

УДК 616-056.7

https://doi.org/10.33619/2414-2948/82/31

ИЗУЧЕНИЕ ГЕНЕТИКИ БОЛЕЗНИ ФАБРИ В ЛЕНКОРАНЬ-АСТАРИНСКОМ ЭКОНОМИЧЕСКОМ РАЙОНЕ (АЗЕРБАЙДЖАН)

©*Садыхзаде Н. Н.*, Ленкоранский государственный университет,
г. Ленкорань, Азербайджан, *sadikhzadenarmin@gmail.com*

STUDY OF FABRY DISEASE GENETICS IN LENKARAN-ASTARA ECONOMIC REGION (AZERBAIJAN)

©*Sadikhzade N.*, Lenkoran State University,
Lenkoran, Azerbaijan, *sadikhzadenarmin@gmail.com*

Аннотация. Целью исследований является изучение генетики болезни Фабри у населения Ленкорань-Астаринского экономического района Азербайджанской Республики. Пациенты были распределены следующим образом: из Астаринского — 16, Масаллинского — 33, Ленкоранского — 17 и Лерикского районов — 10 пациентов. Активность фермента альфа-галактозидаза А и количественное определение глоботриазилсфингозина (Lyso-GB3, Lyso-GL3) определяли методом жидкостной масс-спектропии. Ген GLA в образцах ДНК исследовали методом секвенирования нового поколения (NGS). Идентифицирована мутация (NM_000169.2:c.801+3A>G). Согласно «Руководству ACMG*» обнаруженная мутация NM_000169.2:c.801+3A>G по патогенности отнесена к классу 1.

Abstract. Goal of our studies is to study genetics of Fabry disease for the population of Lenkoran-Astara Economic Region of Azerbaijan Republic. Patients were from the following areas of the districts: 16 persons from Astara, 33 from Masally, 17 from Lenkoran and 10 from Lerik. Alpha-galactosidase A enzyme activity and globotriasylsfingosine (lyso-Gb3, Lyso-GL3) quantitative identification were done with liquid mass-spectroscopy method. GLA gene in DNA samples was studied with new generation sequencing (NGS). Identified mutation is (NM_000169.2:c.801+3A>G). According to the Guidelines of ACMG* mutation identified NM_000169.2:c.801+3A>G is classified as pathogenic class 1.

Ключевые слова: болезнь Фабри, фермент, ген GLA, мутация, альфа-галактозидаза, глоботриазилсфингозин (lyso-Gb3).

Keywords: Fabry disease, enzyme, GLA gene, mutation, alpha-galactosidase, globotriasylsfingosine (lyso-Gb3).

Впервые в Ленкорань-Астаринском регионе Азербайджанской Республики проведены популяционно-генетические исследования по выявлению и изучению генетики болезни Фабри. Для скрининга пациентов с болезнью Фабри использовали метод определения активности фермента альфа-галактозидаза А и количественного определения глоботриазилсфингозина методом жидкостной масс-спектропии. У больных по клиническим показаниям был произведен забор крови на DBS карты (Dry Blood Sample). Обследованные пациенты были распределены следующим образом: из Астаринского района - 16, Масаллинского - 33, Ленкоранского - 17 и Лерикского - 10 пациентов. Уровень дефицита фермента альфа-галактозидазы А у гемизиготных мужчин варьировал в пределах 0,0

мкмол/л/ч-2,0 мкмол/л/ч, в среднем 1,0 мкмол/л/ч ($H \geq 15,3$ мкмол/л/ч). Количество Lyso-Gb3 было характерно повышено для болезни Фабри и варьировало в пределах 106,0 нг/мл-218,0 нг/мл, при среднем значении 112,2 нг/мл ($H \leq 1,8$). Что касается гетерозиготных женщин, то активность фермента альфа-галактозидазы А также была снижена и варьировала в пределах 2,0 мкмол/л/ч-4,3 мкмол/л/ч, в среднем 3,67 мкмол/л/ч ($H \geq 15,3$ мкмол/л/ч). Следовательно, наблюдали повышенные значения Lyso-Gb3 варьирующие в пределах 8,3 нг/мл-20,0 нг/мл, при среднем значении 15,0 нг/мл ($H \leq 1,8$). Клинико-генеологический анализ, проведенный у членов семьи пробанда Т.И. из Масаллинского района, дополнительно установил семь женщин и троих мужчин с подозрением на болезнь Фабри. В большой семье из 28 человек выявлено 12 больных с диагнозом болезнь Фабри, внутрисемейная частота которой составила 42,86%. Идентификацию мутации гена GLA проводили методом секвенирования нового поколения (NGS). Идентифицирована мутация интрона 5 (NM_000169.2: c.801+3A>G). Согласно «Руководству ACMG*» идентифицированная нами мутация по патогенности относится к 1 классу, в соответствии в Рекомендациями Centogene.

