



STUDY OF HEREDITARY DISEASES IN THE ASPECT OF MEDICAL BIOLOGY

M.M. Shertaev

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of Medical Biology
and Genetics. Tashkent Pediatric Medical Institute (Tashkent),
Uzbekistan

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14869727>

ARTICLE INFO

Received: 08th February 2025

Accepted: 13rd February 2025

Online: 14th February 2025

KEYWORDS

Genome, nerves, diseases, cells.

ABSTRACT

Our work reflects the dynamics of the study of hereditary pathologies in the aspect of medical biology based on literary sources.

ИЗУЧЕНИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ В АСПЕКТЕ МЕДИЦИНСКОЙ БИОЛОГИИ

Шертаев Мухаметамин Маметжанович

К.б.н. доцент медицинской биологии.

Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт. г. Ташкент.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14869727>

ARTICLE INFO

Received: 08th February 2025

Accepted: 13rd February 2025

Online: 14th February 2025

KEYWORDS

Геном, нервы, болезни, клетки.

ABSTRACT

В нашей работе отражена динамика изучения наследственных патологий в аспекте медицинской биологии на основе литературных источников.

В настоящее время в современной медицины, интенсивное развитие молекулярной генетики и биологии, заставляют общество обратить все большее внимание на наследственные заболевания .

Многообразие наследственных болезней , сопровождающихся эпилепсией, и их, по счастью, редкость затрудняют диагностику, особенно если эпилепсия является первым симптомом.

Аутосомно-рецессивные атаксии (АРА) - это крайне обширная и гетерогенная группа прогрессирующих наследственных заболеваний (около 100 нозологических форм), характеризующихся дегенерацией или нарушением развития мозжечка, поражением спинного мозга и/или периферической нервной системы, аутосомно-рецессивным типом наследования и, в большинстве случаев, дебютом в детском или молодом возрасте. Учитывая тот факт, что данные инвалидизирующие заболевания поражают преимущественно лиц трудоспособного возраста, проблема изучения аутосомно -рецессивных атаксий актуальна как в медицинском, так и социальном плане.

Распространенность АРА в различных популяциях составляет 3-6 на 100000. Среди отдельных нозологических форм АРА практически во всех популяциях



преобладает болезнь Фридрейха (редко встречается в Финляндии и не описана в Японии), далее следуют атаксия-телеангиэктазия и атаксии с окуломоторной апраксией (атаксия-телеангиэктазия больше распространена в Норвегии, атаксии с окуломоторной апраксией - во Франции и Португалии).. В Японии наиболее частой атаксией является атаксия с окуломоторной апраксией 1 типа, в Финляндии - POLG-ассоциированные атаксии, в странах Северной Африки и Средиземноморья - атаксия с дефицитом витамина E. В России данные о распространенности АРА и их отдельных нозологических форм в различных возрастных группах, в том числе у пациентов взрослого возраста, до настоящего времени отсутствуют. Также не разработаны алгоритмы диагностики АРА, применимые для использования в отечественном здравоохранении, не определен спектр популяционно-специфичных мутаций для каждой из групп АРА. Работы, посвященные комплексному нейрофизиологическому и нейровизуализационному исследованию таких пациентов, отсутствуют.

До настоящего времени ДНК-диагностика АРА состояла в последовательном анализе генов, выбранных на основании клинической картины и параклинических обследований, методом классического сэнгеровского секвенирования. Учитывая значительную гетерогенность, фенотипический полиморфизм, а также наличие «перекрывающихся» фенотипов и атипичных форм АРА, такой подход может занимать длительное время и является достаточно трудоемким. В последние годы ситуация с молекулярным анализом сложных групп заболеваний, к которым относятся АРА, значительно изменилась в связи с появлением новейших высокопроизводительных молекулярно-генетических технологий и, в первую очередь, массового параллельного секвенирования (Massive Parallel Sequencing, MPS). MPS позволяет за один рабочий цикл генерировать миллиарды нуклеотидных последовательностей, что обеспечивает параллельный анализ сотен выбранных генов или даже тотальное секвенирование всего генома. Известны три основных стратегии применения технологии MPS на практике: полногеномное секвенирование, полноэкзомное секвенирование и таргетное панельное секвенирование. В последние годы появились немногочисленные работы зарубежных авторов, обсуждающие целесообразность и эффективность использования технологий MPS для диагностики наследственных атаксий. В выборке российских пациентов взрослого возраста с АРА подобные исследования ранее не проводились.

