

# Хрящевой протеин при различных типах дисплазии

Ю.С. Белова<sup>1</sup>, профессор Е.В. Карякина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

<sup>2</sup>НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

## РЕЗЮМЕ

В работе приводятся литературные данные о значении хрящевого олигомерного матриксного протеина в развитии псевдохондроплазии и множественной эпифизарной дисплазии, которые доказывают, что почти всегда причиной возникновения псевдохондроплазии являются мутации в гене хрящевого олигомерного матриксного протеина, которые подтверждают генетическую предрасположенность к этому заболеванию. При множественной эпифизарной дисплазии ценность определения хрящевого олигомерного матриксного протеина заключается в дифференциальной диагностике выявления скелетных дисплазий у детей с необъяснимыми нервными симптомами.

Высказывается предположение, что между псевдохондроплазией и множественной эпифизарной дисплазией существуют фенотипические перекрытия, подтверждающиеся идентификацией генных мутаций в хрящевом олигомерном матриксном протеине. Анализ приведенных в обзоре данных подтверждает общие патогенетические механизмы, лежащие в основе двух клинически связанных хондроплазий, псевдохондроплазии и множественной эпифизарной дисплазии.

Результаты проведенных собственных исследований и литературные данные обосновывают целесообразность включения в оценку состояния метаболического гомеостаза детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в качестве современного биологического маркера метаболизма хрящевой ткани хрящевого олигомерного матриксного протеина наряду с другими показателями, характеризующими метаболическое состояние организма.

**Ключевые слова:** хрящевой олигомерный матриксный протеин, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, дети.

**Для цитирования:** Белова, Ю.С. Карякина Е.В. Хрящевой протеин при различных типах дисплазии // РМЖ. 2017. № 19. С. 1352–1355.

## ABSTRACT

Cartilage oligomeric matrix protein in various types of dysplasia

Belova Yu.S.<sup>1</sup>, Karyakina E.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky

<sup>2</sup>Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky

This study provides data about the importance of cartilage oligomeric matrix protein in the development of pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia, which prove that the most common causes of pseudoachondroplasia are mutations in the cartilage oligomeric matrix protein, which confirm a genetic predisposition to the disease. In multiple epiphyseal dysplasia the determination of cartilage oligomeric matrix protein provides the differential diagnosis in order to identify skeletal dysplasias in children with unexplained nerve symptoms.

It is suggested that there are phenotypic overlaps between pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia, which are proved by the identification of gene mutations in the cartilage oligomeric matrix protein. The analysis of the data presented in the review confirms that there are common pathogenetic mechanisms underlying the two clinically related achondroplasias, pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia.

The results of our own studies and published data justify the advisability of including cartilaginous oligomeric matrix protein into the metabolic homeostasis assessment of children with undifferentiated connective tissue dysplasia, as an up-to-date biological marker of the cartilage tissue metabolism, along with other indicators characterizing the metabolic state of the body.

**Key words:** cartilaginous oligomeric matrix protein, undifferentiated connective tissue dysplasia, children.

**For citation:** Belova Yu.S., Karyakina E.V. Cartilage oligomeric matrix protein in various types of dysplasia // RMJ. 2017. № 19. P. 1352–1355.

**Х**рящевой протеин, или хрящевой олигомерный матриксный протеин (ХОМП), известен как маркер метаболизма хрящевой ткани [1, 2], который играет немаловажную роль в ее организации, развитии и функционировании. Еще большую значимость этот белок приобрел после открытия мутаций в его гене, приводящих к таким патологическим состояниям, как псевдохондроплазия (ПХП) [3–5] и некоторые формы множественной эпифизарной дисплазии (МЭД) [6].

## Псевдохондроплазия

ПХП представляет собой аутосомно-доминантную форму скелетной дисплазии, вызванной мутациями генов, коди-

рующих структурные компоненты хряща основного вещества соединительной ткани. Диагноз ПХП ставится на основании анализа семейного анамнеза и рентгенологического обследования, иногда для подтверждения диагноза проводятся фенотипические и геномные исследования [7]. Клиническими проявлениями заболевания могут быть деформация конечностей, сращение эпифизов, общая слабость связочного аппарата, непропорциональная низкорослость [8], растяжение связок, способствующее деформации конечностей, раннее начало развития артрита и остеоартроза [9].

