxy recurrence in future pregnancies

**Keywords:** heterotaxy, isomerism, CHD, karyotype, CMA, chromosomal microarray analysis, sequencing.

**For citation:** Fedenev S.N., Kudryavtseva E.V., Kovalev V.V., Mostova N.V., Styukova K.V. Heterotaxy syndrome: genetic factors (review). *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2024; 23(2): 14-26. (In Russian).

**Corresponding author:** Fedenev S.N.; **e-mail:** s.n.fedenev@yandex.ru

**Funding.** The study was performed without external funding.

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

**Accepted:** 20.01.2024

## Введение

Синдром гетеротаксии или *situs ambiguous* — это врожденное заболевание, характеризующееся торакоабдоминальными аномалиями вследствие нарушения латерализации внутренних органов, что проявляется их дублированием на одной стороне и отсутствием на другой. Частота встречаемости гетеротаксии в популяции по сегодняшним данным некоторых авторов варьирует от 1:5000 до 1:10000 живорожденных детей или 1% от общего числа врожденных пороков сердца (ВПС) [1-4]. В других работах приводится распространенность от 1:6000 до 1:20000 [5]. Гетеротаксический синдром демонстрирует широкую вариабельность в нарушении строения органов, количестве пораженных элементов и, соответственно, в клинической картине, что может затруднять постановку диагноза [1, 6].

В основном, гетеротаксию подразделяют на 2 типа, ориентируясь на строение ушек предсердий: левопредсердную изомерию, связанную с удвоением органов и их частей, располагающихся слева, и правопредсердную изомерию (синдром Ивемарка), которая характеризуется удвоением структур правой половины тела [1, 5-7]. Возможно разделение вариантов гетеротаксии, ориентируясь на селезенку, на аспленический синдром (правая изомерия) и полиспленический синдром (левая изомерия). Однако такая классификация не всегда применима, так как в отдельных случаях селезенка может быть нормальных размеров, но располагаться в правом квадранте брюшной полости или быть вовсе неизменной [1, 5, 6].

Для левой изомерии характерно сочетание с пороками сердца и аномалиями сосудов (до 90% случаев), чаще всего это перерыв нижней полой вены, обструк-

ция выходного тракта правого желудочка, транспозиция магистральных сосудов, атриовентрикулярный канал, нередко отмечается брадикардия или полная блокада сердца. Другие патогномоничные изменения заключаются в неопределённом расположении желудка, сочетающемся с атрезией пищевода или двенадцатиперстной кишки, наличии двудолевых легких, полисплении, центрального положения печени, нередко отсутствие желчного пузыря [1, 6, 7].

При правой изомерии частота сочетания с пороками сердца достигает 100%, и они, как правило, более критические: единственный желудочек и общее предсердие, полная форма атриовентрикулярного канала, атрезия или стеноз легочной артерии, двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка, тотальный аномальный дренаж легочных вен, а также нарушения ритма по типу суправентрикулярной тахикардии. В связи с этим летальность при правой изомерии выше и достигает 80% на первом году жизни. Со стороны висцеральных и торакальных органов отмечаются аспления, трехдольевые легкие, увеличение размеров печени, неопределенное расположение желудка [1, 6, 7].

На сегодняшний день ультразвуковая диагностика гетеротаксического синдрома возможна уже в конце первого триместра беременности, однако средний срок диагностики приходится на второй триместр [1]. Это дает возможность провести генетическое тестирование и определить прогноз и дальнейшую тактику. Будущие родители опасаются, что при наличии особенностей анатомии плода в дальнейшем у ребенка будут не только проблемы

со здоровьем, которые требуют оперативного лечения и могут существенно сокращать продолжительность жизни, но и задержка умственного и психологического развития [8].

Прогноз для жизни и здоровья и наличие сопутствующих аномалий существенно зависят от причины нарушения латерализации органов. Известно, что синдром гетеротаксии в ряде случаев обусловлен генетическими факторами, перечень которых в последнее время активно изучается [2,4]. Предполагается, что иногда гетеротаксия может быть симптомом как генной, так и хромосомной патологии. Также предполагается роль экзогенных факторов, среди которых сахарный диабет 1 типа у матери, тератогенное воздействие ретиноевой кислоты и кокаина [9].

**Цель исследования:** На основании анализа научной литературы выявить наиболее вероятные генетические варианты, ассоциированные с гетеротаксическим синдромом для решения вопроса о целесообразности пренатального генетического тестирования теми или иными методами

## Методы

Был проведен поиск по базам данных PubMed и E-library по ключевым словам «гетеротаксия» (англ. «heterotaxy»). Преимущественно отбирались работы, в которых проводились различные варианты генетических исследований (кариотипирование, анализ вари-

ции числа копий ДНК (CNV) различными методами, а также секвенирование экзома и генома). Критерии поиска и отбора были ограничены последним десятилетием (2013–2023 гг.)

## Результаты

Схематично возможные генетические причины гетеротаксического синдрома представлены на **рисунке**.

Известно, что при инвазивной пренатальной диагностике чаще всего проводится анализ кариотипа плода. Для определенного перечня анеуплоидий характерны ВПС и других внутренних органов, которые иногда соответствуют критериям гетеротаксии, что может свидетельствовать о роли числовых хромосомных аномалий (ХА) в нарушении латерализации [10].

Пренатальное цитогенетическое исследование плода при гетеротаксии было описано в 8 работах, оно было проведено в общей сложности 56 пациентам. В данной группе не было обнаружено патогенных анеуплоидий [1,6,11–16].

Метанализ результатов других авторов, включающий 647 плодов, продемонстрировал сочетание аномального кариотипа с правопредсердной изомерией в 4% случаев и с левопредсердной – в 3%. Однако найденные цитогенетические находки не были описаны [17].

В настоящее время при пренатальной диагностике все чаще применяется хромосомный микроматричный анализ (ХМА), который позволяет определить не толь-



**Рисунок.** Генетические причины гетеротаксии  
**Figure.** Genetic causes of heterotaxy

ко анеуплоидии хромосом, но и выявляет CNV субмикроскопического размера [18,19]. Этот метод использовался для выявления генетической этиологии гетеротаксии в 4 работах с участием 154 пациентов [1, 2, 8, 15]. Всего при гетеротаксии было выявлено 7 случаев анеуплоидии (1 трисомия 21, 4 трисомии 18 и 2 моносомии X), что составило 4,5% от всех обследованных в этой когорте [2, 8]. В рассматриваемых исследованиях авторы также сообщают о 10 (6,5%) случаях выявления CNV, которые предположены как каузативные для гетеротаксии [1,2]. В этом списке были указаны варианты 22q11.2del, 1p36.33p36.32del, 7p22.3dup, 11q24.2q25del, 19q24.2q24.3dup, 11q23.3q25del, 19q13.43dup, 15q26.2q26.3del, 4p16.3p16.24del, 12q13.3q14.1dup, 7q11.23del [1,2,8]. Для большинства из выше перечисленных CNV характерны множественные пороки и микроаномалии развития, различная степень задержки умственного и физического развития, при некоторых описаны эпилепсия и расстройства аутистического спектра [<https://www.deciphergenomics.org/>]. В ряде других научных работ приводятся данные о распространенности патогенных и вероятно патогенных CNV при гетеротаксии в 15-20% [3, 10].

В последние 10 лет секвенирование экзома (СЭ) оказалось самым востребованным методом для определения причины гетеротаксии плода, вероятно, из-за

того, что при использовании ХМА у большей доли плодов молекулярный кариотип плода оказывался в нормальным. Всего в 35 работах, включенных в данный обзор, с использованием СЭ было обследовано 1147 пациентов с гетеротаксией. У 261 человек (22,8%) были определены патогенные или вероятно патогенные генетические варианты [2, 8, 9, 13, 15, 16, 20-49]. В литературе утверждается, что известные на данный момент гены, обуславливают 10-20% спорадических случаев гетеротаксии [2, 24].

Чаще всего при гетеротаксии выявлялись патогенные варианты в генах, ассоциированных с первичной цилиарной дискинезией [2, 8, 9, 15, 20-30, 32, 34, 35, 37, 39, 41, 43]. Это объясняется тем, что правильное функционирование ресничек необходимо во внутриутробном развитии для создания левостороннего потока экстраэмбриональной жидкости, повышения концентрации кальция в левых элементарных фибриллах и активации генов, обеспечивающих ассиметричное развитие [4, 20, 21, 23, 36]. Гетеротаксия, ассоциированная с первичной цилиарной дискинезией, сопровождается повышенным риском респираторных симптомов, рецидивирующего отита, нарушением фертильности у мужчин и внематочной беременностью у женщин [2,4,20,26,28,30,31]. Гены этой группы с указанием типа наследования перечислены в табл. 1.

