

УДК: 616.22-009.11:636.7
DOI: 10.52419/issn2072-2419.2023.2.206

КЛИНИКО-ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАРАЛИЧА ГОРТАНИ У СОБАК

Мукий Ю.В. * – к.б.н., доцент кафедры ветеринарной гигиены, кормления и разведения животных, Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины (ORCID 0000-0003-3371-298X), Костюнина О.В. – д.б.н., ведущий научный сотрудник группы молекулярных основ селекции, ФГБ-НУ ФИЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста (ORCID 0000-0001-8206-3221).

*jul.ma2015@yandex.ru

Ключевые слова: паралич гортани у собак, разведение и генетика собак.
Key words: paralysis of the larynx in dogs, breeding and genetics of dogs

Поступила: 20.04.2023

Принята к публикации: 10.05.2023
Опубликована онлайн: 29.06.2023



РЕФЕРАТ

В обзорной статье рассмотрены основные клинические признаки паралича гортани и патологические изменения, связанные с ним и другими неврологическими патологиями. Эти наследственные невропатии собак образуют группу дегенеративных заболеваний, поражающих двигательные и/или чувствительные и вегетативные периферические нервы и имеют сходные симптомы. Аксональные формы, связанные с генерализованной полиневропатией и параличом гортани, описаны у нескольких пород собак: далматинцев, аляскинских маламутов, ротвейлеров, лабрадор-ретриверов, леонбергеров, сенбернаров, итальянских спинолей, пиренейских горных собак, подгальских овчарок, коккер-спаниелей, немецких догов, американских стаффордширских терьеров, стаффордширских бультерьеров, бувь де Фландр, сибирских хаски и их помесей. Рассматриваются гены кандидаты, ассоциированные с заболеванием: *ARHGEF10*, *RAPGEF6*, *ADAMTS3*, *CNTNAP1*, *DCTN1*. Возраст начала заболевания может варьировать, проявление признаков паралича гортани возникает как у молодых собак, так встречается и гериатрическая форма. Прогноз комплекса паралича гортани-полинейропатии от осторожного до неблагоприятного. Описан один случай эвтаназии в связи с некупируемой регургитацией и аспирационной пневмонией. Некоторые авторы указывают на возможную ассоциацию заболевания с белым окрасом шерсти. Установлено два основных типа наследования паралича гортани у собак – ауто-сомно-рецессивный и рецессивный сцепленный с X-хромосомой. У человека известен доминантный тип наследования данной аномалии. Ранняя диагностика позволит идентифицировать наследственный характер паралича гортани, снизить частоту проявления тяжелых форм заболевания при своевременной хирургической коррекции хрящей гортани и симптоматическом лечении, а также элиминировать носителей мутантных аллелей в популяциях собак, что является актуальным на сегодняшний день в связи с распространением данной аномалии у многих пород.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Nadji Rasouliha и коллеги (2019) описали паралич гортани (Laryngeal paralysis - LP) как неспособность отвести черпаловидные хрящи во время вдоха, что приводит к частичной или полной обструкции дыхательных путей и последующему респираторному дистресс-синдрому [1]. Основным клиническим признаком паралича гортани является затрудненное дыхание, сопровождающееся «шумом» или хрипами, т.е. прогрессирующий инспираторный стрidor. Дополнительными признаками могут быть затрудненное глотание, изменения частоты и качества дая, высокий шаг в аллюрах и нескоординированная походка, спотыкание, непереносимость физических упражнений и атрофия мышц конечностей [2]. Паралич гортани возникает вследствие нарушения функции каудального гортанного нерва, что приводит к дисфункции черпаловидного хряща, обеспечивающего прохождение воздуха через голосовую щель в период вдоха и выдоха. В результате этого воздух не может проходить через голосовую щель в достаточном количестве, и животное испытывает дыхательную недостаточность. Часто признаки паралича гортани не специфичны и могут включать одышку, рвоту, цианоз слизистых оболочек, беспокойство и возбуждение. Так как дыхание участвует в общей терморегуляции организма, собаки плохо переносят жару и часто имеют повышенную температуру тела. В некоторых случаях возникает кашель. Иногда заболевание может протекать бессимптомно. Ухудшают течение заболевания такие факторы как ожирение, нагрузки, повышение температуры и влажности окружающего воздуха. MacPhail С. М. (2020) отмечал, что данная патология является наиболее распространенным заболеванием гортани у кошек и собак. У собак существуют различные формы LP с разным возрастом установления клинических признаков [3].

