

Особенности спектра мутаций при болезни Краббе в Российской Федерации

Нагорнов И.О.¹, Байдакова Г.В.¹, Зинченко Р.А.¹, Сайдаева Д.Х.², Галушкин А.С.¹,
Нагорнова Т.С.¹, Михайлова С.В.³, Захарова Е.Ю.¹

1 — ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1

2 — ГБУ «Родильный дом»
364068, г. Грозный, Бульвар С. Дудаева, д. 16а

3 — Обособленное структурное подразделение «Российская детская клиническая больница» ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
119571, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 117

Болезнь Краббе (БКр) — редкое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, входящее в группу лизосомных болезней накопления. Заболевание обусловлено мутациями в гене *GALC*, приводящими к дефициту фермента галактозилцерамидазы. Частота БКр оценивается как 1:100 000 живых новорожденных, хотя в некоторых странах регистрируется более высокая частота заболевания. Точная частота БКр в Российской Федерации и в ее регионах неизвестна. Мажорной мутацией, приводящей к развитию БКр, является крупная делеция затрагивающая 11-17 экзоны гена *GALC* с.1161+6532_polyA+9kdel (IVS10del30kb). Доля этой мутации в европейской популяции оценивается примерно в 50% от всех мутаций. Для изучения спектра и частот мутаций гена *GALC* на территории РФ были обследованы пациенты из разных регионов. Частая делеция составила 54% от общего числа выявленных мутаций, что сопоставимо с данными по европейской популяции. Однако в Чеченской Республике данная мутация встречалась гораздо чаще, чем в других регионах. Среди 950 исследованных образцов было выявлено 7 гетерозиготных носителей частой мутации. Учитывая вклад других мутаций, расчётная частота БКр в республике составила 1:51237, что превышает таковую в европейской популяции. Дополнительный анализ всех найденных мутаций гена *GALC* позволил выявить вариант с.578T>C, p.Ile193Thr, аллельная частота которого составила 8%. Данная замена впервые была описана у пациентов из нашей выборки и встречается только при поздней инфантильной форме заболевания у русских пациентов.

Ключевые слова: болезнь Краббе, лейкодистрофии, сфинголипидозы, *GALC*, протяженные делеции, галактозилцерамидаза.

Для цитирования: Нагорнов И.О., Байдакова Г.В., Зинченко Р.А., Сайдаева Д.Х., Галушкин А.С., Нагорнова Т.С., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю. Особенности спектра мутаций при болезни Краббе в Российской Федерации. *Медицинская генетика* 2021; 20(5): 41-47.

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.05.41-47

Автор для корреспонденции: Нагорнов И.О.; e-mail: labnbo@yandex.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «МГНЦ» на выполнение НИР в 2021 году.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Поступила: 20.04.2021.

Krabbe's Disease mutation spectrum in Russian Federation

Нагорнов И.О.¹, Baydakova G.V.¹, Zinchenko R.A.¹, Saydaeva D.Kh.²,
Galushkin A.S.¹, Nagornova T.S.¹, Mikhaylova S.V.³, Zakharova E.Yu.¹

1 — Research Centre for Medical Genetics
Moskvorechye str.1, Moscow, 115522, Russian Federation

2 — Maternity Hospital, Grozny
Boulevard S. Dudaeva, 16a, Grozny, Chechen Republic, 364068, Russian Federation

3 — The Russian Children's Clinical Hospital
Leninsky prospect, 117, Moscow, 119571, Russian Federation

Krabbe's disease (KD) is a rare inherited autosomal recessive lysosomal storage disease. KD is caused by mutations in the *GALC* gene leading to deficiency of galactosylceramidase. KD occurs in 1 per 100 000 newborns, although some countries have a higher incidence rate. The exact KD incidence in Russia is unknown. A major mutation leading to the KD development is a large deletion affecting exons 11-17 of the *GALC* gene c.1161+6532_polyA+9kdel (IVS10del30kb). This mutation occurs in 50% of KD cases in the European population. Patients from different regions were studied to analyze the mutation spectrum and the incidence in the Russian population. The incidence rate of the large deletion in our study equals 54%, that is comparable with European population. However, in the Chechen Republic this mutation is much more common than in other regions. 950 samples were studied, 7 heterozy-

gous carriers of frequent mutation were identified. Thus, the estimated KD incidence rate is 1:51237 considering other mutations, and it is higher than that in the European population. Additional analysis of all detected *GALC* mutations revealed a genetic variant c.578T>C, p.Ile193Thr with allelic frequency measured up 8%. This substitution was described in our selection for the first time and presented only in Russian patients with late infantile form of the disease.