H.R. Song et al. установили связь мутаций, происходящих в гене ХОМП, с малым ростом и патологическим укорочением предплечья и голени у взрослых пациентов с

ризомелической формой карликовости и диагнозом ПХП, поставленным на основании клинических и рентгенологических данных [10].

В основном большинство происходящих мутаций в гене ХОМП при ПХП затрагивают один из 8 кальцийсвязывающих доменов. Типичные для ПХП клинические и рентгенологические проявления описаны у 4-летней девочки и ее 31-летнего отца, у которых была определена связь мутации 1345-1347ССС в экзоне 13 ХОМП. Эти данные еще раз подтверждают, что ген ХОМП – единственный в настоящее время ген, отвечающий за возникновение и развитие ПХП, при этом важным условием для нормального функционирования ХОМП является наличие кальцийсвязывающих доменов [11].

В литературе имеется описание проявления у ребенка скелетной дисплазии, возникшей в результате сочетания фенотипов ПХП с мутацией в гене ХОМП, и спондилоэпифизарной врожденной дисплазии, вызванной мутациями в гене проколлагена II типа. У пробанда матери была ПХП, а его отец имел спондилоэпифизарную врожденную дисплазию. У ребенка по клиническим и рентгенологическим данным было заподозрено наличие обоих фенотипов, что подтверждалось молекулярным анализом. В данной семье имелась сегрегированность фенотипов. Приведенный случай больного с двойным гетерозиготным фенотипом может быть полезным в проведении консультаций семей по поводу риска возникновения патологии, а также дальнейшего прогнозирования течения заболевания [12].

В клинической практике иногда встречаются случаи сомнительного наследования ПХП. В двух семьях с ПХП, которые изначально считались представителями аутосомно-рецессивного наследования данной патологии, при изучении соматической мозаичности было установлено, что аутосомно-рецессивное наследование – это маловероятное явление, поэтому все случаи ПХП должны быть изучены на предмет мутаций в гене ХОМП [13]. Трудно диагностируемые состояния, сходные по своей симптоматике и клиническим проявлениям с ПХП, но без дефекта в гене ХОМП, могут быть заподозрены у пациентов с необычайно выраженной карликовостью, тяжелыми эпиметафизарными аномалиями [8], поэтому у таких пациентов должна проводиться дифференциальная диагностика.

За рубежом были проведены исследования в целях изучения пациентов, у родителей которых не было генетических изменений ХОМП. Описан случай мальчика-китайца, 2,7 года, с типичными клиническими проявлениями ПХП (непропорционально короткие конечности, низкорослость, брахидактилия), при этом на рентгенограммах у ребенка имелись очаги эпифизов, отмечались овальная форма тел позвонков и короткие трубчатые кости. Авторы данного исследования установили гетерозиготные мутации по результатам анализа секвенирования ДНК гена ХОМП, при этом у родителей ребенка не наблюдалось никакой генетической патологии [14]. Похожие наблюдения представлены в зарубежной литературе на примере пациентов детского возраста. У мальчика с ПХП и сильно выраженной низкорослостью были выявлены мутации в гене ХОМП, которые отсутствовали у обоих его родителей [15]. Аналогичные признаки отмечены у девочки 6 лет с ранней выраженной и тяжелой ПХП, при этом ее родители были здоровы по результатам клинического и рентгенологического обследования. Заболевание ребенка проявлялось ризомелической карликовостью, деформацией позвоночника, не-

стабильностью суставов и ранним развитием остеоартроза. У девочки не было отклонений от нормы до 3-месячного возраста, далее наблюдался замедленный темп роста конечностей относительно туловища. С возрастом ризомелическая карликовость стала очевидной, и с 15-месячного возраста, когда ребенок начал ходить, болезнь стала прогрессировать. На рентгенограммах отмечались очаги эпифизов и патологически сформированная вертлужная впадина [16].

Почти всегда причиной возникновения ПХП являются мутации в гене ХОМП, однако встречаются пациенты с ПХП, фенотип которых не имеет признаков данной мутации, что подтверждает генетическую предрасположенность к данному заболеванию [17].