У большинства пород наследственный паралич гортани связан с другими неврологическими патологиями. Такие наследственные невропатии собак образуют

группу дегенеративных заболеваний, поражающих двигательные и/или чувствительные и вегетативные периферические нервы и сходны с патологией Шарко-Мари-Тута у человека, для которых генетическая мутация выявляется более чем у 70% пациентов [4]. У человека установлен аутосомно-доминантный тип наследования.

По данным многих авторов также установлено, что наиболее частой причиной паралича гортани у собак также являются смешанные формы комплекса паралича гортани и прогрессирующей генерализованной полинейропатии (LPPN) у пожилых собак крупных и гигантских пород [2,3]. Диагноз ставится на основании клинических признаков и функционального обследования, и должен быть подтвержден эндоскопическим исследованием гортани под анестезией для исключения других заболеваний, например, неоплазии гортани, опухоли или коллапса гортани, которые могут имитировать LP [5]. В настоящее время разработана генетическая диагностика с выявлением носителей мутантных аллелей генов кандидатов.

Наследственные формы с ранним проявлением были зарегистрированы у нескольких пород собак. Аксональные формы IMSN с генерализованными клиническими признаками и параличом гортани описаны у далматинцев (Braund et al., 1989b, Braund et al., 1994a) [6], аляскинских маламутов (Braund et al., 1997), ротвейлеров (Mahony et al., 1998), леонбергеров и сенбернаров (Shelton, G. D. et al., 2003, Granger N., 2007), итальянских спинолей (Shelton G. D. et al., 2004) [7], пиренейских горных собак (Gabriel A. et al., 2006) [8], подгальских овчарок, кокерспаниелей (Granger N., 2011) [4], немецких догов (Henricks et al., 1987; Granger N., 2011) [4], американских стаффордширских терьеров, стаффордширских бультерьеров, бувье де Фландр, сибирских хаски и их помесей (O'Brien JA, Hendriks J., 1996; Polizopoulou, Z. S., 2003) [9,10].

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Braund K. G. и коллеги (1994) установили комплекс паралича гортани-полиневропатии у 14 молодых далматинцев. Неврологические признаки, включая мегаэзофагус, наблюдались у 13 из 14 собак. Электромиографические исследования показали аномалии потенциала фибрилляции и положительные «острые волны» в гортанных, пищеводных, лицевых и дистальных аппендикулярных мышцах. Выявлена нейрогенная атрофия внутренних мышц гортани и аппендикулярных скелетных мышц. Диффузная генерализованная полинейропатия с преобладанием аксональной дегенерации наблюдалась в возвратных гортанных и аппендикулярных периферических нервах. Гистологические исследования с использованием препаратов одиночных волокон и поперечных срезов нервов показали, что изменения были более выраженными в дистальных отделах периферических нервов с преимущественной потерей миенилизованных средних (от 5,5 до 8 мкм) и крупных (от 8,5 до 12 мкм) волокон. Ультраструктурные изменения наблюдались в миенилизованных и немиелинизированных нервных волокнах. Термин «ларингеальный паралич-полинейропатия» был предложен для обозначения этого явного предсмертного расстройства, которое клинически, электрофизиологически и патологически отличается от паралича гортани у молодых бувь де Фландр и сибирских хаски. Прогноз для далматинцев с комплексом паралича гортани-полинейропатии от острого до неблагоприятного [6].

Используя полногеномное ассоциативное исследование и анализ гаплотипов, Hadji Rasouliha S. и коллеги (2019) сопоставили основной генетический фактор риска раннего начала LP у миниатюрных бультерьеров с интервалом ~ 1,3 Мб на 11 хромосоме (CFA - Canis Familiaris Autosome). У миниатюрного бультерьера с признаками паралича гортани при полном секвенировании генома и сравнении с 598 контрольных геномов, была обнаружена инсерция размером 36 п.н. в экзоне

15 гена *RAPGEF6* (с.1793_1794ins36). Исследователи отмечают, что несовершенная корреляция генотип-фенотип предполагает сложный тип наследования с основным генетическим фактором риска, включающим рецессивный аллель риска. Гомозиготность по вставке была связана с 10-17-кратным увеличением риска LP [1]. Мутация была выявлена только у миниатюрных бультерьеров и бультерьеров. Последовательность инсерции содержит акцепторный мотив сплайсинга, приводящий к aberrантному сплайсингу в транскриптах (r.1732_1780del). Это приводит к сдвигу рамки считывания и преждевременному стоп-кодону р.(Ile587ProfsTer5), удаляющему 64% открытой рамки считывания. Таким образом авторы предполагают важную роль *RAPGEF6* в функции гортанного нерва и дают новый ключ к его физиологическому значению [1].