Keywords: Crabbe's disease, leukodystrophy, sphingolipidosis, *GALC*, large deletions, galactosylceramidase.

For citation: Nagornov I.O., Baydakova G.V., Zinchenko R.A., Saydaeva D.Kh., Galushkin A.S., Nagornova T.S., Mikhaylova S.V., Zakharova E.Yu. Krabbe's Disease mutation spectrum in Russian Federation. *Meditinskaya genetika [Medical genetics]* 2021; 20(5): 41-47. (In Russian).

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.05.41-47

Corresponding author: I.O. Nagornov; e-mail: labnbo@yandex.ru

Funding. The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Accepted: 20.04.2021.

Блезнь Краббе (БКр; глобально-клеточная лейкодистрофия) (MIM#245200) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутациями в гене, кодирующем лизосомный фермент галактоцереброзидазу (*GALC*). Реже причиной заболевания является генетический дефект в гене просапозина, ответственного за синтез активаторного белка сапозина А [3]. Фермент *GALC* отвечает за катаболизм галактоцереброзида. Дефицит фермента приводит к накоплению токсичных метаболитов, основной из которых — психозин [1]. Психозин является цитотоксичным для миелинпродуцирующих клеток центральной нервной системы (ЦНС) — олигодендроцитов, и периферической нервной системы (ПНС) — шванновских клеток, что приводит к нарушению миелинизации и быстрому распаду миелина [4]. Выделяют четыре клинические формы болезни: инфантильную, позднюю инфантильную, ювенильную и взрослую. Наиболее распространенной является инфантильная форма, которая составляет приблизительно 95% известных случаев. Заболевание манифестирует в первые 6 месяцев жизни (чаще в 3-5 месяцев). Первыми симптомами являются нарушения вскармливания, гипертонус, лихорадка центрального генеза. Затем в течение нескольких месяцев происходит быстрая утрата приобретенных навыков, нарастает мышечный тонус вплоть до опистотонуса, развивается бульбарно-псевдобульбарный синдром, возникают судороги, потеря зрения. При аутопсии выявляют потерю периферического и центрального миелина, дегенерацию аксонов, присутствие глобальных клеток и глиоз головного мозга и белого вещества [5]. Поздняя инфантильная (дебют от 6 месяцев до 3 лет) и ювенильная (дебют от 3 до 8 лет) формы БКр протекают менее fulminantно. Одними из первых симптомов могут быть раздражительность, регресс психомоторного развития, атаксия и нарушение зрения в виде зрительной агнозии [6]. Юношеская форма, как пра-

вило, манифестирует с психических нарушений, затем развиваются потеря зрения, гемипарез, атаксия и регресс психомоторного развития [7]. Взрослая форма дебютирует в возрасте старше 20 лет, заболевание прогрессирует медленно, описаны случаи диагностики болезни в 60 лет. Ведущими симптомами являются атаксия, полинейропатия [8].

При магнитно-резонансной томографии головного мозга на начальных стадиях заболевания выявляют поражение белого вещества мозжечка, подкорковых структур и пирамидных трактов. Позднее возникают атрофия большого мозга, поражение мозолистого тела и теменно-затылочных отделов белого вещества головного мозга.

Электронейромиография регистрирует снижение скорости проведения импульса по периферическим нервам и/или их демиелинизацию [9].

Лабораторная диагностика БКр включает определение активности фермента *GALC* в лейкоцитах периферической крови или пятнах высушенной крови, при всех формах заболевания активность фермента снижается и составляет, как правило, менее 10% от нормы. В последние годы для биохимической диагностики также применяют измерение концентрации галактозилсфингозина (психозин или GalSph) в пятнах высушенной крови методом tandemной масс-спектрометрии [10]. Первым этапом молекулярной диагностики является поиск наиболее частой делеции экзонов 11–17 c.1161+6532_polyA+9kdel (IVS10del30kb) в гене *GALC*, а затем проводится поиск мутаций в кодирующих экзонах гена методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру.