Болезнь Фабри (БФ), ангиокератома (Corporis diffusum), болезнь Андерсона-Фабри редкое генетически детерминированное заболевание с X-сцепленным типом наследования, из группы лизосомных болезней накопления [1, 2].

В 1898 году Фабри описал 13-летнего мальчика с нодулярной пурпурой, у которого, в последствии, развилась альбуминурия. Данный клинический случай был классифицирован автором как один из вариантов диффузной ангиокератомы. В том же году Андерсон описал 39-летнего мужчину с ангиокератомой, протеинурией, деформациями пальцев рук, варикозным расширением вен и лимфатическим отеком [3-6].

Причиной возникновения БФ являются мутации гена GLA, кодирующего фермент альфа-галактозидазу А (GLA; EC 3.2.1.22). Ген GLA картирован на длинном плече хромосомы Xq22.1, имеет размер около 12 тысяч пар нуклеотидов и состоит из 7 экзонов. К настоящему времени идентифицировано более 600 вариантов в гене GLA, в том числе около 500 патогенных мутаций, изменяющих свойства и стабильность альфа -галактозидазы А [7, 8].

Большинство мутаций являются уникальными для каждой семьи. БФ. Первичным биохимическим дефектом при БФ является недостаточность фермента альфа-галактозидаза А, который отщепляет терминальный остаток α -галактозы олигосахаридной цепи нейтральных гликофинголипидов. Недостаточность фермента приводит к накоплению в лизосомах разных клеток (эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов, эпителиальные клетки большинства органов, центральной нервной системы, сердца) гликофинголипидов [9-11].

При болезни Фабри наблюдается нарушение потоотделения, быстрая утомляемость и непереносимость физических нагрузок, ангиокератомы, воронковидная кератопатия, нарушения функции сердца, почек, мозга и нервной системы, проблемы в психоэмоциональной сфере. На современном этапе накоплено достаточно данных, чтобы считать тип наследования болезни Фабри X-сцепленным доминантным с неполной пенетрантностью у женщин [12, 13].

Распространенность наследственной болезни Фабри составляет от 1 на 40 000 до 1 на 120 000 живых новорожденных, и является одной из наиболее распространенных лизосомных болезней накопления после болезни Гоше. Встречается во всех расовых группах и возникает с частотой 1:117000 в Австралии, 1:476000 в Нидерландах, 1:40000-60000 мужчин в США [14-16].

Следует с сожалением отметить, что до недавнего времени болезнь Фабри, из-за сложности диагностики, недостаточно изучена среди больных у населения Республики.

Следовательно, сегодня из-за доступности молекулярно-генетических методов диагностики, целью наших исследований является изучение генетики болезни Фабри у населения Ленкорань-Астаринского региона Азербайджанской Республики.

Материал и методы

Экспериментальный материал собран во время экспедиционных работ в Центральных районных больницах Астаринского, Ленкоранского, Масаллинского и Лерикского районов, расположенных в юго-восточной части Азербайджанской Республики. У 76 больных по клиническим показаниям был произведен забор крови на DBS карты (Dry Blood Sample) и отправлены в лабораторию для дальнейших генетических исследований.

Пациенты были распределены следующим образом: 16 человек из Астаринского района, 33 из Масаллинского, 17 из Ленкоранского и 10 пациентов из Лерикского районов. Высушенные пятна крови очень удобны для скрининговых исследований в экспедиционных условиях, так как сухие пятна крови легко получить, хранить и транспортировать в лабораторию. В дальнейших исследованиях использовали также жидкую кровь (в пробирке с гепарином или ЭДТА).