Еще одна из форм наследственной полинейропатии у леонбергеров, вызвана генетическим вариантом в *ARHGEF10*, кодирующем фактор обмена гуаниновых нуклеотидов 10 [7]. Таким образом, оба гена *RAPGEF6* и *ARHGEF10*, представляют собой факторы обмена гуаниновых нуклеотидов, которые, и по мнению Shelton G. D. и коллег (2003), вероятно, необходимы для правильного функционирования периферических нейронов с длинными аксонами. В данном исследовании фенотип *RAPGEF6* *-/-* собак обуславливал только изменения иннервации гортани при возникновении заболевания в раннем возрасте. При наличии фенотипа *ARHGEF10* *-/-* у собак клинические признаки появляются в позднем возрасте и включают широкий спектр поражения периферических нервов. Было показано, что делеция 10 п.н. четырех нуклеотидов с 3'-конца экзона 17 и шести нуклеотидов с 5'-конца интрона 17 (с.1955_1958+6delCACGGTGAGC) *ARHGEF10* на 16 CFA приводит к дефектам оболочки аксонов и миелинизации. Авторы предполагают X-сцепленное наследование [7, 12].

Вариант миссенс мутации в *ADAMTS3*:

c.2786G>A (p.Arg929His) на 13 хромосоме был обнаружен у норвич-терьеров, французских и английских бульдогов и других брахицефальных пород собак. Мутация ассоциировалась с синдромом обструкции верхних дыхательных путей. Считается, что сопротивление в дыхательных путях, вызванное такими аномалиями тканей, как стенозированные ноздри, удлиненное мягкое небо и увеличенные, выступающие каудально носовые раковины, вызывает патологическое ремоделирование дополнительных тканей, включая выворот миндалин и гортанного мешка, отек носоглотки, коллапс гортани, гипоплазию трахеи и усиление утолщения и удлинения мягкого неба [13]. Это предрасполагает собак к брахицефальному обструктивному синдрому дыхательных путей (Brachycephalic Obstructive Airway Syndrome - BOAS). В совокупности такие нарушения приводят к затрудненному дыханию, непереносимости жары, физических нагрузок, цианозу тканей и коллапсу [13, 14]. Данный мутантный аллель отсутствовал у миниатюрных бультерьеров, бультерьеров и мопсов. Также описаны мутации генов *BMP3* и *SMOC2*, связанные с брахицефалией собак, однако вклад этих вариантов в патогенез BOAS не изучен.

Одним из генов-кандидатов считался *DCTN1* (субъединицы 1 динактина) на CFA 17. По данным Holt D.E. и коллег (2016) из 352 пораженных собак 126 (36%) были лабрадор-ретриверы. Однако исследования показали, что последовательности гена *DCTN1* (5 собак) и гаплотипы полиморфных маркеров, окружающих ген *DCTN1* (все собаки), не соответствовали гипотезе о том, что паралич гортани был связан с наследованием одного и того же аллеля *DCTN1* у всех оцениваемых лабрадоров-ретриверов или леонбергеров [15].

A. Letko и соотрудники (2020) идентифицировали миссенс-вариант в гене *CNTNAPI* (c.2810G>A; p.Gly937Glu) [2]. Известно, что *CNTNAPI* кодирует нейрональный «контактин-ассоциированный белок 1», важный для организации миели-