### *Множественная эпифизарная дисплазия*

МЭД – это форма хондродисплазии с аутосомно-доминантным типом наследования [18], вызываемая мутациями в генах ХОМП или коллагена IX типа [19]. Для данной наследственной патологии с нарушением эндохондрального окостенения характерны невысокий рост, овальная форма тел позвонков, короткие конечности и их деформация, проявляющаяся О-образным искривлением ног, дисплазией бедер, укорочением шейки бедра, скошенным дистальным концом большеберцовой кости, укорочением костей запястья и фаланг.

Сложный генетический фон делает МЭД клинически неоднородной [18]. В зависимости от молекулярно-генетических причин возникновения МЭД подразделяется на 6 типов. Первый тип – Fairbank – является аутосомно-доминантным заболеванием, молекулярно-генетическая причина которого заключается в мутации гена ХОМП [20].

Обычно МЭД передается по наследству как доминантный признак, однако у четверти пациентов это заболевание проявляется как рецессивный признак [21]. Как правило, к общим симптомам МЭД относятся боль и неподвижность суставов, но иногда заболевание сопровождается нервно-мышечными расстройствами с гипотонией и слабостью в мышцах, особенно в детском возрасте. Голландскими учеными описан клинический случай наблюдения семилетнего мальчика с небольшим ростом, слабостью в ногах и неуверенной походкой. Ребенку был поставлен диагноз «скелетная эпифизарная дисплазия, подтвержденная анализом ДНК, показавшим мутации в гене ХОМП». Целесообразность представленного исследования заключалась в проведении дифференциальной диагностики для выявления скелетных дисплазий у детей с необъяснимыми нервными симптомами [21].

Ряд авторов предполагают, что между ПХП и МЭД существуют фенотипические перекрытия, подтверждающиеся идентификацией ХОМП-генных мутаций. Так, при обследовании двух семей (одна с легкой формой ПХП, а вторая – с МЭД) была определена миссенс-мутация, связанная с заменой одного нуклеотида на другой и способствующая замене аминокислоты в полипептидной цепи, что приводило к МЭД Fairbank [3]. В Корее проводились похожие исследования по определению мутаций в гене ХОМП у пациентов с ПХП и МЭД. При этом мутации в гене ХОМП имелись у всех 9 пациентов с ПХП, в то время как из 5 пациентов с МЭД они обнаружены только у 3-х пациентов [22]. Анализ приведенных данных подтверждает общие патогенетические механизмы, лежащие в основе двух клинически связанных хондроплазий – ПХП и МЭД [23].

### Дисплазия соединительной ткани

Дисплазию соединительной ткани определяют как «генетически детерминированное нарушение развития соединительной ткани, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях с прогрессирующим течением и определяющее особенности ассоциированной патологии» [24–26]. На сегодняшний день существуют 2 формы дисплазии соединительной ткани – дифференцированная и недифференцированная [27].

К *дифференцированной дисплазии* соединительной ткани относятся редко встречающиеся заболевания соединительной ткани с известным генным дефектом определенного типа наследования и яркими клиническими проявлениями. *Недифференцированная дисплазия* – достаточно часто встречающаяся патология у детей, при которой изменения в геноме происходят внутриутробно под воздействием многих факторов. Этот вид дисплазии характеризуется различными клиническими проявлениями.

Необходимость изучения дисплазии соединительной ткани обуславливается ее распространенностью в популяции, высоким уровнем инвалидности и связанным с инвалидностью снижением качества жизни данного контингента [28–32].

Патологические изменения метаболизма соединительной ткани, обнаруженные у новорожденных, в более позднем периоде становятся еще более выраженными, особенно в подростковом возрасте, когда происходит половое созревание и связанная с ним перестройка организма. В дальнейшем вовлекаются внутренние органы с развитием в них малых аномалий, нарушением функций и относительной декомпенсацией [33].

Вопросы дисплазии соединительной ткани волнуют не только педиатров, но и врачей других специальностей, т. к. в последнее время увеличилось количество пациентов с признаками данной патологии. Проведенный литературный анализ убедительно демонстрирует важное значение дисплазии соединительной ткани в возникновении, развитии и течении многих заболеваний [34].