Лечение БКр в основном симптоматическое, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток может быть эффективна только на доклинической стадии заболевания [2].

Ген *GALC* картирован на коротком плече хромосомы 14 (локус 14 q21-q31) и состоит из 17 экзонов

и 16 интронов. Полная длина комплементарной ДНК гена *GALC* составляет 3795 п.н. На данный момент, описано около 270 мутаций в базе данных мутаций генов человека «The Human Gene Mutation Database» (HGMD) и 149 в Лейденской открытой базе данных вариаций «Leiden Open Variation Database» (LOVD). Наибольшее число мутаций представлено однонуклеотидными заменами, но также описаны делеции и инсерции. В европейской популяции самой распространенной мутацией является протяженная делеция экзона 11-17 с.1161+6532_polyA+9kdel (IVS10del30kb). Большинство других аллелей гена *GALC*, связанных с БКр, представляет собой миссенс-мутации, которые возникают вне ферментативного домена и вызывают потерю ферментативной активности из-за аномалий процессинга, локализации или деградации белка [11]. По литературным данным мутация с.1161+6532_polyA+9kdel (IVS10del30kb) находится в неравновесии по сцеплению с полиморфным вариантом с.550C>T, p.R184C, который всегда присутствует на одном аллеле с этой делецией [12]. Другими распространенными мутациями являются с.1586C>T, p.T529M; с.1700A>C, p.Y567S; с.1472delA, p.K491X. Эти четыре мутации в совокупности составляют примерно 60% всех мутаций у больных с классической инфантильной формой из европейской популяции [13]. В японской популяции частой мутацией является делеция 12 п.н. с вставкой в 3 п.н. с.683_694del12insCTC или с.2002A>C [14].

БКр относится к редким генетическим заболеваниям, его частота в среднем оценивается как 1:100 000 живых новорожденных, частота носительства 1 на 150 человек. Hagberg с соавт. сообщили о 32 случаях заболевания в Швеции с 1953 по 1967 гг. и рассчитали заболеваемость как 1,9 на 100 000 [15]. В Японии заболеваемость оценивалась примерно в 1 случай на 100 000–200 000 новорожденных. Очень высокая частота была обнаружена в общине друзов в Израиле. Расчетная частота составила 6 случаев на 1000 живорожденных [16–17].

Частота БКр в США оценивается как 1:100 000 новорожденных у лиц европейского происхождения, а общая частота примерно в 1:250 000 живых новорожденных [18]. В штате Нью-Йорк, США неонатальный скрининг на БКр проводили 9 лет, в штате Миссури 3 года. В результате было обследовано около 2,5 миллионов новорожденных, и у пяти был установлен диагноз БКр, то есть частота заболевания составила 1:500 000. В РФ регистрируются отдельные случаи заболевания, точных данных о распространенности болезни нет [19].

Цель данного исследования — характеристика спектра мутаций при БКр и изучение этнических осо-

бенностей распространенности заболевания. Данное исследование является продолжением цикла работ, посвященных эпидемиологии наследственных болезней обмена веществ в Российской Федерации.

Материалы и методы

За период 2007–2019 гг. на основании клинических и лабораторных данных диагноз БКр был установлен 81 пациенту. В нашей выборке большую часть пациентов составили русские (n=46) и чеченцы (n=15). Также в выборке были армяне (n=2), дагестанцы (n=2), удмурты (n=1), чуваша (n=1), о национальности 14 пациентов информация не была предоставлена.

Пациенты были направлены на диагностику из различных лечебно-профилактических учреждений Российской Федерации. Диагноз БКр устанавливался на основании клинических данных и значительного снижения активности фермента *GALC*. Анализ кодирующей последовательности гена *GALC* проводился со специфическими парами праймеров с подобранными для них условиями для ПЦР-реакции (последовательность праймеров может быть предоставлена по запросу). Подбор праймеров осуществлялся с учетом референсной последовательности (NM_000153.3). Выделение ДНК осуществлялось набором для выделения ДНК DiamoDNA-Prep по протоколу, рекомендованному производителем.

Секвенирование ПЦР-фрагментов проводилось согласно протоколу фирмы производителя на приборе ABI Prism 3500 (Applied Biosystems).