**Таблица 1.** Гены, ассоциированные с первичной цилиарной дискинезией

**Table 1.** Genes associated with primary ciliary dyskinesia

| Ген /OMIM                      | ТН | Ген /OMIM                      | ТН |
|--------------------------------|----|--------------------------------|----|
| <i>CCDC39</i> /613807          | АР | <i>ARMC4 (ODAD2)</i> /615451   | АР |
| <i>CCDC40</i> /613808          | АР | <i>CFAP74</i> /620197          | АР |
| <i>CCDC103</i> /614479         | АР | <i>CFAP298</i> /615500         | АР |
| <i>CCDC114 (ODAD1)</i> /615067 | АР | <i>CFAP300</i> /618063         | АР |
| <i>CCDC151 (ODAD3)</i> /616037 | АР | <i>DNH1</i> /619712            | АР |
| <i>DNAI1</i> /244400           | АР | <i>HYDIN</i> /608647           | АР |
| <i>DNAH1</i> /617577           | АР | <i>TTC12</i> /618801           | АР |
| <i>DNAH5</i> /608644           | АР | <i>TTC25</i> /617092           | АР |
| <i>DNAH6</i> /603336           | АР | <i>FOXJ1</i> /618699           | АД |
| <i>DNAH9</i> /618300           | АР | <i>LRRC6 (DNAAF11)</i> /614935 | АР |
| <i>DNAH11</i> /611884          | АР | <i>DNAAF1</i> /613193          | АР |
| <i>DNAH17</i> /618643          | АР | <i>RSPH1</i> /615481           | АР |
| <i>CFAP45</i> /619608          | АР | <i>NODAL</i> /270100           | АД |
| <i>CFAP53 (CCDC11)</i> /614779 | АР | <i>ACVR2B</i> /613751          | НД |
| <i>MMP21</i> / 616749          | АР |                                |    |

**Примечание:** ТН – тип наследования, АР – аутосомной рецессивный, АД – аутосомно доминантный, НД – нет данных



Помимо этого, исследователи нередко выявляли патогенные варианты в других генах, участвующих в латерализации, но не связанных напрямую с первичной цилиарной дискинезией [2, 8, 13, 16, 21, 24, 37, 44, 45, 47, 48]. Эти гены представлены в **табл. 2**. Прогноз для ребенка будет зависеть от тяжести ВПС и возможности оперативной коррекции, а также от наличия сопутствующих симптомов.

В исследованиях описаны, вероятно, ответственные за гетеротаксию патогенные варианты в генах, известных своим участием в другой синдромальной патологии и врожденных пороках [2,20,24,37,38,42]. Гены, ассоциированные с нарушениями латеральности и другими известными синдромами, представлены в **табл. 3**.

В некоторых случаях нарушение латерализации может сопровождаться различными скелетными пороками [20, 21, 28, 35, 45]. Гены, изменения в которых могут выявляться при гетеротаксии и при этом приводить к патологии скелета, представлены в **табл. 4**.

Интересно, что при гетеротаксическом синдроме описаны патогенные варианты в генах, влияющих на функцию митохондрий [36]. Предполагается, что митохондриальная дисфункция в редких случаях может обуславливать развитие гетеротаксии за счет нарушения цитогенеза клеток. Данная гипотеза была основана на сходстве некоторых элементов клинической картины цилиопатий и митохондриальных болезней, а также на связи между функцией митохондрий и дли-

ной первичных ресничек [36]. Гены этой группы представлены в **табл. 5**.

В некоторых случаях при пренатальном СЭ, проводимом при наличии гетеротаксии у плода, выявляются генетические варианты, связь которых с конкретным заболеванием не установлена и которые трактуются как варианты с неопределенным клиническим значением, но имеют признаки патогенности [20, 21, 24, 33, 37, 40]. В ряде случаев неясно, действительно ли эти варианты ассоциированы с гетеротаксией или являются «случайной находкой». Эти варианты требуют дальнейшего изучения для того, чтобы иметь возможность дать более точный прогноз для пациента, у которого они выявляются. Мы объединили эти гены в **табл. 6**.

**Заключение**

Суммарно из 1357 пациентов с гетеротаксией, обследованных различными методами в обзоре работ, предполагаемая генетическая причина определена у 278 человек, что составило 20,5%.

При гетеротаксическом синдроме могут присутствовать как ХА, так и патогенные варианты в отдельных генах. Наименее благоприятный прогноз будет в случае, если гетеротаксия у плода ассоциирована с ХА. При гетеротаксии числовые аномалии хромосом встречаются редко, чаще выявляются субмикроскопические CNV, следовательно, использование стандартного анализа кариотипа в данном случае будет не эф-

**Таблица 2.** Гены, ассоциированные с регуляцией латеральности

**Table 2.** Genes associated with the regulation of laterality

| Ген / OMIM                          | Ассоциированные заболевания           | ТН     | Клиника                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------|---------------------------------------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>GDF1/613854</i><br><i>208530</i> | ВПС:<br>Правопредсердный<br>изомеризм | АД, АР | Врожденные пороки сердца: тетрада Фалло, правый желудочек с двойным выходом, стеноз легочных артерий. Правопредсердный изомеризм, аспления.                                                                                                                     |
| <i>DAND5/609068</i>                 | ВПС,<br>Дефекты латеральности         | АР     | ВПС: дефект межжелудочковой перегородки, тетрада Фалло, декстрокардия, атрезия легких, левопредсердная изомерия, правопредсердная изомерия, двусторонний правый бронх                                                                                           |
| <i>SMAD2/619657</i>                 | ВПС с гетераксией или<br>без нее      | АД     | Нарушения латерализации: ВПС (декстрокардия, стеноз легочной артерии, правый желудочек с двойным выходом, дефект межпредсердной или межжелудочковой перегородки), пороки ЖКТ (мальротация кишечника), пороки легких, аспления или полиспления, синдактилия стоп |
| <i>PKD1L1/ 617205</i>               | Гетеротаксия                          | АР     | Нарушение латерализации легких, сердца, желудка                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>ZIC3/ 306955</i>                 | Гетеротаксия                          | Х-сц   | Единственный желудочек, атрезия легочного ствола, полиспления, аспления, митральная атрезия                                                                                                                                                                     |

**Примечание:** ТН – тип наследования, АР – аутосомной рецессивный, АД – аутосомно доминантный, Х-сц – Х-сцепленный

**Таблица 3.** Гены, ассоциированные с гетеротаксией и наследственными синдромами**Table 3.** Genes associated with heterotaxy and hereditary syndromes

| Ген / OMIM                   | Ассоциированные заболевания                                                              | ТН         | Клиника                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>LMBRD1</i> /277380        | Метилмалоновая ацидурия и гомоцистинурия                                                 | АР         | Внутриутробная задержка плода, могут быть стигмы дисембриогенеза, ВПС, летаргия, судороги, гипотония                                                                                                                                        |
| <i>KMT2D</i> /147920         | Синдром Кабуки                                                                           | АД         | Характерный лицевой фенотип, задержка психо-моторного развития, ВПС, аномалии МПС, ЖКТ, расщелина губы и неба, птоз и косоглазие, гиподентия, повышенная восприимчивость к инфекциям, судороги, потеря слуха, эндокринологические нарушения |
| <i>STRA6</i> /601186         | Микрофтальмия                                                                            | АР         | Сочетание легочной гипоплазии, диафрагмальной грыжи, анофтальмии, сердечных пороков                                                                                                                                                         |
| <i>FOXC1</i> 602482          | Синдром Аксенфельда-Ригера                                                               | АД         | Гипоплазия радужной оболочки глаза, катаракта, глухота, ВПС, аномалии зубов, задержка психо-моторного развития, характерный лицевой фенотип                                                                                                 |
| <i>MYRF</i> /618280          | Кардио-урогенитальный синдром                                                            | АД         | Сердечные пороки, структурные изменения дыхательных путей, легочная дисплазия, мальротация ЖКТ, пороки селезенки, пороки МВС                                                                                                                |
| <i>CRB2</i> /616220 219730   | Фокально-сегментарный гломерулосклероз-9<br>Вентрикуломегалия с кистозной болезнью почек | АР         | Пренатальная вентрикуломегалия, судороги, кортикомедулярные кисты почек, ВПС, стероид-резистентный нефротический синдром.                                                                                                                   |
| <i>NKX2-5</i> /217095        | Конотрункальные пороки сердца, вариабельные                                              | АД         | Вариабельные ВПС: дефект межпредсердной или межжелудочковой перегородки, тетрада Фалло, гипоплазия левых отделов сердца                                                                                                                     |
| <i>FLNA</i> /314400 300049   | Сердечно-клапанная дисплазия<br>Гетеротопия перивентрикулярная                           | ХСР<br>ХСД | Открытый артериальный проток, двустворчатый аортальный клапан. Эпилепсия на фоне нормального интеллекта                                                                                                                                     |
| <i>PCNT</i> /210720          | Микроцефальная остеодиспластическая первичная карликовость, тип 2                        | АР         | Низкий рост, микроцефалия, ВПС, характерный лицевой фенотип, сколиоз, деформация бедра, инсулинорезистентность и СД, ХБП, микроденция, поражение сосудов: васкулопатия моямая, внутричерепные аневризмы                                     |
| <i>BCOR</i> /300166          | Синдромальная микрофтальмия 2                                                            | ХСД        | Микрофтальмия или анофтальмия, ВПС: дефект межпредсердной перегородки, лицевые дисморфии, множественные частичные синдактилии пальцев, задержка психо-моторного развития, лучелоктевой синостоз                                             |
| <i>NRHP4</i> /606966         | Сеньер-Локен синдром                                                                     | АР         | Пигментный ретинит. Нephрофтизис: полиурия, полидипсия, хронический тубулоинтерстициальный нефрит, хроническая анемия, задержка роста, ВПС, вариабельные неврологические нарушения                                                          |
| <i>NOTCH1</i> /626028 109730 | Адамс-Оливер синдром.<br>Двустворчатый аортальный клапан                                 | АД         | ВПС, коарктация аорты, аплазия кожи теменной части головы, легочная и портальная гипертензия, гиперваскуляризация клетчатки, телеангиэктазии                                                                                                |
| <i>SUPT16H</i> / 619480      | Нарушение нервно-психического развития с дисморфией лица и тонким мозолистым телом.      | АД         | Нарушение развития нервной системы с дисморфией лица и тонким мозолистым телом                                                                                                                                                              |
| <i>CC2D1A</i> / 608443       | Нарушение интеллектуального развития, аутосомно-рецессивный тип 3.                       | АР         | Умственная отсталость                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>KIF7</i> / 200990         | Синдром Жубера<br>Акрокаллозальный синдром                                               | АР         | ВПР мозжечка и ствола головного мозга, гидроцефалия, гипотония, задержка психо-речевого развития, полидактилия, расщелина неба, микрогнатия                                                                                                 |