низированных аксонов, в частности для регуляции свойств синапсов. В литературе описаны случаи с летальным синдромом врожденной контрактуры и гипомиелинизирующей нейропатией, включая паралич голосовых связок и тяжелую дыхательную недостаточность у собак, имеющих гомозиготные генотипы по мутации в *CNTNAPI* [2]. Важно отметить, что лабрадор-ретриверы, пораженные LPPN, были в среднем на четыре года моложе, чем собаки, страдающие гериатрической полинейропатией паралича гортани. Патологические изменения при биопсии нерва лабрадора-ретривера от гомозиготной мутантной собаки были аналогичны таковым у леонбергеров и сенбернарв. Влияние этого варианта на здоровье английских бульдогов и ирландских терьеров, двух пород с более высокими частотами аллелей варианта *CNTNAPI*, остается неясным. Средний возраст появления клинических признаков у ограниченного числа собак, гомозиготных по описанной мутации в *CNTNAPI*, составлял 3,4; 2,1 и 7,5 года у леонбергеров, сенбернарв и лабрадор-ретриверов соответственно. Для сравнения, возраст появления клинических признаков ранее охарактеризованной *ARHGEF10*-ассоциированной полинейропатии наблюдался у леонбергеров и сенбернарв со средним возрастом 2,2 и 1,6 года соответственно. Кроме того, у больных леонбергеров с вариантом сдвига рамки *GJA9* средний возраст появления клинических признаков составлял 6,2 года. Интересно, что лабрадоры-ретриверы, пораженные LPPN, которые не несут описанный *CNTNAPI* вариант, показали более высокий средний возраст проявления клинических признаков - 11,5 лет. Разница в возрасте начала заболевания между собаками с вариантом *CNTNAPI* и собаками без известной мутации, вызывающей заболевание, была статистически значимой для трех пород (леонбергер $p = 0,000001002$, сенбернар $p = 0,01681$, лабрадор-ретривер $p = 0,002662$). Разница между собаками с вариантом *CNTNAPI* и вариантом *ARHGEF10* была значимой у леонберге-

ров ($p = 0,002538$), но не значимой у сенбернаров ($p = 0,3095$). Авторы установили аутосомно-рецессивный тип LPPN, возникающий в молодом возрасте у крупных и гигантских пород собак, таких как леонбергеры, сенбернары и лабрадор-ретриверы. Также авторы предположили, что у брахицефалических пород собак (например, у английского бульдога), паралич гортани (LP) может не диагностироваться из-за затрудненного дыхания, связанного с синдромом BOAS, включая коллапс гортани, а при этом частота мутантных аллелей в популяциях возрастает [2].

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Таким образом можно отметить, что на сегодняшний день известно несколько генов, ассоциированных с параличом гортани и генерализованной формой полинейропатии у ряда пород собак, имеющих аутосомно-рецессивный и рецессивный, сцепленный с X-хромосомой типы наследования. Эти данные позволяют проводить раннюю диагностику заболевания с учетом породных особенностей до появления тяжелых клинических симптомов и летального исхода. Ранняя диагностика и оперативное лечение может снизить не только частоту тяжелых патологических состояний у животных, но и позволит не допустить введение носителей мутантных аллелей.

CLINICO-PATHOLOGICAL AND GENETIC ASPECTS OF LARYNGEAL PARALYSIS IN DOGS

Mukii J.V. – PhD of biological science, Associate Professor; **Kostiunina O.V.** – doctor of biological sciences, Leading researcher 1 - Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "SPbSUVM"; 2 - Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center for Animal Husbandry – VIZH named after academician L.K. Ernst"

*jul.ma2015@yandex.ru

ABSTRACT

The review article discusses the main clinical signs of paralysis of the larynx and pathological changes associated with it and

other neurological pathologies. These hereditary canine neuropathies form a group of degenerative diseases affecting motor and/or sensory and autonomic peripheral nerves and have similar symptoms. Axonal forms associated with generalized polyneuropathy and paralysis of the larynx have been described in several dog breeds: Dalmatians, Alaskan Malamutes, Rottweilers, Labrador Retrievers, Leonbergers, St. Bernards, Italian Spinners, Pyrenean Mountain Dogs, Podhale Sheepdogs, Cocker Spaniels, Great Danes, American Staffordshire Terriers, Staffordshire Bull Terriers, Bouvier de Flandres, Siberian Huskies and Siberian Husky crosses. Candidate genes for association with the disease are considered: *ARHGEF10*, *RAPGEF6*, *ADAMTS3*, *CNTNAP1*, *DCTN1*. The age of onset of the disease can be different, the manifestation of signs of paralysis of the larynx occurs both in young dogs, and the geriatric form also occurs. The prognosis of the complex of paralysis of the larynx-polyneuropathy is from cautious to unfavorable. One case of euthanasia due to intractable regurgitation and aspiration pneumonia has been described. Some authors point to a possible association of the disease with white coat color. Two main types of inheritance of paralysis of the larynx in dogs have been established - autosomal recessive and X-linked recessive. In humans, the dominant type of inheritance of this anomaly is known. Early diagnosis will make it possible to identify the hereditary nature of paralysis of the larynx, reduce the incidence of severe forms of the disease with timely surgical correction of the cartilage of the larynx and symptomatic treatment, as well as the spread of carriers of mutant alleles in dog populations. This is relevant today in connection with the spread of this anomaly in many breeds.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Hadji Rasouliha S, Barrientos L, Anderegg L, et al. A RAPGEF6 variant constitutes a major risk factor for laryngeal paralysis in dogs. PLoS Genet. 2019;15(10):e1008416. Published 2019 Oct 24. doi:10.1371/journal.pgen.1008416
2. Letko A, Minor KM, Friedenbergs SG, et