Для определения частоты делеции ДНК выделяли из фильтров высушенной крови (без идентификации), полученных при проведении массового скрининга новорожденных. Образцы были предоставлены центром неонатального скрининга г.Грозный. Сбор материала осуществлялся в период с января 2018 по сентябрь 2019 г.

Детекцию частой мутации в гене *GALC* проводили методом, описанным ранее [20]. Исследование включало анализ в 3% агарозном геле для выявления фрагментов, соответствующих делеции с.1161+6532_polyA+9kdel, и фрагментов 15, 16 и 17 экзона гена, что позволяет определить зиготность аллеля. Также проводился анализ 5 экзона гена методом прямого автоматического секвенирования на наличие полиморфного варианта, ассоциированного с делецией с.550C>T, p.Arg184Cys. Анализ проводили со специфическими парами праймеров в подобранных для них условиях (последовательность праймеров может быть представлена по запросу).

Для расчета частоты заболевания применяли формулу Харди-Вайнберга.

Результаты и обсуждение

При проведении молекулярно-генетического исследования было выявлено 145 мутантных аллелей. Генотип установлен полностью в 64 случаях, у 17 пациентов полный анализ гена не проводился и было обнаружено только по одному патогенному аллелю, так как было недостаточно биоматериала для исследования.

На основании анализа клинических данных наиболее частой в выборке являлась инфантильная форма болезни, которая диагностирована у 57% (46) пациентов, поздняя инфантильная форма диагностирована у 31 пациента (38%), взрослая форма установлена у 4 пациентов (5%) [7]. Однако стоит отметить, что не всегда возможно четко разграничить инфантильную и позднюю инфантильную форму, так как они сходны по возрасту дебюта и основному спектру клинических проявлений.

В нашей выборке, представленной пациентами из различных регионов РФ, выявлено 145 мутаций, большую часть которых составила делеция с.1161+6532_polyA+9kdel (54% аллелей). Полученные результаты сопоставимы с данными, опубликованными в других исследованиях [13]. Суммарный вклад других мутаций, частых в европейских странах (с.1586C>T, р.Т529М; с.1700А>С, р.У567S; с.1472delА, р.К491Х), крайне низкий. Также была выявлена мутация с.578Т>С, р.Н193Тhr (8% аллелей) которая впервые была описана у пациентов из нашей выборки и встречается только при поздней инфантильной форме заболевания у русских пациентов.

Дополнительно в каждой этнической группе было проведено определение частоты делеции с.1161+6532_polyA+9kdel. У пациентов из Чеченской Республики (ЧР) данный вариант превалировал и составил 86,6% (26 аллелей), среди русских его доля составила 62,5% (30 аллелей). Учитывая высокую долю пациентов из ЧР в выборке, было сделано предположение о высокой частоте носительства БКр у представителей данной этнической группы, а наличие мажорной мутации, позволило провести более точную оценку частоты носительства данного заболевания в этом регионе РФ.

Чеченская республика.

Описание исследуемого региона

ЧР располагается на юге Европейской России в восточной части Северного Кавказа, регион иногда выделяют как Северо-Восточный Кавказ. ЧР делится на 15 районов и 3 города республиканского значения [21]. Численность населения республики по данным Росстата составляет 1 478 726 человек (2020 г.). Плотность населения — 91,48 чел./км² [22]. Абсолютное большинство населения составляют чеченцы (95,3%), проживают также русские, кумыки, аварцы, ногайцы, ингуши.

Чеченцы — нахский народ Северного Кавказа, проживает на территории ЧР и в некоторых районах Дагестана, Ингушетии и Грузии. По численности занимает четвертое место на Кавказе после азербайджанцев, грузин и армян. Предполагается, что западно-кавказская, протоосетинская, нахская