**Примечание:** ТН — тип наследования, АР — аутосомной рецессивный, АД — аутосомно доминантный, ХСР — Х-сцепленный рецессивный, ХСД — Х-сцепленный доминантный

**Таблица 4.** Гены, ассоциированные с гетеротаксией и патологией скелета

**Table 4.** Genes associated with heterotaxy and skeletal pathology

| Ген / OMIM                     | Заболевание                                                                 | ТН        | Клиника                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>CELSR1/619319</i>           | Лимфатическая мальформация                                                  | АД        | Лимфедема, расщелина позвоночника                                                                                                                                                                                                                              |
| <i>FGFR3/100800</i><br>146000  | Ахондроплазия<br>Гипохондроплазия                                           | АД        | Скелетная дисплазия, непропорциональная низкорослость, обструктивное апноэ, редко умственная отсталость и эпилепсия, очень редко кардиореспираторные нарушения, черный акантоз                                                                                 |
| <i>TRIP11/200600</i><br>184260 | Ахондрогенез тип 1В<br>Одонтохондродисплазия                                | АР        | Короткие конечности, гипоплазия грудной клетки, отечность, отсутствие оксификации позвонков.                                                                                                                                                                   |
| <i>GLI1/618123</i><br>174400   | Полидактилия постаксиальная<br>Полидактилия преаксиальная                   | АР        | Постаксиальная или преаксиальная полидактилия кистей и стоп двусторонняя или односторонняя                                                                                                                                                                     |
| <i>MEGF8/604267</i>            | Синдром Карпентера 2                                                        | АР        | Ранний краниосиностоз, «башенный череп», брахидактилия, низкий рост, ВПС: декстрокардия, situs inversus, преаксиальная полидактилия                                                                                                                            |
| <i>SHROOM3</i><br>/604570      | Дефект нервной трубки                                                       | АД        | Анэнцефалия, миеломенингоцеле, дисморфизм лица                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>RIPPLY2/609891</i>          | Спондилокопальный дизостоз                                                  | АР        | Низкий рост, сколиоз, короткая шея, сращения шейных позвонков, situs inversus totalis, воронкообразная грудь                                                                                                                                                   |
| <i>TTC21B/613820</i>           | Нефронофтиз<br>Короткоречберная грудная дисплазия<br>с или без полидактилии | АД,<br>АР | Нефронофтиз: полиурия, полидипсия, хронический тубулоинтерстициальный нефрит, хроническая анемия, задержка роста, неврологические нарушения, аномалии скелета, нарушения латерализации, повреждение печени<br>Короткоречберная грудная дисплазия, полидактилии |

**Примечание:** ТН – тип наследования, АР – аутосомной рецессивный, АД – аутосомно доминантный

**Таблица 5.** Гены, ассоциированные с митохондриальной дисфункцией

**Table 5.** Genes associated with mitochondrial dysfunction

| Ген / OMIM                        | Заболевание                                                                                                              | ТН  | Клиника                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>MRPL44</i><br>/611849          | Комбинированный дефицит окислительного фосфорилирования                                                                  | АР  | Гипертрофическая кардиомиопатия, стеатоз печени, задержка психо-моторного развития, микроцефалия, гипертонус, судороги, периферическая нейропатия                                  |
| <i>MRPS25</i><br>/619025          | Комбинированный дефицит окислительного фосфорилирования                                                                  | АР  | Гипертрофическая кардиомиопатия, стеатоз печени, задержка психо-моторного развития, микроцефалия, гипертонус, судороги, периферическая нейропатия, ретинопатия                     |
| <i>NDUFA1</i><br>/301020          | Дефицит митохондриального комплекса I                                                                                    | ХСР | Задержка психо-моторного развития, аксиальная гипотония, нистагм, хореоатетоз, поражение головного мозга, эпилепсия                                                                |
| <i>COQ9</i><br>/614654            | Первичный дефицит коэнзима Q10                                                                                           | АР  | Мышечная слабость, нарушения слуха, задержка психо-моторного развития, ретинопатия                                                                                                 |
| <i>TAZ</i><br>/302060             | Синдром Барта                                                                                                            | ХСР | Кардиомиопатия, задержка роста, нейтропения, скелетная миопатия, нейтропения                                                                                                       |
| <i>MTRR</i><br>/601634<br>236270  | Дефекты нервной трубки, чувствительность к фолиевой кислоте.<br>Гомоцистинурия-мегалобластная анемия типа cbl E          | АР  | Мегалобластная анемия, задержка психо-моторного развития, гипергомоцистеинемия и гипометионинемия, гемолитико-уремический синдром, кардиомиопатия, гипотония, судороги             |
| <i>MPV17</i><br>/618400<br>256810 | Болезнь Шарко-Мари-Тута, аксональная форма, тип 2ЕЕ<br>Синдром истощения митохондриальной ДНК 6 (гепатоцеребральный тип) | АР  | Поражение печени и головного мозга, лейкоэнцефалопатия, сенсорная и моторная невропатия, замедление роста, анестезия роговицы, потеря зрения, рецидивирующий метаболический ацидоз |
| <i>NFUI</i><br>/605711            | Синдром множественной митохондриальной дисфункции                                                                        | АР  | Задержка роста, легочная гипертензия, регресс приобретенных навыков                                                                                                                |

**Примечание:** ТН – тип наследования, АР – аутосомной рецессивный, АД – аутосомно доминантный, ХСР – Х-сцепленный рецессивный

**Таблица 6.** Варианты с неопределенным клиническим значением, выявляемые при гетеротаксии**Table 6.** Variants of uncertain clinical significance identified in heterotaxy

| Ген /OMIM               | Функция продукта гена                                                                                                                                        | Ссылки  |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <i>NEK3</i> /604044     | При сверхэкспрессии увеличивает количество митотических делений. Найден в раковых тканях                                                                     | [50-52] |
| <i>ITGA1</i> /192968    | Стимулирует выработку цитокинов в моноцитах и макрофагах                                                                                                     | [53-55] |
| <i>WDR47</i> /615734    | Необходим для образования микротрубочек в ресничках                                                                                                          | [56-58] |
| <i>EGR4</i> /128992     | Онкоген. Регулирует сперматогенез                                                                                                                            | [59-61] |
| <i>CA5B</i> /300230     | Митохондриальная карбоангидраза в поджелудочной железе, почках, слюнных железах и спинном мозге                                                              | [62,63] |
| <i>IDH3G</i> /300089    | Участвует в окислительном декарбоксилировании изоцитрата в цикле трикарбоновых кислот. Ген был затронут при делеции при перивентрикулярной гетеротопии мозга | [64,65] |
| <i>SLC25A5</i> /300150  | Облегчает обмен АДФ и АТФ между цитозолем и митохондриями. Ингибирует адипогенез. Антионкоген                                                                | [66,67] |
| <i>SLC25A53</i> /300941 | Митохондриальный мембранный транспортер                                                                                                                      | [68]    |
| <i>TIMM17B</i> /300249  | Транслоказа внутренней митохондриальной мембраны. Обнаружена повышенная экспрессия в тканях рака МЖ                                                          | [69,70] |
| <i>RIPPLY1</i> /300575  | Нужен для образования сомитных границ в эмбриогенезе                                                                                                         | [71-73] |
| <i>RAI2</i> /300217     | Участвует в формировании переднезадней оси позвоночных и клеточной дифференцировке. Антионкоген                                                              | [74-76] |
| <i>ISL1</i> /600366     | Участвует в регуляции сино-атриального узла                                                                                                                  | [77-79] |
| <i>ZFYVE16</i> /608880  | Мутация гена обнаружена и обозначена как вероятно патогенный при атриовенозной мальформации ГМ. Регулирует пролиферацию В-лимфоцитов                         | [80,81] |
| <i>MRPL38</i> /611844   | Белок митохондриальной рибосомы. Мутации найдены и определены как каузативные при раке печени                                                                | [82,83] |
| <i>ROCK2</i> /604002    | Редкие вариации числа копий этого гена нарушают латерализацию при морфологическом развитии                                                                   | [84]    |
| <i>MYO1D</i> /606539    | Выявлено участие в регуляции паттерна «лево-право» в онтогенезе в эксперименте с дрозофилами. Обозначен как локус « <i>situs inversus</i> »                  | [85,86] |

фективно, целесообразно проведение ХМА. При наличии нормального молекулярного кариотипа при гетеротаксии прогноз относительно благоприятный, для уточнения диагноза можно использовать клиническое секвенирование экзона.