Активность фермента альфа-галактозидазы А определяли методом жидкостной масс-спектрометрии. Для уточнения диагноза нами был использован новый тест для количественного определения глоботриазилсфингозина (Lyso-GB3, Lyso-GL3) более наглядно, нежели глоботриазилцерамида (GB3, GL3) [17].

Ген GLA в образце ДНК, полученном из взятой периферической крови пациента, исследовали методом секвенирования нового поколения. «Более 99% кодирующих областей этих генов были изучены с глубиной чтения не менее 50X. Средняя глубина чтения составляет 1559 показаний. В анализ были включены соединения экзон-интрон (± 10 п.н.). Классификацию патогенности полученных данных проводили согласно «Руководству ACMG*».

Результаты и их обсуждение

Генетический скрининг активности фермента альфа-галактозидазы 76 больных с диагнозом кардиомиопатия выявил шесть пациентов с дефицитом данного фермента, из которых 4 мужчины и 2 женщины. Уровень активности альфа-галактозидазы у мужчин был значительно снижен и варьировал в пределах 0,0 мкмол/л/ч-0,8 мкмол/л/ч при норме $\geq 15,3$ мкмол/л/ч. Для подтверждения диагноза использован тест Lyso-Gb3, что подтвердил ранее поставленный диагноз ферментным анализом. Уровни Lyso-Gb3 у мужчин варьировали в пределах 106,0 нг/мл-117,0 нг/мл при норме $\leq 1,8$ нг/мл. При болезни Фабри активность альфа-галактозидазы в крови у мужчин всегда снижена.

У женщин уровень активности фермента альфа-галактозидазы был занижен и составлял 1,2 мкмол/л/ч и 1,9 мкмол/л/ч, соответственно. Также наблюдали повышение количества Lyso-Gb3 8,3-15,6 нг/мл при норме $\leq 1,8$ нг/мл, что подтверждает поставленный диагноз.

Использование теста Lyso-Gb3 позволяет не только разъяснить трудные диагностические случаи болезни, но и определить классическую или неклассическую форму заболевания, а также для мониторинга состояния пациента [17-18].

Трое пациентов — двое мужчин и одна женщина были выявлены в Масаллинском районе. Все трое больных были представителями одной большой семьи. Двое пациентов (мужчина и женщина) из Астаринского и один мужчина из Ленкоранского районов. Клинико-

генеалогический анализ членов семей больных пациентов позволил нам дополнительно установить семь женщин и троих мужчин с подозрением на болезнь Фабри. Для всех членов семей с подозрением на болезнь Фабри была взята кровь и проведен анализ на активность фермента альфа-галактозидазы и количественный анализ на Lyso-Gb3.

Результаты ферментного и Lyso-Gb3 анализов семьи Т.И. из Масаллинского района представлены в Таблице.

Таблица

РЕЗУЛЬТАТЫ ФЕРМЕНТНОГО И LYSO-GB3. АНАЛИЗОВ У ЧЛЕНОВ СЕМЬИ ПРОБАНДА Т.И.

Пациенты	Дата рождения	Пол	Альфа-галактозидаза $H \geq 15.3$ мкмол/л/ч	lyso-Gb3 $H \leq 1.8$ нг/мл	Мутация гена GLA	Генотип
Т.И.	03.06.87	муж	0.8 мкмол/л/ч	106.0 нг/мл	801+3A>G	Гемизигота
Т.А.	21.06.86	муж	0.8 мкмол/л/ч	117.0 нг/мл	801+3A>G	Гемизигота
Т.Г.	19.08.62	жен	3.2 мкмол/л/ч	15.6 нг/мл	801+3A>G	Гетерозигота
А.Г.	06.09.56	жен	2.0 мкмол/л/ч	8.3 нг/мл	801+3A>G	Гетерозигота
М.А.	20.07.12	муж	2.0 мкмол/л/ч	109.0 нг/мл	801+3A>G	Гемизигота
К.Э.	16.08.75	жен	3.0 мкмол/л/ч	13.0 нг/мл	801+3A>G	Гетерозигота
К.А.	28.07.07	жен	4.0 мкмол/л/ч	11.0 нг/мл	801+3A>G	Гетерозигота
Л.И.	31.08.51	жен	4,1 мкмол/л/ч	19.0 нг/мл	801+3A>G	Гетерозигота
К.С.	12.06.78	муж	0.0 мкмол/л/ч	218.0 нг/мл	801+3A>G	Гемизигота
К.Л.	20.07.53	муж	1.4 мкмол/л/ч	211.0 нг/мл	801+3A>G	Гетерозигота
А.А.	29.05.17	жен	4.3 мкмол/л/ч	20.0 нг/мл	801+3A>G	Гетерозигота
К.Ф.	15.05.03	жен	4.1 мкмол/л/ч	18.0 нг/мл	801+3A>G	Гетерозигота