Ярким примером дисплазии соединительной ткани является врожденная патология тазобедренного сустава – наиболее распространенный вид патологии опорно-двигательной системы у детей. Дисплазия тазобедренного сустава подразумевает патологию развития суставных структур в пре- и постнатальные периоды, в результате которой формируется неправильная пространственно-размерная конфигурация тазобедренного сустава (неправильное положение вертлужной впадины и головки бедра относительно друг друга).

Причин развития дисплазии тазобедренного сустава достаточно много. Чаще всего встречается дисплазия соединительной ткани, обусловленная наследственной предрасположенностью, в связи с чем врачу необходимо выявлять родственников с системными заболеваниями, негативно влияющими на метаболизм соединительной ткани, а также с дисплазией тазобедренных суставов. Существует мнение о неблагоприятном воздействии экологических факторов (загрязнение окружающей среды) на внутриутробное развитие плода. Гормональный фактор вызывает повышение уровня прогестерона на последних сроках беременности, способствуя структурным и функциональным нарушениям связочно-мышечного аппарата плода, что приводит к развитию нестабильности его тазобедренных суставов. Кроме того, в конце беременности в организме

матери вырабатывается в больших количествах гормон окситоцин, стимулирующий родовую деятельность и повышающий тонус мышц бедра плода, тем самым способствуя подвывиху его тазобедренных суставов. Данное явление чаще наблюдается у девочек. Развитию дисплазии тазобедренных суставов способствуют длительное течение родов, осложненных ягодичным предлежанием, а также тугое пеленание ребенка.

Тазобедренный сустав, один из самых крупных суставов нашего организма, выполняет опорную функцию и несет большую нагрузку при ходьбе и беге. При нормальной физиологии строение тазобедренного сустава представлено вертлужной впадиной, в которой находится головка бедренной кости, связанная с самой бедренной костью посредством шейки бедра, ниже которой находится большой вертел, к которому присоединяются мышцы ягодич. Суставная капсула тазобедренного сустава удерживается связками, крепящимися с одного конца к тазовой кости и с другого конца к бедренной кости. Оптимальное функционирование тазобедренного сустава достигается правильной конфигурацией и гармоничной взаимосвязанностью всех компонентов сустава. В клинической практике достаточно часто встречается патология того или иного компонента сустава: патологическое строение вертлужной впадины (изменение формы, утолщение дна), головки бедренной кости (изменение формы и размера), нарушение функционирования связочного аппарата головки бедренной кости, укорочение шейки бедренной кости при изменении ее диафизарного угла и антиверсии, изменение лимбуса, оссификация хрящевой ткани. Все перечисленные нарушения могут приводить к развитию дисплазии тазобедренного сустава.

В клинической практике дисплазия соединительной ткани проявляется в виде ацетабулярной дисплазии, дисплазии проксимального отдела бедренной кости и ротационной дисплазии.

К *ацетабулярной дисплазии* относится патологическое изменение вертлужной впадины бедра, в частности хрящевой ткани лимбуса, который под давлением головки деформируется и может вытесняться либо наружу, либо заворачиваться внутрь сустава, тем самым способствуя растяжению капсулы, развитию оссификационных процессов хрящевой ткани, что увеличивает смещение бедренной головки тазобедренного сустава.

*Дисплазия проксимального отдела бедренной кости* характеризуется изменением угла между вертлужной впадиной и головкой бедренной кости. При этом наблюдаются патологические нарушения в положении шейки бедренной кости в виде увеличения угла при инклинации или уменьшения диафизарного угла.

*Ротационная дисплазия* заключается в изменении положения головки бедренной кости по отношению к вертлужной впадине.

В зависимости от степени тяжести патологического процесса в тазобедренном суставе при дисплазии соединительной ткани выделяют: предвывих, подвывих и вывих.

*Предвывих* (стадия незрелого сустава) характеризуется неявно выраженными отклонениями в виде скошенных ацетабулярных углов крыши вертлужной впадины, некоторого смещения головки бедренной кости, которая из-за слабости капсулы имеет свойство свободно вывихиваться и возвращаться на место. Данное явление называется синдромом соскальзывания. Сустав в этом случае считается



правильно сформированным, но незрелым. При этой форме дисплазии вовремя проведенные лечебные мероприятия дают положительный эффект.