Выявление генетической причины гетеротаксии позволяет давать семье более точный прогноз для ребенка при текущей беременности, а также определить риск повторения данной патологии при деторождении в будущем. Связь между конкретными генетическими вариантами и тяжестью нарушений, на данный момент, описана недостаточно, чтобы давать достоверный прогноз на пренатальном этапе, поэтому данный вопрос требует дальнейшего изучения. Вероятно, в будущем будут обнаружены новые гены, непосредственно или косвенно принимающие участие в латерализации, и способные привести к гетеротаксии при нокауте.

### Благодарность

Авторы выражают благодарность главному врачу КДЦ «ОЗМР» Николаевой Елене Борисовне за помощь в работе.

### Список литературы

- Seidl-Mlczech E., Kasprian G., Ba-Ssalamah A., et al. Characterization of phenotypic spectrum of fetal heterotaxy syndrome by combining ultrasound and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;58(6):837-845. doi:10.1002/uog.23705
- Yi T., Sun H., Fu Y., et al. Genetic and Clinical Features of Heterotaxy in a Prenatal Cohort. *Front Genet.* 2022;13. doi:10.3389/fgene.2022.818241
- Pierpont M.E., Brueckner M., Chung W.K., et al. Genetic Basis for Congenital Heart Disease: Revisited. *Circulation.* 2018;138(21):e653-e711. doi:10.1161/CIR.0000000000000606
- Saba T.G., Geddes G.C., Ware S.M., et al. A multi-disciplinary, comprehensive approach to management of children with heterotaxy. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17. doi:10.1186/s13023-022-02515-2
- Bartram U., Wirbelauer J., Speer C.P. Heterotaxy syndrome -- asplenia and polysplenia as indicators of visceral malposition and complex congenital heart disease. *Biol Neonate.* 2005;88(4):278-290. doi:10.1159/000087625
- Лазаревич А.А. Синдром гетеротаксии у плодов в первом триместре беременности. *FORCIPE.* 2022;5(S2):294-295.
- Грамматикова О.А., Лютая Е.Д., Гончаров Г.В. Пренатальная диагностика гетеротаксических синдромов. *Пренатальная Диагностика.* 2014;13(2):136-141.
- Sun H., Yi T., Hao X., et al. Contribution of single-gene defects to congenital cardiac left-sided lesions in the prenatal setting. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(2):225-232. doi:10.1002/uog.21883



9. Qin X.J., Xu M.M., Ye J.J., et al. De novo disruptive heterozygous MMP21 variants are potential predisposing genetic risk factors in Chinese Han heterotaxy children. *Hum Genomics*. 2022;16. doi:10.1186/s40246-022-00409-9
10. Слепухина А.А., Лебедев И.Н., Лифшиц Г.И. Вариации числа копий ДНК в этиологии врожденных пороков сердца. *Российский Кардиологический Журнал*. 2018;(10):119-126.
11. Koenig Z.A., Verhoeven A., Rosen D., Petrone A.B. Lateral Heterotaxy Syndrome in a Newborn Caucasian Male. *Cureus*. 12(10):e11205. doi:10.7759/cureus.11205
12. Lee M.Y., Won H.S., Shim J.Y., et al. Prenatal diagnosis of atrial isomerism in the Korean population. *Obstet Gynecol Sci*. 2014;57(3):193-200. doi:10.5468/ogs.2014.57.3.193
13. Ganapathi M., Buchovecky C.M., Cristo F., et al. A novel biallelic loss-of-function variant in DAND5 causes heterotaxy syndrome. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2022;8(7):a006248. doi:10.1101/mcs.a006248
14. Jia Y., Gao J. Bilateral inferior vena cava combined with the persistent left superior vena cava and hemiazygos continuation of left inferior vena cava with drainage into right atrium: A case report. *Echocardiogr Mt Kisco N*. 2023;40(7):739-742. doi:10.1111/echo.15582
15. Mastromoro G., Guadagnolo D., Novelli A., et al. Prenatal CFAP53-related laterality defect: case report and review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023;36(1):2201653. doi:10.1080/14767058.2023.2201653
16. Le Fevre A., Baptista J., Ellard S., et al. Compound heterozygous Pkd11l variants in a family with two fetuses affected by heterotaxy and complex Chd. *Eur J Med Genet*. 2020;63(2):103657. doi:10.1016/j.ejmg.2019.04.014
17. Buca D.I.P., Khalil A., Rizzo G., et al. Outcome of prenatally diagnosed fetal heterotaxy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(3):323-330. doi:10.1002/uog.17546
18. Кудрявцева Е.В., Ковалев В.В., Канивец И.В., Киевская Ю.К., Коростелев С.А. Использование хромосомного микроматричного анализа в пренатальной диагностике в России. *Уральский Медицинский Журнал*. 2017;(11 (155)):12-15.
19. Киевская Ю.К., Шилова Н.В., Канивец И.В., и др. Применение хромосомного микроматричного анализа для диагностики хромосомной патологии у плодов с врожденными пороками сердца. *Уральский Медицинский Журнал*. 2019;(15 (183)):18-22. doi:10.25694/URMJ.2019.15.06
20. Liang S., Shi X., Yu C., et al. Identification of novel candidate genes in heterotaxy syndrome patients with congenital heart diseases by whole exome sequencing. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis*. 2020;1866(12):165906. doi:10.1016/j.bbdis.2020.165906
21. Liu S., Wei W., Wang P., et al. LOF variants identifying candidate genes of laterality defects patients with congenital heart disease. *PLOS Genet*. 2022;18(12):e1010530. doi:10.1371/journal.pgen.1010530
22. Ma A.C.H., Mak C.C.Y., Yeung K.S., et al. Monoallelic Mutations in CC2D1A Suggest a Novel Role in Human Heterotaxy and Ciliary Dysfunction. *Circ Genomic Precis Med*. 2020;13(6):e003000. doi:10.1161/CIRCGEN.120.003000
23. Deniz E., Pasha M., Guerra M.E., et al. CFAP45, a heterotaxy and congenital heart disease gene, affects cilia stability. *Dev Biol*. 2023;499:75-88. doi:10.1016/j.ydbio.2023.04.006
24. Li A.H., Hanchard N.A., Azamian M., et al. Genetic architecture of laterality defects revealed by whole exome sequencing. *Eur J Hum Genet*. 2019;27(4):563-573. doi:10.1038/s41431-018-0307-z
25. Tate G. Whole-exome sequencing reveals a combination of extremely rare single-nucleotide polymorphism of DNAH9 and RSPH1 genes in a Japanese fetus with situs viscerum inversus. *Med Mol Morphol*. 2021;54(3):275-280. doi:10.1007/s00795-021-00287-5
26. Li Y., Yagi H., Onuoha E.O., et al. DNAH6 and Its Interactions with PCD Genes in Heterotaxy and Primary Ciliary Dyskinesia. *PLoS Genet*. 2016;12(2):e1005821. doi:10.1371/journal.pgen.1005821
27. Xia H., Huang X., Deng S., et al. DNAH11 compound heterozygous variants cause heterotaxy and congenital heart disease. *PLoS ONE*. 2021;16(6):e0252786. doi:10.1371/journal.pone.0252786
28. Chen W., Wang F., Zeng W., et al. Biallelic mutations of TTC12 and TTC21B were identified in Chinese patients with multisystem ciliopathy syndromes. *Hum Genomics*. 2022;16:48. doi:10.1186/s40246-022-00421-z
29. Chen W., Zhang Y., Shen L., et al. Biallelic DNAH9 mutations are identified in Chinese patients with defective left-right patterning and cilia-related complex congenital heart disease. *Hum Genet*. 2022;141(8):1339-1353. doi:10.1007/s00439-021-02426-5
30. Yue Y., Huang Q., Zhu P., et al. Identification of Pathogenic Mutations and Investigation of the NOTCH Pathway Activation in Kartagener Syndrome. *Front Genet*. 2019;10:749. doi:10.3389/fgene.2019.00749
31. Yuan Z.Z., Fan L.L., Jiang Z.C., Yang Y.F., Tan Z.P. A Novel Nonsense MMP21 Variant Causes Dextrocardia and Congenital Heart Disease in a Han Chinese Patient. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:582350. doi:10.3389/fcvm.2020.582350
32. Hartill V.L., van de Hoek G., Patel M.P., et al. DNAAF1 links heart laterality with the AAA+ ATPase RUVBL1 and ciliary intraflagellar transport. *Hum Mol Genet*. 2018;27(3):529-545. doi:10.1093/hmg/ddx422
33. Zhang Y., Chen W., Zeng W., Lu Z., Zhou X. Biallelic loss of function NEK3 mutations deacetylate  $\alpha$ -tubulin and downregulate NUP205 that predispose individuals to cilia-related abnormal cardiac left-right patterning. *Cell Death Dis*. 2020;11(11):1005. doi:10.1038/s41419-020-03214-1
34. Casey J.P., Goggin P., McDaid J., et al. A case report of primary ciliary dyskinesia, laterality defects and developmental delay caused by the co-existence of a single gene and chromosome disorder. *BMC Med Genet*. 2015;16:45. doi:10.1186/s12881-015-0192-z
35. Bolkier Y., Barel O., Marek-Yagel D., et al. Whole-exome sequencing reveals a monogenic cause in 56% of individuals with laterality disorders and associated congenital heart defects. *J Med Genet*. 2022;59(7):691-696. doi:10.1136/jmedgenet-2021-107775
36. Burkhalter M.D., Sridhar A., Sampaio P., et al. Imbalanced mitochondrial function provokes heterotaxy via aberrant ciliogenesis. *J Clin Invest*. 129(7):2841-2855. doi:10.1172/JCI98890
37. Breuer K., Riedhammer K.M., Müller N., et al. Exome sequencing in individuals with cardiovascular laterality defects identifies potential candidate genes. *Eur J Hum Genet*. 2022;30(8):946-954. doi:10.1038/s41431-022-01100-2
38. Izumi K., Noon S., Wilkens A., Krantz I.D. NKX2.5 mutation identification on exome sequencing in a patient with heterotaxy. *Eur J Med Genet*. 2014;57(10):558-561. doi:10.1016/j.ejmg.2014.08.003
39. Li L., Shi G., Zhang X., et al. Novel dominant-negative FOXJ1 mutation in a family with heterotaxy plus mouse model. *Transl Pediatr*. 2023;12(8):1476-1489. doi:10.21037/tp-23-27
40. Alsafwani R.S., Nasser K.K., Shinawi T., et al. Novel MYO1D Missense Variant Identified Through Whole Exome Sequencing and Computational Biology Analysis Expands the Spectrum of Causal Genes of Laterality Defects. *Front Med*. 2021;8. doi:10.3389/fmed.2021.724826
41. Guimier A., Gabriel G.C., Bajolle F., et al. MMP21 is mutated in human heterotaxy and is required for normal left-right asymmetry in vertebrates. *Nat Genet*. 2015;47(11):1260-1263. doi:10.1038/ng.3376