Уровень дефицита фермента альфа-галактозидазы у гемизиготных мужчин варьировал в пределах 0,0 мкмол/л/ч-2,0 мкмол/л/ч и в среднем составил 1,0 мкмол/л/ч ($H \geq 15,3$ мкмол/л/ч). Количество Lyso-Gb3 было характерно для болезни Фабри значительно повышено и варьировало в пределах 106,0нг/мл-218,0 нг/мл, пр и среднем значении 112,2 нг/мл ($H \leq 1,8$).

Что касается гетерозиготных женщин, активность фермента альфа-галактозидазы также была снижена и варьировала в пределах 2,0 мкмол/л/ч-4,3 мкмол/л/ч, в средней 3,67 мкмол/л/ч ($H \geq 15,3$ мкмол/л/ч). Следовательно, наблюдали повышенные значения Lyso-Gb3, варьирующие в пределах 8,3 нг/мл-20,0 нг/мл, при среднем значении 15,0 нг/мл

При болезни Фабри активность альфа-галактозидазы в крови у мужчин всегда снижена, а ($H \leq 1,8$).у женщин активность фермента может быть около нижней границы нормы, чуть ниже ее или нормальной, из-за чего ферментный анализ для женщин не показателен в отношении наличия/отсутствия болезни Фабри. Следует отметить, что в наших исследованиях у всех женщин-гетерозигот уровень активности фермента был значительно снижен.

Следующим этапом наших исследований была молекулярная диагностика гена GLA у всех членов семьи с биохимически установленным диагнозом болезни Фабри.

Образцы ДНК, полученные из высушенных пятен крови (DBS карт), а также из периферической крови больных, исследовали методом секвенирования нового поколения (NGS). «Более 99% кодирующих областей этих генов были изучены с глубиной чтения не менее 50X. Средняя глубина чтения составляло 1559 показаний. В анализ были включены соединения экзон-интрон (± 10 п.н.). Классификацию патогенности полученных данных проводили согласно «Руководству ACMG*». Для всех испытуемых идентифицирована

мутация GLA гена. Замена трех нуклеотидов аденина на нуклеотид гуанин в 801 позиции интрона 5 (NM_000169.2:c.801+3A>G). Согласно «Руководству ACMG*», идентифицированная нами мутация NM_000169.2:c.801+3A>G по патогенности относится к классу 1 [19].

Мужчины имели гемизиготный генотип, все женщины являлись гетерозиготными носителями данной мутации. Результаты молекулярно-генетических анализов представлены в таблице №1.

Вариант GLA с.801+3A>G предварительно заявлен как разрушающий высоко законсервированный донорский сплайс сайт интрона 5. В соответствии с HGMD Professional 2019.1, этот вариант предварительно описан авторами Shabbeer et al., 2006 (PMID: 16595074) как вызывающий заболевание Фабри. В списке ClinVar он есть и обозначен как патогенный (в клиническом тестировании значится как Variation ID: 197639). Он классифицируется как патогенный (класс 1) в соответствии с Рекомендациями Centogene и ACMG.

Составлена большая родословная для семьи Т.И., объединяющая 28 членов семьи в четырех поколениях, в которой 12 (5 мужчин и 7 женщин) имели болезнь Фабри (Рисунок). Болезнь Фабри, внутрисемейная частота которой составила 42,86%.