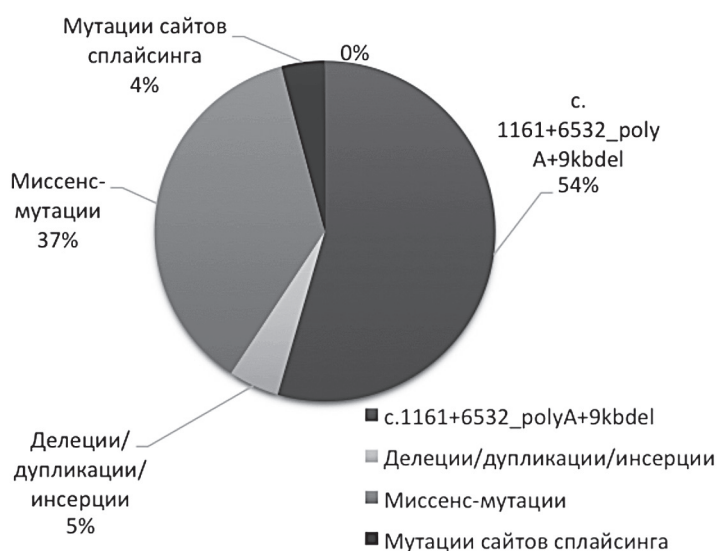


Рис. 1. Доли мутаций различных типов у пациентов с БКр.

и дагестанская ветви сформировались на Кавказе из 4 изначальных протопопуляций. Протопопуляции, в свою очередь, образовались при первичной миграции с Ближнего Востока в палеолите (или неолите). Последующая эволюция (происходящая независимо в каждой из этих четырех групп) состояла в разделении языков и появлении групп гаплотипов, специфичных для региона или популяции. Генетические исследования показали четкое отграничение народов, говорящих на нахском языке, из Чечни, Ингушетии и Дагестана, от других популяций Северного Кавказа. Наиболее близкими к чеченцам генетически являются ингуши.

У чеченцев не приняты браки между родственниками, но, безусловно, в основном браки внутринациональные, что может быть причиной накопления некоторых наследственных заболеваний. Примером может быть проведенное нами исследование тирозинемии тип 1 в РФ. Из мутаций, приводящих к данному заболеванию, частой (33,3%) оказалась характерная для чеченцев мутация с.1025C>T p.Pro342Leu. Расчетная частота тирозинемии тип 1 в этой популяции, достигая уровня 1:7152, является одной из самых высоких в мире [23].

Частота БКр в Чеченской республике

Проведено определение частоты варианта с.1161+6532_polyA+9kdel в гене *GALC*. Было исследовано 950 образцов (1900 хромосом), выявлено 7 гетерозиготных носителей частой мутации. Таким образом, частота гетерозиготного носительства данного генетического варианта у чеченцев составила 1:136 человек (7/950), частота патогенного ал-

леля (7/1900) $q=0,00368$ (или 0,368%). Исходя из соотношения Харди-Вайнберга, определили расчетную частоту заболевания, обусловленного мутацией с.1161+6532_polyA+9kdel в гене *GALC*, которая составила 1,36 на 100 000 человек или 1:73874. Учитывая, что доля этой мутации среди всех мутаций гена у больных из ЧР составляет 83,3%, расчетная частота заболевания, обусловленного различными мутациями в гене *GALC*, составляет 1:51237 (ДИ95 от 1:273 224 до 1:11 442). Таким образом, расчетная частота заболевания составила 1:51237 (1,95/100000), что превышает частоту заболевания в европейской популяции (1:100 000) [15].

Учитывая, что генетический вариант с.1161+6532_polyA+9kdel в гене *GALC* встретился среди пациентов с БКр из различных этнических групп, можно говорить о давнем происхождении мутации до разделения на этносы. Данную теорию можно проверить, проведя гаплотипирование и определив гаплотипы больных из разных народов.

Более высокая частота носительства выявленного генетического варианта у чеченцев может быть объяснена несколькими причинами: моноэтническим составом республики, предполагающим сходство генотипов, на фоне генетической изоляции популяции чеченцев, как в прошлом, так и в настоящем, несмотря на запрет кровнородственных браков, и сохранением культурных традиций. Данной ситуации способствовали неоднократные эффекты «бутылочного горлышка» известные за последние три века, что привело к фиксации аллеля. Резкий рост населения — более, чем в 5 раз за последнее столетие повлиял на увеличение частоты аллеля в популяции, явившегося результатом действия эффективного дрейфа генов.