42. Suo M.J., Chen W.C., Xu Z.Q., et al. X-linked BCOR variants identified in Chinese Han patients with congenital heart disease. *J Gene Med.* 2023;25(1):e3461. doi:10.1002/jgm.3461
43. Perles Z., Moon S., Ta-Shma A., et al. A human laterality disorder caused by a homozygous deleterious mutation in MMP21. *J Med Genet.* 2015;52(12):840-847. doi:10.1136/jmedgenet-2015-103336
44. Vetrini F., D'Alessandro L.C., Akdemir Z.C., et al. Bi-allelic Mutations in PKD1L1 Are Associated with Laterality Defects in Humans. *Am J Hum Genet.* 2016;99(4):886-893. doi:10.1016/j.ajhg.2016.07.011
45. Shih J.C., Ma G.C., Cheng W.C., Chen C.Y., Wu W.J., Chen M. SMAD2 as risk locus for human left atrial isomerism detected by mother–fetus-pair exome sequencing and imaging studies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(5):702-705. doi:10.1002/uog.19097
46. Zahid M., Bais A., Tian X., et al. Airway ciliary dysfunction and respiratory symptoms in patients with transposition of the great arteries. *PLoS ONE.* 2018;13(2):e0191605. doi:10.1371/journal.pone.0191605
47. Wang Y., Dai X., Liu H., Peng J., Chen J. A novel ZIC3 mutation in a Chinese family with heterotaxy and multiple types of congenital heart defect. *Prenat Diagn.* 2023;43(3):275-279. doi:10.1002/pd.6294
48. Marek-Yagel D., Bolkiel Y., Barel O., et al. A founder truncating variant in GDF1 causes autosomal-recessive right isomerism and associated congenital heart defects in multiplex Arab kindreds. *Am J Med Genet A.* 2020;182(5):987-993. doi:10.1002/ajmg.a.61509
49. Karaca E., Yuregir O.O., Bozdogan S.T., et al. Rare variants in the notch signaling pathway describe a novel type of autosomal recessive Klippel-Feil syndrome. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(11):2795-2799. doi:10.1002/ajmg.a.37263
50. Panchal N.K., Evan Prince S. The NEK family of serine/threonine kinases as a biomarker for cancer. *Clin Exp Med.* 2023;23(1):17-30. doi:10.1007/s10238-021-00782-0
51. Cao Y., Song J., Chen J., Xiao J., Ni J., Wu C. Overexpression of NEK3 is associated with poor prognosis in patients with gastric cancer. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(3):e9630. doi:10.1097/MD.00000000000009630
52. Miller S.L., Antico G., Raghunath P.N., Tomaszewski J.E., Clevenger C.V. Nek3 kinase regulates prolactin-mediated cytoskeletal reorganization and motility of breast cancer cells. *Oncogene.* 2007;26(32):4668-4678. doi:10.1038/sj.onc.1210264
53. Suzuki K., Okuno T., Yamamoto M., et al. Semaphorin 7A initiates T-cell-mediated inflammatory responses through alpha1beta1 integrin. *Nature.* 2007;446(7136):680-684. doi:10.1038/nature05652
54. Gharibi A., La Kim S., Molnar J., et al. ITGA1 is a pre-malignant biomarker that promotes therapy resistance and metastatic potential in pancreatic cancer. *Sci Rep.* 2017;7(1):10060. doi:10.1038/s41598-017-09946-z
55. Yim D.H., Zhang Y.W., Eom S.Y., et al. ITGA1 polymorphisms and haplotypes are associated with gastric cancer risk in a Korean population. *World J Gastroenterol.* 2013;19(35):5870-5876. doi:10.3748/wjg.v19.i35.5870
56. Liu H., Zheng J., Zhu L., et al. Wdr47, Camsaps, and Katanin cooperate to generate ciliary central microtubules. *Nat Commun.* 2021;12(1):5796. doi:10.1038/s41467-021-26058-5
57. Chen Y., Zheng J., Li X., et al. Wdr47 Controls Neuronal Polarization through the Camsap Family Microtubule Minus-End-Binding Proteins. *Cell Rep.* 2020;31(3):107526. doi:10.1016/j.celrep.2020.107526
58. Ren J., Li D., Liu J., et al. Intertwined Wdr47-NTD dimer recognizes a basic-helical motif in Camsap proteins for proper central-pair microtubule formation. *Cell Rep.* 2022;41(6):111589. doi:10.1016/j.celrep.2022.111589
59. Gong X., Zou L., Wang M., et al. Gramicidin inhibits cholangiocarcinoma cell growth by suppressing EGR4. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2020;48(1):53-59. doi:10.1080/21691401.2019.1699808
60. Hogarth C.A., Mitchell D., Small C., Griswold M. EGR4 displays both a cell- and intracellular-specific localization pattern in the developing murine testis. *Dev Dyn.* 2010;239(11):3106-3114. doi:10.1002/dvdy.22442
61. Mookerjee-Basu J., Hooper R., Gross S., et al. Suppression of Ca<sup>2+</sup> signals by EGR4 controls Th1 differentiation and anti-cancer immunity in vivo. *EMBO Rep.* 2020;21(5):e48904. doi:10.15252/embr.201948904
62. Fujikawa-Adachi K., Nishimori I., Taguchi T., Onishi S. Human mitochondrial carbonic anhydrase VB: cDNA cloning, mRNA expression, subcellular localization, and mapping to chromosome x. *J Biol Chem.* 1999;274(30):21228-21233. doi:10.1074/jbc.274.30.21228
63. Shah G.N., Hewett-Emmett D., Grubb J.H., et al. Mitochondrial carbonic anhydrase CA VB: differences in tissue distribution and pattern of evolution from those of CA VA suggest distinct physiological roles. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(4):1677-1682. doi:10.1073/pnas.97.4.1677
64. Brenner V., Nyakatura G., Rosenthal A., Platzer M. Genomic organization of two novel genes on human Xq28: compact head to head arrangement of IDH gamma and TRAP delta is conserved in rat and mouse. *Genomics.* 1997;44(1):8-14. doi:10.1006/geno.1997.4822
65. Fink J.M., Dobyns W.B., Guerrini R., Hirsch B.A. Identification of a duplication of Xq28 associated with bilateral periventricular nodular heterotopia. *Am J Hum Genet.* 1997;61(2):379-387. doi:10.1086/514863
66. Zhu S., Wang W., Zhang J., Ji S., Jing Z., Chen Y.Q. Slc25a5 regulates adipogenesis by modulating ERK signaling in OP9 cells. *Cell Mol Biol Lett.* 2022;27(1):11. doi:10.1186/s11658-022-00314-y
67. Chen Y.J., Hong W.F., Liu M.L., et al. An integrated bioinformatic investigation of mitochondrial solute carrier family 25 (SLC25) in colon cancer followed by preliminary validation of member 5 (SLC25A5) in tumorigenesis. *Cell Death Dis.* 2022;13(3):237. doi:10.1038/s41419-022-04692-1
68. Palmieri F. The mitochondrial transporter family SLC25: identification, properties and physiopathology. *Mol Aspects Med.* 2013;34(2-3):465-484. doi:10.1016/j.mam.2012.05.005
69. Bauer M.F., Gempel K., Reichert A.S., et al. Genetic and structural characterization of the human mitochondrial inner membrane translocase. *J Mol Biol.* 1999;289(1):69-82. doi:10.1006/jmbi.1999.2751
70. Mingting Duan, Yun Ren, Jiwen Zhang, Tingting Zhang, Yanhong Wang, Hongyan Jia. High Expression of TIMM17B Is a Potential Diagnostic and Prognostic Marker of Breast Cancer. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2023;69(3):169-176. doi:10.14715/cmb/2023.69.3.25
71. Serra K.M., Vyzas C., Shehreen S., et al. Vertebral pattern and morphology is determined during embryonic segmentation [published online ahead of print, 2023 Sep 9]. *Dev Dyn.* 2023;10.1002/dvdy.649. doi:10.1002/dvdy.649
72. Yabe T., Uriu K., Takada S. Ripply suppresses Tbx6 to induce dynamic-to-static conversion in somite segmentation. *Nat Commun.* 2023;14(1):2115. doi:10.1038/s41467-023-37745-w
73. Kinoshita H., Ohgane N., Fujino Y., et al. Functional roles of the Ripply-mediated suppression of segmentation gene expression at the anterior presomitic mesoderm in zebrafish. *Mech Dev.* 2018; 152: 21-31. doi: 10.1016/j.mod.2018.06.001