Для *подвывиха* бедра (стадия начальных морфологических изменений в суставе) характерно смещение головки бедра в сторону или кверху относительно вертлужной впадины, однако при этом она не выходит за ее пределы. Прогноз благоприятный, возможно формирование полноценного сустава при условии ранней адекватной терапии.

При *вывихе* бедра происходит полный выход головки бедренной кости из вертлужной впадины. Вывих может быть врожденным или приобретенным в результате неправильного лечения предыдущих стадий заболевания.

Предварительный диагноз дисплазии соединительной ткани у детей основывается на выявленных при внешнем осмотре особенностях: ограничение отведения бедра, укорочение его при одинаковом положении ног, согнутых в коленях и тазобедренных суставах (на пораженной конечности колено расположено ниже по сравнению со здоровой конечностью), наличие асимметрии ягодичных складок и симптом щелчка (симптом Маркса – Ортолани). При наличии указанных признаков диагноз уточняется с помощью УЗИ и рентгенологического исследования у детей после 3-х месяцев жизни.

### **Возможность применения хрящевого олигомерного матриксного протеина в оценке метаболизма хрящевой ткани при дисплазии соединительной ткани**

В настоящее время недифференцированная дисплазия соединительной ткани у детей – часто встречающееся явление [35–37].

Недостаточная изученность метаболических процессов при данной патологии требует поиска новых диагностических показателей для оценки происходящих явлений и понимания механизмов их развития. Для решения этой задачи было проведено исследование, направленное на изучение метаболического состояния 43 детей (34 девочки и 9 мальчиков) младшего возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. У 14 обследованных детей был двусторонний и у 29 – односторонний врожденный вывих бедра. Состояние метаболического гомеостаза детей оценивалось с помощью клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования. Клиническое обследование заключалось в определении фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани, инструментальное – в проведении рентгенографии. С помощью лабораторных методов определялись общепринятые показатели метаболического гомеостаза (СОЭ, гемоглобин, лейкоцитарная формула, общий белок, альбумин, глюкоза, мочевины, С-реактивный протеин, фракции билирубина), а также изучались обмен хрящевой ткани (ХОМП, сульфатированные гликозаминогликаны), состояние иммунной системы (цитокины: IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, иммуноглобулины: А, М, G, E) и свободнорадикальные процессы (гидроперекиси, малоновый диальдегид, супероксиддисмутаза, церулоплазмин).

Анализ результатов данного исследования показал, что у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани имелись отрицательная направленность традиционных лабораторных показателей, несостоятельность иммунной системы и активность свободнорадикальных процессов. При этом обращало на себя внимание ста-

тистически достоверное ( $p < 0,01$ ) повышение уровня ХОМП и сульфатированных гликозаминогликанов по сравнению с их уровнем у практически здоровых детей, что свидетельствовало о нарушении метаболических процессов в хрящевой ткани. Таким образом, у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани имелись выраженные нарушения метаболического гомеостаза, подтвержденные лабораторными методами исследования. В педиатрии, как нигде, необходима ранняя диагностика патологических состояний для своевременного выбора тактики ведения этой особой группы пациентов. Принимая во внимание имеющиеся литературные данные и результаты собственных исследований, считаем необходимым включить в изучение метаболического гомеостаза у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани оценку современных биологических маркеров метаболизма хрящевой ткани, в частности ХОМБ, наряду с другими показателями, характеризующими метаболический статус организма.