Таблица 1

Доля мутаций в гене *GALC* в выборке пациентов Российской Федерации

Мутация	Доля мутации (%)	Количество выявленных аллелей
с.1161+6532_polyA+9kdel	54%	79
с.578T>C, p.Ile193Thr	9%	13
с.908C>T, p.Ser303Phe	2%	3
с.1586C>T, p.Thr529Met	1,4%	2
с.956A>G, p.Tyr319Cys	1,4%	2
с.1898C>T, p.Thr633Met	1,4%	2
с.316G>A, p.Gly106Arg	1,4%	2
с.334A>G, p.Thr112Ala	1,4%	2
Другие мутации	28%	41

Литература

1. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков : диагностика и подходы к лечению / С. В. Михайлова, Е. Ю. Захарова, А. С. Петрухин. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Литтерра, 2017. - 368 с.
2. Graziano A.C., Cardile V. History, genetic, and recent advances on Krabbe disease. *Gene*. 2015;555(1):2-13. doi: 10.1016/j.gene.2014.09.046.
3. Online Mendelian Inheritance in Man® An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
4. Okada S., Kato T., Tanaka H., Takada K., Aramitsu Y. A case of late variant form of infantile Krabbe disease with a partial deficiency of galactocerebrosidase. *Brain Dev*. 1988;10(1):45-6. doi: 10.1016/s0387-7604(88)80045-7.
5. Феничел Дж. М. Педиатрическая неврология: основы клинической диагностики: пер. с англ. - М.: Медицина, 2004. - 640 с.
6. Szymanska K., Ługowska A., Laure-Kamionowska M., Bekiesinska-Figatowska M., Gieruszczak-Białek D., Musielak M., Eichler S., Giese A.K., Rolfs A. Diagnostic difficulties in Krabbe disease: a report of two cases and review of literature. *Folia Neuropathol* 2012;50:346-356
7. Loes D.J., Peters C., Krivit W. Globoid cell leukodystrophy: distinguishing early-onset from late-onset disease using a brain MR imaging scoring method. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999 Feb;20(2):316-23.
8. Debs R., Froissart R., Aubourg P., Papeix C., Douillard C., Degos B., Fontaine B., Audoin B., Lacour A., Said G., Vanier M.T., Sedel F. Krabbe disease in adults: phenotypic and genotypic update from a series of 11 cases and a review. *J Inher Metab Dis*. 2013 Sep;36(5):859-68. doi: 10.1007/s10545-012-9560-4.
9. Ganesan K., Desai S., Hegde A. (2010). Multiple cranial nerve enhancement: uncommon imaging finding in early infantile Krabbe's disease. *J Neuroimaging*. 2010; 20: 195-197
10. Байдакова Г.В., Иванова Т.А., Захарова Е.Ю., Кокорина О.С. Роль тандемной масс-спектрометрии в диагностике наследственных болезней обмена веществ. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГуО)*. 2018;5(3):96-105. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2018-5-3-96-105>
11. Tappino B., Biancheri R., Mort M., Regis S., Corsolini F., Rossi A., Stroppiano M., Lualdi S., Fiumara A., Bembi B., Di Rocco M., Cooper D.N., Filocamo M. Identification and characterization of 15 novel GALC gene mutation causing Krabbe disease. *Hum. Mutat*. 2010; 31: E1894-E1914.
12. Rafi M.A., Luzi P., Chen Y.Q., Wenger D.A. A large deletion together with a point mutation in the GALC gene is a common mutant allele in patients with infantile Krabbe disease. *Hum. Mol. Genet*. 1995; 4: 1285-1289
13. Kleijer W.J., van der Keulemans J.L.M., Kraan M., Geilen G.G., van der Helm R.M., Rafi M.A., Luzi P., Wenger D.A., Halley D.J.J., van Diggelen O.P. Prevalent mutations in the GALC gene of patients with Krabbe disease of Dutch and other European origin. *J. Inher. Metab. Dis*. 1997; 20: 587-594.
14. Xu C., Sakai N., Taniike M., Inui K., Ozono K. Six novel mutations detected in the GALC gene in 17 Japanese patients with Krabbe disease, and new genotype-phenotype correlation. *J. Hum. Genet*. 2006; 51: 548-554.
15. Hagberg B., Kollberg H., Sourander P., Akesson H.O. Infantile globoid cell leukodystrophy (Krabbe's disease): A clinical and genetic study of 32 Swedish cases 1953-1967. *Neuropädiatrie*. 1970; 1:74.
16. Zlotogora J., Levy-Lahad E., Legum C., Iancu T.C., Zeigler M., Bach G. Krabbe disease in Israel. *Israel J Med Sci*. 1991; 27:196
17. Pannuzzo G., Graziano A.C.E., Avola R., Drago F., Cardile V. Screening for Krabbe disease: The first 2 years' experience. *Acta Neurol Scand*. 2019;140:359-365.
18. Barczykowski A.L., Foss A.H., Duffner P.K., Yan L., Carter R.L. Death rates in the U.S. due to Krabbe disease and related leukodystrophy and lysosomal storage diseases. *Am J Med Genet*. 2012; 158A:2835.
19. Пушков А.А., Мазанова Н.Н., Кузенкова Л.М., и др. Молекулярная диагностика болезни Краббе у российских детей. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2020; 1(1): 21-28. DOI:10.17816/2686-8997-2020-1-01-21-28
20. Luzi P., Rafi M.A., Wenger D.A. Characterization of the large deletion in the GALC gene found in patients with Krabbe disease. *Hum Mol Genet*. 1995b. 1995b; 4:2335-2338
21. Большая российская энциклопедия /Председатель науч.-ред. совета Ю. С. Осипов, отв. ред. С. Л. Кравец. - М.: БРЭ, 2017. Т.34: 540-547
22. <https://chechenstat.gks.ru/folder/38713>
23. Байдакова Г.В., Иванова Т.А., Раджабова Г.М., Сайдаева Д.Х., Джудинова Л.Л., Ахлакова А.И., Гамзатова А.И., Меликян Л.П., Бычков И.О., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю. Особенности спектра мутаций при наследственной тирозинемии I типа в различных популяциях Российской Федерации. *Медицинская генетика*. 2017;16(6):43-47.