74. Walpole S.M., Hiriyana K.T., Nicolaou A., et al. Identification and characterization of the human homologue (RAI2) of a mouse retinoic acid-induced gene in Xp22. *Genomics*. 1999;55(3):275-283. doi:10.1006/geno.1998.5667
75. Nishikawa S., Uemoto Y., Kim T.S., et al. Low RAI2 expression is a marker of poor prognosis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;187(1):81-93. doi:10.1007/s10549-021-06176-w
76. Zhang W., Kong L., Zhu H., et al. Retinoic Acid-Induced 2 (RAI2) Is a Novel Antagonist of Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling Pathway and Potential Biomarker of Chemosensitivity in Colorectal Cancer. *Front Oncol*. 2022;12:805290. doi:10.3389/fonc.2022.805290
77. Galang G., Mandla R., Ruan H., et al. ATAC-Seq Reveals an Isl1 Enhancer That Regulates Sinoatrial Node Development and Function. *Circ Res*. 2020;127(12):1502-1518. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.317145
78. Bu L., Jiang X., Martin-Puig S., et al. Human ISL1 heart progenitors generate diverse multipotent cardiovascular cell lineages. *Nature*. 2009;460(7251):113-117. doi:10.1038/nature08191
79. Ren J., Miao D., Li Y., Gao R. Spotlight on Isl1: A Key Player in Cardiovascular Development and Diseases. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:793605. doi:10.3389/fcell.2021.793605
80. Wang K., Zhao S., Liu B., et al. Perturbations of BMP/TGF- $\beta$  and VEGF/VEGFR signalling pathways in non-syndromic sporadic brain arteriovenous malformations (BAVM). *J Med Genet*. 2018;55(10):675-684. doi:10.1136/jmedgenet-2017-105224
81. Zhao X., Li D., Qiu Q., et al. Zfyve16 regulates the proliferation of B-lymphoid cells. *Front Med*. 2018;12(5):559-565. doi:10.1007/s11684-017-0562-3
82. Cheong A., Lingutla R., Mager J. Expression analysis of mammalian mitochondrial ribosomal protein genes. *Gene Expr Patterns*. 2020;38:119147. doi:10.1016/j.gep.2020.119147
83. Sultana N., Rahman M., Myti S., Islam J., Mustafa M.G., Nag K. A novel knowledge-derived data potentizing method revealed unique liver cancer-associated genetic variants. *Hum Genomics*. 2019;13(1):30. doi:10.1186/s40246-019-0213-7
84. Fakhro K.A., Choi M., Ware S.M., et al. Rare copy number variations in congenital heart disease patients identify unique genes in left-right patterning. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(7):2915-2920. doi:10.1073/pnas.1019645108
85. Spéder P., Adám G., Noselli S. Type ID unconventional myosin controls left-right asymmetry in *Drosophila*. *Nature*. 2006;440(7085):803-807. doi:10.1038/nature04623
86. Hozumi S., Maeda R., Taniguchi K., et al. An unconventional myosin in *Drosophila* reverses the default handedness in visceral organs. *Nature*. 2006;440(7085):798-802. doi:10.1038/nature04625
5. Bartram U., Wirbelauer J., Speer C.P. Heterotaxy syndrome -- asplenia and polysplenia as indicators of visceral malposition and complex congenital heart disease. *Biol Neonate*. 2005;88(4):278-290. doi:10.1159/000087625
6. Lazarevich A.A. Sindrom geterotaksii u plodov v pervom trimestre beremennosti [Heterotaxy syndrome in fetuses in the first trimester of pregnancy]. *FORCIPE*. 2022;5(S2):294-295. (In Russ.)
7. Grammatikova O.A., Lutaya E.D., Goncharov G.V. Prenatal'naya diagnostika geterotaksicheskikh sindromov [Prenatal diagnosis of heterotaxy syndromes]. *Prenatal'naya Diagnostika [Prenatal Diagnostics]*. 2014;13(2):136-141. (In Russ.)
8. Sun H., Yi T., Hao X., et al. Contribution of single-gene defects to congenital cardiac left-sided lesions in the prenatal setting. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(2):225-232. doi:10.1002/uog.21883
9. Qin X.J., Xu M.M., Ye J.J., et al. De novo disruptive heterozygous MMP21 variants are potential predisposing genetic risk factors in Chinese Han heterotaxy children. *Hum Genomics*. 2022;16. doi:10.1186/s40246-022-00409-9
10. Slepukhina A.A., Lebedev I.N., Lifshitz G.I. Variatsii chisla kopiy DNK v etiologii vrozhdennykh porokov serdtsa [Variation of DNA copies number in etiology of congenital heart defects]. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2018;(10):119-126. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-119-126>
11. Koenig Z.A., Verhoeven A., Rosen D., Petrone A.B. Lateral Heterotaxy Syndrome in a Newborn Caucasian Male. *Cureus*. 12(10):e11205. doi:10.7759/cureus.11205
12. Lee M.Y., Won H.S., Shim J.Y., et al. Prenatal diagnosis of atrial isomerism in the Korean population. *Obstet Gynecol Sci*. 2014;57(3):193-200. doi:10.5468/ogs.2014.57.3.193
13. Ganapathi M., Buchovecky C.M., Cristo F., et al. A novel biallelic loss-of-function variant in *DAND5* causes heterotaxy syndrome. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2022;8(7):a006248. doi:10.1101/mcs.a006248
14. Jia Y., Gao J. Bilateral inferior vena cava combined with the persistent left superior vena cava and hemiazygos continuation of left inferior vena cava with drainage into right atrium: A case report. *Echocardiogr Mt Kisco N*. 2023;40(7):739-742. doi:10.1111/echo.15582
15. Mastromoro G., Guadagnolo D., Novelli A., et al. Prenatal CFAP53-related laterality defect: case report and review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023;36(1):2201653. doi:10.1080/14767058.2023.2201653
16. Le Fevre A., Baptista J., Ellard S., et al. Compound heterozygous *Pkd1l1* variants in a family with two fetuses affected by heterotaxy and complex Chd. *Eur J Med Genet*. 2020;63(2):103657. doi:10.1016/j.ejmg.2019.04.014
17. Buca D.I.P., Khalil A., Rizzo G., et al. Outcome of prenatally diagnosed fetal heterotaxy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(3):323-330. doi:10.1002/uog.17546
18. Kudryavtseva E.V., Kovalev V.V., Kanivets I.V., Kiyevskaia Yu.K., Korostelev S.A. Ispol'zovaniye khromosomnogo mikromatrichnogo analiza v prenatal'noy diagnostike v Rossii [The use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis in Russia]. *Ural'skiy Meditsinskiy Zhurnal [Ural Medical Journal]*. 2017;(11 (155)):12-15. (In Russ.)
19. Kievskaya J.K., Shilova N.V., Kanivets I.V., et al. Primeneniye khromosomnogo mikromatrichnogo analiza dlya diagnostiki khromosomnoy patologii u plodov s vrozhdennymi porokami serdtsa [The use of chromosomal microarray analysis for the diagnosis of chromosomal pathology in fetuses with congenital malformations of the heart]. *Ural'skiy Meditsinskiy Zhurnal [Ural*