### **Литература**

1. Гнилорыбов А.М., Хрещак Т.П. Роль олигомерного матриксного протеина хряща в диагностике поражения суставов // Укр. ревматол. журн. 2004. №17(3). С. 8–11 [Gnilorybov A.M., Hreshchak T.P. Rol' oligomernogo matriksnogo proteina hrjashha v diagnostike porazhenija sustavov // Ukr. revmatol. zhurn. 2004. №17(3). S. 8–11 (in Russian)].
2. Белова Ю.С. Биологическая роль олигомерного матриксного белка хряща в обменных процессах соединительной ткани // Успехи физиологических наук. 2015. Т. 46. №4. С. 90–96 [Belova Ju.S. Biologicheskaja rol' oligomernogo matriksnogo belka hrjashha v obmennyh processah soedinitel'noj tkani // Uspehi fiziologicheskikh nauk. 2015. T. 46. №4. S. 90–96 (in Russian)].
3. Briggs M.D., Mortier G.R., Cole W.G. et al. Diverse mutations in the gene for cartilage oligomeric matrix protein in the pseudoachondroplasia-multiple epiphyseal dysplasia disease spectrum // Am J. Hum. Genet. 1998. Vol. 62(2). P. 311–319.
4. Hecht J.T., Makitie O., Hayes E. et al. Chondrocyte cell death and intracellular distribution of COMP and type IX collagen in the pseudoachondroplasia growth plate // J. Orthop. Res. 2004. Vol. 22(4). P. 759–767.
5. Maddox B.K., Mokashi A., Keene D.R., B chinger H.P. A cartilage oligomeric matrix protein mutation associated with pseudoachondroplasia changes the structural and functional properties of the type 3 domain // J. Biol. Chem. 2000. Vol. 14. №275(15). P. 11412–11417.
6. Posey K.L., Hecht J.T. The role of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in skeletal disease // Curr. Drug. Targets. 2008. Vol. 9(10). P. 869–877.
7. Liu F.X., Li Z.L., Wei Z.J. et al. Genetic analysis and serum level of cartilage oligomeric matrix protein in patients with pseudoachondroplasia // Chin. Med. J. (Engl). 2010. Vol. 123(16). P. 2181–2184.
8. Spranger J.W., Zabel B., Kennedy J. et al. A disorder resembling pseudoachondroplasia but without COMP mutation // Am. J. Med. Genet. A. 2005. Vol. 1. №132A(1). P. 20–24.
9. Vranka J., Mokashi A., Keene D.R. et al. Selective intracellular retention of extracellular matrix proteins and chaperones associated with pseudoachondroplasia // Matrix. Biol. 2001. Vol. 20(7). P. 439–450.
10. Song H.R., Li Q.W., Oh C.W. et al. Mesomelic dwarfism in pseudoachondroplasia // J. Pediatr. Orthop. B. 2004. Vol. 13(5). P. 340–344.
11. Shotelersuk V., Punyashtithi R. A novel mutation of the COMP gene in a Thai family with pseudoachondroplasia // Int J. Mol. Med. 2002. Vol. 9(1). P. 81–84.
12. Unger S., Korkko J., Krakow D. et al. Double heterozygosity for pseudoachondroplasia and spondyloepiphyseal dysplasia congenital // Am J. Med. Genet. 2001. Vol. 22. № 104(2). P. 140–146.
13. Ferguson H.L., Deere M., Evans R. et al. Mosaicism in pseudoachondroplasia // Am J. Med. Genet. 1997. Vol. 13. №70(3). P. 287–291.
14. Xie X., Liao L., Gao J., Luo X. A novel COMP mutation in a Chinese patient with pseudoachondroplasia // Gene. 2013. Vol. 10. №522(1). P. 102–106.
15. Elliott A.M., Bocangel P., Reed M.H., Greenberg C.R. A novel COMP mutation in an Inuit patient with pseudoachondroplasia and severe short stature // Genet. Mol. Res. 2010. Vol. 8. №9(3). P. 1785–1790.
16. Radlovi V., Smoljani Z., Radlovi N. et al. Pseudoachondroplasia: a case report // Srp. Arh. Celok. Lek. 2013. Vol. 141(9–10). P. 676–679.
17. Jung W.W., Balce G.C., Cho J.W. et al. COMP and COL9A3 mutations and their relationship to the pseudoachondroplasia phenotype // Int J. Mol. Med. 2010. Vol. 26(6). P. 885–891.
18. Czarny-Ratajczak M., Lohiniva J., Rogala P. et al. A mutation in COL9A1 causes multiple epiphyseal dysplasia: further evidence for locus heterogeneity // Am. J. Hum. Genet. 2001. Vol. 69(5). P. 969–980.
19. Bönemann C.G., Cox G.F., Shapiro F. et al. A mutation in the alpha 3 chain of type IX collagen causes autosomal dominant multiple epiphyseal dysplasia with mild myopathy // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2000. Vol. 1. №97(3). P. 1212–1217.