References

1. Neyrometabolicheskiye zabolevaniya u detey i podrostkov : diagnostika i podkhody k lecheniyu [Neurometabolic diseases in children and adolescents: diagnostics and approaches to treatment] / S. V. Mikhaylova, Ye. YU. Zakharova, A. S. Petrukhin. - 2-ye izd., pererab. i dop. [2nd ed., Rev. and add] - M.: Litterra, 2017. - 368 c. (In Russ.)
2. Graziano A.C., Cardile V. History, genetic, and recent advances on Krabbe disease. *Gene*. 2015;555(1):2-13. doi: 10.1016/j.gene.2014.09.046.
3. Online Mendelian Inheritance in Man® An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
4. Okada S., Kato T., Tanaka H., Takada K., Aramitsu Y. A case of late variant form of infantile Krabbe disease with a partial deficiency of galactocerebrosidase. *Brain Dev*. 1988;10(1):45-6. doi: 10.1016/s0387-7604(88)80045-7.
5. Fenichel J.M. Pediatriceskaya nevrologiya: osnovy klinicheskoy diagnostiki: per. s angl.[Pediatric neurology: fundamentals of clinical diagnosis: trans. from English] - M.: Meditsina [M.: Medicine], 2004.-- 640 p. (In Russ.)
6. Szymanska K., Ługowska A., Laure-Kamionowska M., Bekiesinska-Figatowska M., Gieruszczak-Białek D., Musielak M., Eichler S., Giese A.K., Rolfs A. Diagnostic difficulties in Krabbe disease: a report of two cases and review of literature. *Folia Neuropathol* 2012;50:346-356
7. Loes D.J., Peters C., Krivit W. Globoid cell leukodystrophy: distinguishing early-onset from late-onset disease using a brain MR imaging scoring method. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999 Feb;20(2):316-23.
8. Debs R., Froissart R., Aubourg P., Papeix C., Douillard C., Degos B., Fontaine B., Audoin B., Lacour A., Said G., Vanier M.T., Sedel F. Krabbe disease in adults: phenotypic and genotypic update from a series of 11 cases and a review. *J Inher Metab Dis*. 2013 Sep;36(5):859-68. doi: 10.1007/s10545-012-9560-4.
9. Ganesan K., Desai S., Hegde A. (2010). Multiple cranial nerve enhancement: uncommon imaging finding in early infantile Krabbe's disease. *J Neuroimaging*. 2010; 20: 195-197
10. Baydakova G.V., Ivanova T.A., Zakharova E.Yu., Kokorina O.S. Rol' tandemnoy mass-spektrometrii v diagnostike nasledstvennykh bolezney obmena veshchestv [The role of tandem mass spectrometry in the diagnosis of inherited metabolic diseases]. *Rossiyskiy zhurnal*