- al. A CNTNAP1 Missense Variant Is Associated with Canine Laryngeal Paralysis and Polyneuropathy. *Genes (Basel)*. 2020;11(12):1426. Published 2020 Nov 27. doi:10.3390/genes11121426
3. MacPhail CM. Laryngeal Disease in Dogs and Cats: An Update. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2020 Mar;50(2):295-310. doi: 10.1016/j.cvsm.2019.11.001
4. Granger N. Canine inherited motor and sensory neuropathies: An updated classification in 22 breeds and comparison to Charcot-Marie-Tooth disease. *The Veterinary Journal* Volume 188, Issue 3, June 2011, Pages 274-285. doi: 10.1016/j.tvjl.2010.06.003.
5. McKeirnan, K. L., Gross, M. E., Rochat, M., & Payton, M. (2014). Comparison of propofol and propofol/ketamine anesthesia for evaluation of laryngeal function in healthy dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 50(1), 19–26. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5959>
6. Braund, K. G., Shores, A., Cochrane, S., Forrester, D., Kwiecien, J. M., & Steiss, J. E. Laryngeal paralysis-polyneuropathy complex in young Dalmatians. *American journal of veterinary research*, 1994. -55(4), 534–542.
7. Shelton, G. D., Podell, M., Poncelet, L., Schatzberg, S., Patterson, E., Powell, H. C., Mizisin, A. P. Inherited polyneuropathy in Leonberger dogs: a mixed or intermediate form of Charcot-Marie-Tooth disease? *Muscle Nerve*. – 2003. - 27(4): 471–477. doi.org/10.1002/mus.10350.
8. Gabriel A, Poncelet L, Van Ham L, Clercx C, Braund KG, Bhatti S, Detilleux J, Peeters D. Laryngeal paralysis-polyneuropathy complex in young related Pyrenean mountain dogs. *J Small Anim Pract*. 2006 Mar;47(3):144-9. doi: 10.1111/j.1748-5827.2006.00058.x.
9. O'Brien JA, Hendriks J. Inherited laryngeal paralysis. Analysis in the husky cross. *Vet Q*. 1986 Oct;8(4):301-2. doi: 10.1080/01652176.1986.9694059.
10. Polizopoulou, Z. S., Koutinas, A. F., Papadopoulos, G. C., Saridomichelakis, M. N. Juvenile laryngeal paralysis in three Siberian Husky x Alaskan malamute puppies. December 2003; *The Veterinary record* 153(20):624-7. DOI:10.1136/vr.153.20.624
11. Ridyard AE, Corcoran BM, Tasker S, Willis R, Welsh EM, Demetriou JL, Griffiths LG. Spontaneous laryngeal paralysis in four white-coated German shepherd dogs. *J Small Anim Pract*. 2000 Dec;41(12):558-61. doi: 10.1111/j.1748-5827.2000.tb03153.x.
12. Ekenstedt, K. J. An ARHGEF10 deletion is highly associated with a juvenile-onset inherited polyneuropathy in Leonberger and Saint Bernard dogs. Ekenstedt, K. J., Becker, D., Minor, K. M., *PLoS genetics*, 2014. - 10(10), e1004635. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004635>
13. Marchant TW, Dietschi E, Rytz U, Schawwalder P, Jagannathan V, Hadji Rasouliha S, Gurtner C, Waldvogel AS, Harrington RS, Drögemüller M, Kidd J, Ostrander EA, Warr A, Watson M, Argyle D, Ter Haar G, Clements DN, Leeb T, Schoenebeck JJ. An ADAMTS3 missense variant is associated with Norwich Terrier upper airway syndrome. *PLoS Genet*. 2019 May 16;15(5):e1008102. doi: 10.1371/journal.pgen.1008102. PMID: 31095560; PMCID: PMC6521993.
14. Torrez, C. V., Hunt, G. B. (2006). Results of surgical correction of abnormalities associated with brachycephalic airway obstruction syndrome in dogs in Australia. *The Journal of small animal practice*, 47(3), 150–154. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2006.00059.x>
15. Holt DE, Brown DC, Henthorn PS. Evaluation of the dynactin 1 gene in Leonbergers and Labrador Retrievers with laryngeal paralysis. *Am J Vet Res*. 2016 Oct;77(10):1114-20. doi: 10.2460/ajvr.77.10.1114. PMID: 27668583.