## References

1. Seidl-Mlczech E., Kasprian G., Ba-Ssalamah A., et al. Characterization of phenotypic spectrum of fetal heterotaxy syndrome by combining ultrasound and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;58(6):837-845. doi:10.1002/uog.23705
2. Yi T., Sun H., Fu Y., et al. Genetic and Clinical Features of Heterotaxy in a Prenatal Cohort. *Front Genet*. 2022;13. doi:10.3389/fgene.2022.818241
3. Pierpont M.E., Brueckner M., Chung W.K., et al. Genetic Basis for Congenital Heart Disease: Revisited. *Circulation*. 2018;138(21):e653-e711. doi:10.1161/CIR.0000000000000606
4. Saba T.G., Geddes G.C., Ware S.M., et al. A multi-disciplinary, comprehensive approach to management of children with heterotaxy. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17. doi:10.1186/s13023-022-02515-2



- Medical Journal]. 2019;(15 (183)):18-22. doi:10.25694/URMJ.2019.15.06 (In Russ.)
20. Liang S., Shi X., Yu C., et al. Identification of novel candidate genes in heterotaxy syndrome patients with congenital heart diseases by whole exome sequencing. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis.* 2020;1866(12):165906. doi:10.1016/j.bbdis.2020.165906
  21. Liu S., Wei W., Wang P., et al. LOF variants identifying candidate genes of laterality defects patients with congenital heart disease. *PLOS Genet.* 2022;18(12):e1010530. doi:10.1371/journal.pgen.1010530
  22. Ma A.C.H., Mak C.C.Y., Yeung K.S., et al. Monoallelic Mutations in CC2D1A Suggest a Novel Role in Human Heterotaxy and Ciliary Dysfunction. *Circ Genomic Precis Med.* 2020;13(6):e003000. doi:10.1161/CIRCGEN.120.003000
  23. Deniz E., Pasha M., Guerra M.E., et al. CFAP45, a heterotaxy and congenital heart disease gene, affects cilia stability. *Dev Biol.* 2023;499:75-88. doi:10.1016/j.ydbio.2023.04.006
  24. Li A.H., Hanchard N.A., Azamian M., et al. Genetic architecture of laterality defects revealed by whole exome sequencing. *Eur J Hum Genet.* 2019;27(4):563-573. doi:10.1038/s41431-018-0307-z
  25. Tate G. Whole-exome sequencing reveals a combination of extremely rare single-nucleotide polymorphism of DNAH9 and RSPH1 genes in a Japanese fetus with situs viscerum inversus. *Med Mol Morphol.* 2021;54(3):275-280. doi:10.1007/s00795-021-00287-5
  26. Li Y., Yagi H., Onuoha E.O., et al. DNAH6 and Its Interactions with PCD Genes in Heterotaxy and Primary Ciliary Dyskinesia. *PLoS Genet.* 2016;12(2):e1005821. doi:10.1371/journal.pgen.1005821
  27. Xia H., Huang X., Deng S., et al. DNAH11 compound heterozygous variants cause heterotaxy and congenital heart disease. *PLoS ONE.* 2021;16(6):e0252786. doi:10.1371/journal.pone.0252786
  28. Chen W., Wang F., Zeng W., et al. Biallelic mutations of TTC12 and TTC21B were identified in Chinese patients with multisystem ciliopathy syndromes. *Hum Genomics.* 2022;16:48. doi:10.1186/s40246-022-00421-z
  29. Chen W., Zhang Y., Shen L., et al. Biallelic DNAH9 mutations are identified in Chinese patients with defective left-right patterning and cilia-related complex congenital heart disease. *Hum Genet.* 2022;141(8):1339-1353. doi:10.1007/s00439-021-02426-5
  30. Yue Y., Huang Q., Zhu P., et al. Identification of Pathogenic Mutations and Investigation of the NOTCH Pathway Activation in Kartagener Syndrome. *Front Genet.* 2019;10:749. doi:10.3389/fgene.2019.00749
  31. Yuan Z.Z., Fan L.L., Jiang Z.C., Yang Y.F., Tan Z.P. A Novel Nonsense MMP21 Variant Causes Dextrocardia and Congenital Heart Disease in a Han Chinese Patient. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:582350. doi:10.3389/fcvm.2020.582350
  32. Hartill V.L., van de Hoek G., Patel M.P., et al. DNAH11 links heart laterality with the AAA+ ATPase RUVBL1 and ciliary intraflagellar transport. *Hum Mol Genet.* 2018;27(3):529-545. doi:10.1093/hmg/ddx422
  33. Zhang Y., Chen W., Zeng W., Lu Z., Zhou X. Biallelic loss of function NEK3 mutations deacetylate  $\alpha$ -tubulin and downregulate NUP205 that predispose individuals to cilia-related abnormal cardiac left-right patterning. *Cell Death Dis.* 2020;11(11):1005. doi:10.1038/s41419-020-03214-1
  34. Casey J.P., Goggin P., McDaid J., et al. A case report of primary ciliary dyskinesia, laterality defects and developmental delay caused by the co-existence of a single gene and chromosome disorder. *BMC Med Genet.* 2015;16:45. doi:10.1186/s12881-015-0192-z
  35. Bolkier Y., Barel O., Marek-Yagel D., et al. Whole-exome sequencing reveals a monogenic cause in 56% of individuals with laterality disorders and associated congenital heart defects. *J Med Genet.* 2022;59(7):691-696. doi:10.1136/jmedgenet-2021-107775
  36. Burkhalter M.D., Sridhar A., Sampaio P., et al. Imbalanced mitochondrial function provokes heterotaxy via aberrant ciliogenesis. *J Clin Invest.* 129(7):2841-2855. doi:10.1172/JCI98890
  37. Breuer K., Riedhammer K.M., Müller N., et al. Exome sequencing in individuals with cardiovascular laterality defects identifies potential candidate genes. *Eur J Hum Genet.* 2022;30(8):946-954. doi:10.1038/s41431-022-01100-2
  38. Izumi K., Noon S., Wilkens A., Krantz I.D. NKX2.5 mutation identification on exome sequencing in a patient with heterotaxy. *Eur J Med Genet.* 2014;57(10):558-561. doi:10.1016/j.ejmg.2014.08.003
  39. Li L., Shi G., Zhang X., et al. Novel dominant-negative FOXJ1 mutation in a family with heterotaxy plus mouse model. *Transl Pediatr.* 2023;12(8):1476-1489. doi:10.21037/tp-23-27
  40. Alsafwani R.S., Nasser K.K., Shinawi T., et al. Novel MYO1D Missense Variant Identified Through Whole Exome Sequencing and Computational Biology Analysis Expands the Spectrum of Causal Genes of Laterality Defects. *Front Med.* 2021;8. doi:10.3389/fmed.2021.724826
  41. Guimier A., Gabriel G.C., Bajolle F., et al. MMP21 is mutated in human heterotaxy and is required for normal left-right asymmetry in vertebrates. *Nat Genet.* 2015;47(11):1260-1263. doi:10.1038/ng.3376
  42. Suo M.J., Chen W.C., Xu Z.Q., et al. X-linked BCOR variants identified in Chinese Han patients with congenital heart disease. *J Gene Med.* 2023;25(1):e3461. doi:10.1002/jgm.3461
  43. Perles Z., Moon S., Ta-Shma A., et al. A human laterality disorder caused by a homozygous deleterious mutation in MMP21. *J Med Genet.* 2015;52(12):840-847. doi:10.1136/jmedgenet-2015-103336
  44. Vetrini F., D'Alessandro L.C., Akdemir Z.C., et al. Bi-allelic Mutations in PKD1L1 Are Associated with Laterality Defects in Humans. *Am J Hum Genet.* 2016;99(4):886-893. doi:10.1016/j.ajhg.2016.07.011
  45. Shih J.C., Ma G.C., Cheng W.C., Chen C.Y., Wu W.J., Chen M. SMAD2 as risk locus for human left atrial isomerism detected by mother-fetus-pair exome sequencing and imaging studies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(5):702-705. doi:10.1002/uog.19097
  46. Zahid M., Bais A., Tian X., et al. Airway ciliary dysfunction and respiratory symptoms in patients with transposition of the great arteries. *PLoS ONE.* 2018;13(2):e0191605. doi:10.1371/journal.pone.0191605
  47. Wang Y., Dai X., Liu H., Peng J., Chen J. A novel ZIC3 mutation in a Chinese family with heterotaxy and multiple types of congenital heart defect. *Prenat Diagn.* 2023;43(3):275-279. doi:10.1002/pd.6294
  48. Marek-Yagel D., Bolkier Y., Barel O., et al. A founder truncating variant in GDF1 causes autosomal-recessive right isomerism and associated congenital heart defects in multiplex Arab kindreds. *Am J Med Genet A.* 2020;182(5):987-993. doi:10.1002/ajmg.a.61509
  49. Karaca E., Yuregir O.O., Bozdogan S.T., et al. Rare variants in the notch signaling pathway describe a novel type of autosomal recessive Klippel-Feil syndrome. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(11):2795-2799. doi:10.1002/ajmg.a.37263
  50. Panchal N.K., Evan Prince S. The NEK family of serine/threonine kinases as a biomarker for cancer. *Clin Exp Med.* 2023;23(1):17-30. doi:10.1007/s10238-021-00782-0
  51. Cao Y., Song J., Chen J., Xiao J., Ni J., Wu C. Overexpression of NEK3 is associated with poor prognosis in patients with gastric cancer. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(3):e9630. doi:10.1097/MD.00000000000009630
  52. Miller S.L., Antico G., Raghunath P.N., Tomaszewski J.E., Clevenger C.V. Nek3 kinase regulates prolactin-mediated cytoskeletal reorganization and motility of breast cancer cells. *Oncogene.* 2007;26(32):4668-4678. doi:10.1038/sj.onc.1210264