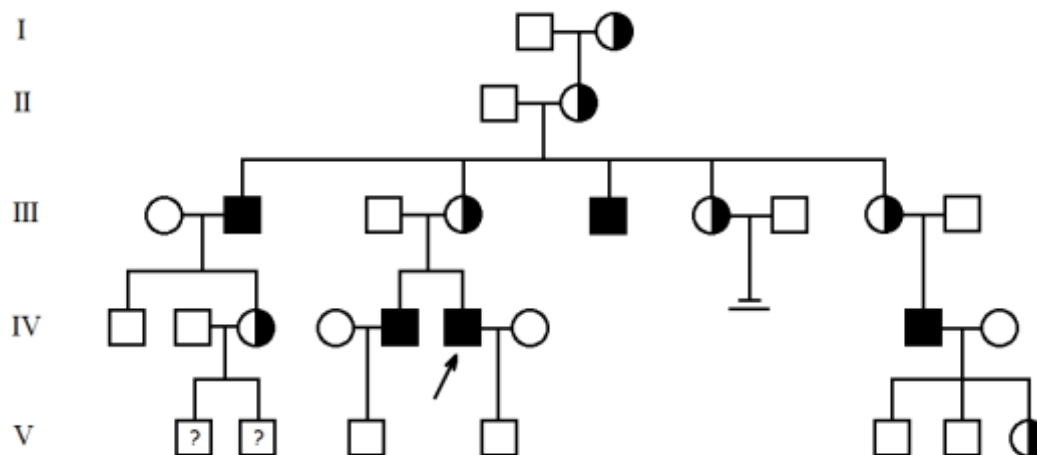


Рисунок. Родословная семьи Т.И.

Таким образом, для изучения генетики болезни Фабри у населения Ленкорань-Астаринского региона Азербайджанской Республики нами собран экспериментальный материал во время экспедиционных работ в Центральных районных больницах Астаринского, Ленкоранского, Масаллинского и Лерикского районов. У 76 больных по клиническим показаниям и с диагнозом кардиомиопатия был произведен забор крови на DBS карты. На основании активности фермента альфа-галактозидазы и количества Lyso-Gb3 в Масаллинском районе у 12-ти пациентов выявлена болезнь Фабри. Выявлено по двое больных из Ленкоранского и Астаринского районов. Для больных из Масаллинского района идентифицирована мутация GLA гена. Замена трех нуклеотидов аденина на нуклеотид гуанин в 801 позиции интрона 5 (NM_000169.2:c.801+3A>G). Согласно «Руководству ACMG*» идентифицированная нами мутация NM_000169.2:c.801+3A>G по патогенности относится к классу 1. Обсуждаются пути профилактики болезни Фабри для семей репродуктивного возраста.

Выводы

1. Впервые в Азербайджанской Республике в большой семье из 28 человек выявлено 12 больных с диагнозом Болезнь Фабри и изучена генетика гена GLA.
2. Диагностику Болезни Фабри следует проводить с определения активности фермента альфа-галактозидаза и количественного определения глоботриазилсфингозина. При этом активность фермента альфа-галактозидаза бывает ниже, а количество глоботриазилсфингозина выше нормы.
3. Идентифицирована замена трех нуклеотидов аденин на нуклеотид гуанин в 801 позиции интрона 5 (NM_000169.2:c.801+3A>G). Согласно «Руководству ACMG*», идентифицированная нами мутация по патогенности относится к классу 1, в соответствии в Рекомендациями Centogene и ACMG.
4. Обсуждаются пути профилактики болезни Фабри в виде пренатальной диагностики для семей с генетическим риском.

Список литературы:

1. Волгина С. Я. Болезнь Фабри // Практическая медицина. 2012. №7 (62). С. 75-79.
2. Волгина С. Я., Асанов А. Ю., Соколов А. А. Диагностика и лечение болезни Фабри у детей раннего возраста // Российский педиатрический журнал. 2015. Т. 18. №6. С. 41-45.
3. First CE-IVD assay for lyso-GL-3. <https://goo.su/aYhslU>
4. Sigmundsdottir L. et al. Cognitive and psychological functioning in Fabry disease // Archives of clinical neuropsychology. 2014. V. 29. №7. P. 642-650. <https://doi.org/10.1093/arclin/acu047>
5. Moore D. F. et al. Increased signal intensity in the pulvinar on T1-weighted images: a pathognomonic MR imaging sign of Fabry disease // American Journal of Neuroradiology. 2003. V. 24. №6. P. 1096-1101.
6. Smid B. E. et al. Plasma globotriaosylsphingosine in relation to phenotypes of Fabry disease // Journal of medical genetics. 2015. V. 52. №4. P. 262-268. <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2014-102872>
7. Kobayashi M. et al. Frequency of de novo mutations in Japanese patients with Fabry disease // Molecular Genetics and Metabolism Reports. 2014. V. 1. P. 283-287. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2014.07.001>
8. Kurschat C. E. Fabry disease—what cardiologists can learn from the nephrologist: a narrative review // Cardiovascular Diagnosis and Therapy. 2021. V. 11. №2. P. 672. <https://doi.org/10.21037/cvdt-20-981>
9. Odom R. B. et al. Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000. V. 1135.
10. Pisani A. et al. The kidney in Fabry's disease // Clinical genetics. 2014. V. 86. №4. P. 301-309. <https://doi.org/10.1111/cge.12386>
11. Barac I. S. Fabry disease // Romanian Journal of Neurology. 2018. V. 17. №4. P. 200. <https://doi.org/10.37897/RJN.2018.4.5>
12. Sigmundsdottir L. et al. Cognitive and psychological functioning in Fabry disease // Archives of clinical neuropsychology. 2014. V. 29. №7. P. 642-650. <https://doi.org/10.1093/arclin/acu047>
13. Young-Gqamana B. et al. Migalastat HCl reduces globotriaosylsphingosine (lyso-Gb3) in Fabry transgenic mice and in the plasma of Fabry patients // PLoS One. 2013. V. 8. №3. P. e57631. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057631>

14. van Breemen M. J. et al. Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2011. V. 1812. №1. P. 70-76. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2010.09.007>
15. Yousef Z. et al. Left ventricular hypertrophy in Fabry disease: a practical approach to diagnosis // *European Heart Journal*. 2013. V. 34. №11. P. 802-808. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs166>
16. Arning K. et al. FabryScan: a screening tool for early detection of Fabry disease // *Journal of neurology*. 2012. V. 259. №11. P. 2393-2400. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6619-y>
17. Burlina A. P. et al. The pulvinar sign: frequency and clinical correlations in Fabry disease // *Journal of neurology*. 2008. V. 255. №5. P. 738-744. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0786-x>
18. Ronald B. J. et al. Fabry Disease: Renal Sonographic and Magnetic Resonance Imaging Findings in Affected Males and Carrier Females With the Classic and Cardiac Variant Phenotypes // *Journal of computer assisted tomography*. 2004. V. 28. №2. P. 158-168.
19. Shabbeer J. et al. Fabry disease: Identification of 50 novel α -galactosidase A mutations causing the classic phenotype and three-dimensional structural analysis of 29 missense mutations // *Human genomics*. 2006. V. 2. №5. P. 1-13. <https://doi.org/10.1186/1479-7364-2-5-297>

References:

1. Волгина, С. Я. (2012). Болезнь Фабри. *Практическая медицина*, (7 (62)), 75-79.
2. Волгина, С. Я., Асанов, А. Ю., & Соколов, А. А. (2015). Диагностика и лечение болезни Фабри у детей раннего возраста. *Российский педиатрический журнал*, 18(6), 41-45.
3. First CE-IVD assay for lyso-GL-3. <https://goo.su/aYhslU>
4. Sigmundsdottir, L., Tchan, M. C., Knopman, A. A., Menzies, G. C., Batchelor, J., & Sillence, D. O. (2014). Cognitive and psychological functioning in Fabry disease. *Archives of clinical neuropsychology*, 29(7), 642-650. <https://doi.org/10.1093/arclin/acu047>
5. Moore, D. F., Ye, F., Schiffmann, R., & Butman, J. A. (2003). Increased signal intensity in the pulvinar on T1-weighted images: a pathognomonic MR imaging sign of Fabry disease. *American Journal of Neuroradiology*, 24(6), 1096-1101.
6. Smid, B. E., van der Tol, L., Biegstraaten, M., Linthorst, G. E., Hollak, C. E., & Poorthuis, B. J. (2015). Plasma globotriaosylsphingosine in relation to phenotypes of Fabry disease. *Journal of medical genetics*, 52(4), 262-268. <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2014-102872>
7. Kobayashi, M., Ohashi, T., Iizuka, S., Kaneshiro, E., Higuchi, T., Eto, Y., & Ida, H. (2014). Frequency of de novo mutations in Japanese patients with Fabry disease. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 1, 283-287. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2014.07.001>
8. Kurschat, C. E. (2021). Fabry disease—what cardiologists can learn from the nephrologist: a narrative review. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 11(2), 672. <https://doi.org/10.21037/2Fcdt-20-981>
9. Odom, R. B., James, W. D., & Berger, T. G. (2000). *Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology* (Vol. 1135). Philadelphia: WB Saunders Company.
10. Pisani, A., Visciano, B., Imbriaco, M., Di Nuzzi, A., Mancini, A., Marchetiello, C., & Riccio, E. (2014). The kidney in Fabry's disease. *Clinical genetics*, 86(4), 301-309. <https://doi.org/10.1111/cge.12386>
11. Barac, I. S. (2018). Fabry disease. *Romanian Journal of Neurology*, 17(4), 200. <https://doi.org/10.37897/RJN.2018.4.5>