REFERENCES

1. Hadji Rasouliha, Sheida et al. “A RAPGEF6 variant constitutes a major risk factor for laryngeal paralysis in dogs.” *PLoS genetics*. 24 Oct. 2019, vol. 15,10. e1008416.doi:10.1371/journal.pgen.1008416
2. Letko, Anna et al. “A CNTNAP1 Missense Variant Is Associated with Canine Laryngeal Paralysis and Polyneuropathy.” *Genes*. 2020, vol. 11,12 14. doi:10.3390/genes11121426

3. MacPhail, Catriona M. "Laryngeal Disease in Dogs and Cats: An Update." *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice.* 2020, vol. 50,2 295-310. doi:10.1016/j.cvsm.2019.11.001
4. Granger, Nicolas. "Canine inherited motor and sensory neuropathies: an updated classification in 22 breeds and comparison to Charcot-Marie-Tooth disease." *Veterinary journal (London, England.* 1997. vol. 188,3.2011: 274-85. doi:10.1016/j.tvjl.2010.06.003
5. McKeirnan, Kelci L et al. "Comparison of propofol and propofol/ketamine anesthesia for evaluation of laryngeal function in healthy dogs." *Journal of the American Animal Hospital Association* vol. 50,1. 2014: 19-26. doi:10.5326/JAAHA-MS-5959
6. Braund, K. G., Shores, A., Cochrane, S., Forrester, D., Kwiecien, J. M., & Steiss, J. E. Laryngeal paralysis-polyneuropathy complex in young Dalmatians. *American journal of veterinary research*, 1994, 55 (4), 534-542.
7. Shelton, G Diane et al. "Inherited polyneuropathy in Leonberger dogs: a mixed or intermediate form of Charcot-Marie-Tooth disease?." *Muscle & nerve.* (2003): 471-7. doi:10.1002/mus.10350
8. Gabriel A, Poncelet L, Van Ham L, Clercx C, Braund KG, Bhatti S, Detilleux J, Peeters D. Laryngeal paralysis-polyneuropathy complex in young related Pyrenean mountain dogs. *J Small Anim Pract.* 2006, Mar;47(3):144-9. doi: 10.1111/j.1748-5827.2006.00058.x.
9. O'Brien JA, Hendriks J. Inherited laryngeal paralysis. Analysis in the husky cross. *Vet Q.* 1986, Oct;8(4):301-2. doi: 10.1080/01652176.1986.9694059.
10. Polizopoulou, Z S et al. "Juvenile laryngeal paralysis in three Siberian husky x Alaskan malamute puppies." *The Veterinary record.* 2003, vol. 153,20, 624-7. doi:10.1136/vr.153.20.624
11. Ridyard, A E et al. "Spontaneous laryngeal paralysis in four white-coated German shepherd dogs." *The Journal of small animal practice.* 2000, vol. 41,12 558-61. doi:10.1111/j.1748-5827.2000.tb03153.x
12. Marchant, Thomas W et al. "An ADAMTS3 missense variant is associated with Norwich Terrier upper airway syndrome." *PLoS genetics.* 16 May. 2019, vol. 15,5 e1008102. doi:10.1371/journal.pgen.1008102
13. Torrez, C V, and G B Hunt. "Results of surgical correction of abnormalities associated with brachycephalic airway obstruction syndrome in dogs in Australia." *The Journal of small animal practice.* 2006, vol. 47,3, 150-4. doi:10.1111/j.1748-5827.2006.00059.x
14. Ekenstedt, Kari J et al. "An ARHGEF10 deletion is highly associated with a juvenile-onset inherited polyneuropathy in Leonberger and Saint Bernard dogs." *PLoS genetics.* 2 Oct. 2014, vol. 10,10 e1004635. doi:10.1371/journal.pgen.1004635
15. Holt, David E et al. "Evaluation of the dynactin 1 gene in Leonbergers and Labrador Retrievers with laryngeal paralysis." *American journal of veterinary research.* 2016, vol. 77,10, 1114-20. doi:10.2460/ajvr.77.10.1114