- detskoy gematologii i onkologii [*Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*]. 2018;5(3):96-105. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2018-5-3-96-105>
11. Tappino B., Biancheri R., Mort M., Regis S., Corsolini F., Rossi A., Stroppiano M., Lualdi S., Fiumara A., Bembi B., Di Rocco M., Cooper D.N., Filocamo M. Identification and characterization of 15 novel GALC gene mutation causing Krabbe disease. *Hum. Mutat.* 2010; 31: E1894-E1914.
 12. Rafi M.A., Luzi P., Chen Y.Q., Wenger D.A. A large deletion together with a point mutation in the GALC gene is a common mutant allele in patients with infantile Krabbe disease. *Hum. Mol. Genet.* 1995; 4: 1285-1289
 13. Kleijer W.J., van der Keulemans J.L.M., Kraan M., Geilen G.G., van der Helm R.M., Rafi M.A., Luzi P., Wenger D.A., Halley D.J.J., van Diggelen O.P. Prevalent mutations in the GALC gene of patients with Krabbe disease of Dutch and other European origin. *J. Inherit. Metab. Dis.* 1997; 20: 587-594.
 14. Xu C., Sakai N., Taniike M., Inui K., Ozono K. Six novel mutations detected in the GALC gene in 17 Japanese patients with Krabbe disease, and new genotype-phenotype correlation. *J. Hum. Genet.* 2006; 51: 548-554.
 15. Hagberg B., Kollberg H., Sourander P., Akesson H.O. Infantile globoid cell leucodystrophy (Krabbe's disease): A clinical and genetic study of 32 Swedish cases 1953-1967. *Neuropädiatrie.* 1970; 1:74.
 16. Zlotogora J., Levy-Lahad E., Legum C., Iancu T.C., Zeigler M., Bach G. Krabbe disease in Israel. *Israel J Med Sci.* 1991; 27:196
 17. Pannuzzo G., Graziano A.C.E., Avola R., Drago F., Cardile V. Screening for Krabbe disease: The first 2 years' experience. *Acta Neurol Scand.* 2019;140:359-365.
 18. Barczykowski A.L., Foss A.H., Duffner P.K., Yan L., Carter R.L. Death rates in the U.S. due to Krabbe disease and related leukodystrophy and lysosomal storage diseases. *Am J Med Genet.* 2012; 158A:2835.
 19. Pushkov A.A., Mazanova N.N., Kuzenkova L.M., et al. Molekulyarnaya diagnostika bolezni Krabbe u rossiyskikh detey [Molecular diagnostics of the Krabbe disease in Russian children]. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana* [L.O. Badalyan Neurological Journal]. 2020; 1(1): 21-28. (In Russ.) doi: 10.17816/2686-8997-2020-1-01-21-28
 20. Luzi P., Rafi M.A., Wenger D.A. Characterization of the large deletion in the GALC gene found in patients with Krabbe disease. *Hum Mol Genet.* 1995b. 1995b; 4:2335-2338
 21. Bol'shaya rossiyskaya entsiklopediya /Predsedatel' nauch.-red. sovetu YU. S. Osipov, otv. red. S. L. Kravets. Great Russian Encyclopedia / Chairman of scientific-ed. Council Yu. S. Osipov, otv. ed. S. L. Kravets. - M.: BRE, 2017. V.34: 540-547 (In Russ.)
 22. <https://chechenstat.gks.ru/folder/38713>
 23. Baydakova G.V., Ivanova T.A., Radzhabova G.M., Saydaeva D.K., Dzhudinova L.L., Akhlakova A.I., Gamzatova A.I., Melikyan L.P., Bychkov I.O., Mikhaylova S.V., Zakharova E.Yu. Osobennosti spektra mutatsiy pri nasledstvennoy tirozinemii I tipa v razlichnykh populyatsiyakh Rossiyskoy Federatsii [Peculiarities of the spectrum of mutations in hereditary tyrosinemia type I in various populations of the Russian Federation]. *Meditsinskaya genetika* [*Medical Genetics*]. 2017;16(6):43-47. (In Russ.)