53. Suzuki K., Okuno T., Yamamoto M., et al. Semaphorin 7A initiates T-cell-mediated inflammatory responses through alpha1beta1 integrin. *Nature*. 2007;446(7136):680-684. doi:10.1038/nature05652
54. Gharibi A., La Kim S., Molnar J., et al. ITGA1 is a pre-malignant biomarker that promotes therapy resistance and metastatic potential in pancreatic cancer. *Sci Rep*. 2017;7(1):10060. doi:10.1038/s41598-017-09946-z
55. Yim D.H., Zhang Y.W., Eom S.Y., et al. ITGA1 polymorphisms and haplotypes are associated with gastric cancer risk in a Korean population. *World J Gastroenterol*. 2013;19(35):5870-5876. doi:10.3748/wjg.v19.i35.5870
56. Liu H., Zheng J., Zhu L., et al. Wdr47, Camsaps, and Katanin cooperate to generate ciliary central microtubules. *Nat Commun*. 2021;12(1):5796. doi:10.1038/s41467-021-26058-5
57. Chen Y., Zheng J., Li X., et al. Wdr47 Controls Neuronal Polarization through the Camsap Family Microtubule Minus-End-Binding Proteins. *Cell Rep*. 2020;31(3):107526. doi:10.1016/j.celrep.2020.107526
58. Ren J., Li D., Liu J., et al. Intertwined Wdr47-NTD dimer recognizes a basic-helical motif in Camsap proteins for proper central-pair microtubule formation. *Cell Rep*. 2022;41(6):111589. doi:10.1016/j.celrep.2022.111589
59. Gong X., Zou L., Wang M., et al. Gramicidin inhibits cholangiocarcinoma cell growth by suppressing EGR4. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2020;48(1):53-59. doi:10.1080/21691401.2019.1699808
60. Hogarth C.A., Mitchell D., Small C., Griswold M. EGR4 displays both a cell- and intracellular-specific localization pattern in the developing murine testis. *Dev Dyn*. 2010;239(11):3106-3114. doi:10.1002/dvdy.22442
61. Mookerjee-Basu J., Hooper R., Gross S., et al. Suppression of Ca<sup>2+</sup> signals by EGR4 controls Th1 differentiation and anti-cancer immunity in vivo. *EMBO Rep*. 2020;21(5):e48904. doi:10.15252/embr.201948904
62. Fujikawa-Adachi K., Nishimori I., Taguchi T., Onishi S. Human mitochondrial carbonic anhydrase VB. cDNA cloning, mRNA expression, subcellular localization, and mapping to chromosome x. *J Biol Chem*. 1999;274(30):21228-21233. doi:10.1074/jbc.274.30.21228
63. Shah G.N., Hewett-Emmett D., Grubb J.H., et al. Mitochondrial carbonic anhydrase CA VB: differences in tissue distribution and pattern of evolution from those of CA VA suggest distinct physiological roles. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(4):1677-1682. doi:10.1073/pnas.97.4.1677
64. Brenner V., Nyakatura G., Rosenthal A., Platzer M. Genomic organization of two novel genes on human Xq28: compact head to head arrangement of IDH gamma and TRAP delta is conserved in rat and mouse. *Genomics*. 1997;44(1):8-14. doi:10.1006/geno.1997.4822
65. Fink J.M., Dobyns W.B., Guerrini R., Hirsch B.A. Identification of a duplication of Xq28 associated with bilateral periventricular nodular heterotopia. *Am J Hum Genet*. 1997;61(2):379-387. doi:10.1086/514863
66. Zhu S., Wang W., Zhang J., Ji S., Jing Z., Chen Y.Q. Slc25a5 regulates adipogenesis by modulating ERK signaling in OP9 cells. *Cell Mol Biol Lett*. 2022;27(1):11. doi:10.1186/s11658-022-00314-y
67. Chen Y.J., Hong W.F., Liu M.L., et al. An integrated bioinformatic investigation of mitochondrial solute carrier family 25 (SLC25) in colon cancer followed by preliminary validation of member 5 (SLC25A5) in tumorigenesis. *Cell Death Dis*. 2022;13(3):237. doi:10.1038/s41419-022-04692-1
68. Palmieri F. The mitochondrial transporter family SLC25: identification, properties and physiopathology. *Mol Aspects Med*. 2013;34(2-3):465-484. doi:10.1016/j.mam.2012.05.005
69. Bauer M.F., Gempel K., Reichert A.S., et al. Genetic and structural characterization of the human mitochondrial inner membrane translocase. *J Mol Biol*. 1999;289(1):69-82. doi:10.1006/jmbi.1999.2751
70. Mingting Duan, Yun Ren, Jiwen Zhang, Tingting Zhang, Yanhong Wang, Hongyan Jia. High Expression of TIMM17B Is a Potential Diagnostic and Prognostic Marker of Breast Cancer. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2023;69(3):169-176. doi:10.14715/cmb/2023.69.3.25
71. Serra K.M., Vyzas C., Shehreen S., et al. Vertebral pattern and morphology is determined during embryonic segmentation [published online ahead of print, 2023 Sep 9]. *Dev Dyn*. 2023;10.1002/dvdy.649. doi:10.1002/dvdy.649
72. Yabe T., Uriu K., Takada S. Ripply suppresses Tbx6 to induce dynamic-to-static conversion in somite segmentation. *Nat Commun*. 2023;14(1):2115. doi:10.1038/s41467-023-37745-w
73. Kinoshita H., Ohgane N., Fujino Y., et al. Functional roles of the Ripply-mediated suppression of segmentation gene expression at the anterior presomitic mesoderm in zebrafish. *Mech Dev*. 2018;152:21-31. doi:10.1016/j.mod.2018.06.001
74. Walpole S.M., Hiriyana K.T., Nicolaou A., et al. Identification and characterization of the human homologue (RAI2) of a mouse retinoic acid-induced gene in Xp22. *Genomics*. 1999;55(3):275-283. doi:10.1006/geno.1998.5667
75. Nishikawa S., Uemoto Y., Kim T.S., et al. Low RAI2 expression is a marker of poor prognosis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;187(1):81-93. doi:10.1007/s10549-021-06176-w
76. Zhang W., Kong L., Zhu H., et al. Retinoic Acid-Induced 2 (RAI2) Is a Novel Antagonist of Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling Pathway and Potential Biomarker of Chemoresensitivity in Colorectal Cancer. *Front Oncol*. 2022;12:805290. doi:10.3389/fonc.2022.805290
77. Galang G., Mandla R., Ruan H., et al. ATAC-Seq Reveals an Isl1 Enhancer That Regulates Sinoatrial Node Development and Function. *Circ Res*. 2020;127(12):1502-1518. doi:10.1161/CIRCRESA-HA.120.317145
78. Bu L., Jiang X., Martin-Puig S., et al. Human ISL1 heart progenitors generate diverse multipotent cardiovascular cell lineages. *Nature*. 2009;460(7251):113-117. doi:10.1038/nature08191
79. Ren J., Miao D., Li Y., Gao R. Spotlight on Isl1: A Key Player in Cardiovascular Development and Diseases. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:793605. doi:10.3389/fcell.2021.793605
80. Wang K., Zhao S., Liu B., et al. Perturbations of BMP/TGF- $\beta$  and VEGF/VEGFR signalling pathways in non-syndromic sporadic brain arteriovenous malformations (BAVM). *J Med Genet*. 2018;55(10):675-684. doi:10.1136/jmedgenet-2017-105224
81. Zhao X., Li D., Qiu Q., et al. Zfyve16 regulates the proliferation of B-lymphoid cells. *Front Med*. 2018;12(5):559-565. doi:10.1007/s11684-017-0562-3
82. Cheong A., Lingutla R., Mager J. Expression analysis of mammalian mitochondrial ribosomal protein genes. *Gene Expr Patterns*. 2020;38:119147. doi:10.1016/j.gep.2020.119147
83. Sultana N., Rahman M., Myti S., Islam J., Mustafa M.G., Nag K. A novel knowledge-derived data potentiating method revealed unique liver cancer-associated genetic variants. *Hum Genomics*. 2019;13(1):30. doi:10.1186/s40246-019-0213-7
84. Fakhro K.A., Choi M., Ware S.M., et al. Rare copy number variations in congenital heart disease patients identify unique genes in left-right patterning. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(7):2915-2920. doi:10.1073/pnas.1019645108
85. Spéder P., Adám G., Noselli S. Type ID unconventional myosin controls left-right asymmetry in Drosophila. *Nature*. 2006;440(7085):803-807. doi:10.1038/nature04623
86. Hozumi S., Maeda R., Taniguchi K., et al. An unconventional myosin in Drosophila reverses the default handedness in visceral organs. *Nature*. 2006;440(7085):798-802. doi:10.1038/nature04625