12. Sigmundsdottir, L., Tchan, M. C., Knopman, A. A., Menzies, G. C., Batchelor, J., & Sillence, D. O. (2014). Cognitive and psychological functioning in Fabry disease. *Archives of clinical neuropsychology*, 29(7), 642-650. <https://doi.org/10.1093/arclin/acu047>
13. Young-Gqamana, B., Brignol, N., Chang, H. H., Khanna, R., Soska, R., Fuller, M., ... & Benjamin, E. R. (2013). Migalastat HCl reduces globotriaosylsphingosine (lyso-Gb3) in Fabry transgenic mice and in the plasma of Fabry patients. *PLoS One*, 8(3), e57631. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057631>
14. van Breemen, M. J., Rombach, S. M., Dekker, N., Poorthuis, B. J., Linthorst, G. E., Zwinderman, A. H., ... & Hollak, C. E. (2011). Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1812(1), 70-76. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2010.09.007>
15. Yousef, Z., Elliott, P. M., Cecchi, F., Escoubet, B., Linhart, A., Monserrat, L., ... & Weidemann, F. (2013). Left ventricular hypertrophy in Fabry disease: a practical approach to diagnosis. *European Heart Journal*, 34(11), 802-808. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs166>
16. Arning, K., Naleschinski, D., Maag, R., Biegstraaten, M., Kropp, P., Lorenzen, J., ... & Baron, R. (2012). FabryScan: a screening tool for early detection of Fabry disease. *Journal of neurology*, 259(11), 2393-2400. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6619-y>
17. Burlina, A. P., Manara, R., Caillaud, C., Laissy, J. P., Severino, M., Klein, I., ... & Lidove, O. (2008). The pulvinar sign: frequency and clinical correlations in Fabry disease. *Journal of neurology*, 255(5), 738-744. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0786-x>
18. Ronald, B. J., Astrin, K. H., Norton, K. I., Parsons, R., Eng, C. M., Banikazemi, M., & Desnick, R. J. (2004). Fabry Disease:: Renal Sonographic and Magnetic Resonance Imaging Findings in Affected Males and Carrier Females With the Classic and Cardiac Variant Phenotypes. *Journal of computer assisted tomography*, 28(2), 158-168.
19. Shabbeer, J., Yasuda, M., Benson, S. D., & Desnick, R. J. (2006). Fabry disease: Identification of 50 novel α -galactosidase A mutations causing the classic phenotype and three-dimensional structural analysis of 29 missense mutations. *Human genomics*, 2(5), 1-13. <https://doi.org/10.1186/1479-7364-2-5-297>

Работа поступила
в редакцию 09.08.2022 г.

Принята к публикации
13.08.2022 г.

Ссылка для цитирования:

Садыхзаде Н. Н. Изучение генетики болезни Фабри в Ленкорань-Астаринском экономическом районе (Азербайджан) // Бюллетень науки и практики. 2022. Т. 8. №9. С. 276-283. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/82/31>

Cite as (APA):

Sadikhzade, N. (2022). Study of Fabry Disease Genetics in Lenkoran-Astara Economic Region (Azerbaijan). *Bulletin of Science and Practice*, 8(9), 276-283. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/82/31>