Авторами отмечено, что важна не только идентичная семейная отягощенность: при митохондриальных болезнях, например, в материнской ветви семьи можно выявить накопление самых разных болезней (эндокринных, сердечнососудистых, психических, глухоты и пр.); при болезнях с наследованием необходимо учитывать внутрисемейное разнообразие: у одних членов семьи наследственное заболевание может сопровождаться эпилепсией, у других — нет. Большую роль может сыграть осмотр родственников и выявление «стертых» форм болезни (например, только кожных проявлений факоматозов). На мысль о наследственной болезни может навести родственный брак родителей.

Необходимо учитывать, что подходы к диагностике и профилактике наследственных и врожденных заболеваний постоянно совершенствуются,



расширяются возможности их применения в разных областях медицинской практики. В настоящее время в отношении лечения наследственной патологии обозначены подходы (патогенетический и генная терапия), сформированы предпосылки к осуществлению генотерапии. И одной из основных задач современной педиатрии и медицинской генетики в настоящее время является установление молекулярно-генетических причин возникновения и развития моногенных заболеваний. При проведении генетико-эпидемиологических, а также молекулярно-генетических исследований по поиску генов наследственных заболеваний важно учитывать особенности формирования популяций и факторы популяционной динамики.

Авторами отмечено, что имеется этничность наследственных болезней: болезнь Тея-Сакса (младенческая форма ганглиозидоза GM2), болезнь Канавана (спонгиозная дегенерация мозга) и ювенильная болезнь Гоше чаще или преимущественно встречаются у евреев-ашкенази; миокло-нус-эпилепсия Унферрихта-Лундборга, цероид-липофусциноз типов I (болезнь Сантавуори) и VIII («северная эпилепсия») относятся к «финским болезням».

Специалистами отмечено, что в настоящее время принципиально расширились возможности ДНК-диагностики, повысилась разрешающая способность цитогенетических методов. Однако клиническая диагностика при ряде наследственных синдромов остается единственной. Для диагноза наследственных нервных болезней важны не только основные симптомы, которые часто неспецифичны (эпилепсия, олигофрения, деменция, микроцефалия, атрофия зрительных нервов), но и менее значимые или нейтральные признаки и их сочетания. Помимо внешних аномалий и микроаномалий развития это, например, отклонения ростовесовых показателей (при многих синдромах, ряде хромосомных болезней и наследственных болезней обмена), изменения кожи и волос (факоматозы, ряд наследственных болезней обмена и наследственных синдромов), необычный запах мочи и пота (некоторые наследственные болезни обмена), костно-суставные изменения, расстройства зрения и слуха и т.д. При поиске диагностически важных симптомов надо учитывать время их появления: например, при склерозе депигментированные пятна («заплатки») бывают врожденными, а ангиофибромы лица («бабочка») возникают после 4-5 лет; при нейрофиброматозе типа I пятна цвета «кофе с молоком» появляются значительно раньше нейрофибром. Настораживающими в отношении диагноза могут быть особенности поведения, например, немотивированный смех и постоянная «веселость» при синдроме Энгельмана, стереотипные движения рук, особенно характерные для синдрома Ретта.

А также специалистами было подтверждено, что отдельные симптомы высокоспецифичны (изменения кожи при факоматозах; «вишневое пятно» на глазном дне при некоторых наследственных болезнях обмена) или патогномоничны (кольцо Кайзера-Флейшера при гепатолентикулярной дегенерации), но чаще важнее их характерное сочетание. Например, именно сочетанное поражение трех и более органов или систем, «атипичное» для других болезней, позволяет думать о митохондриальной патологии.



Далее анализ литературных источников показал, что дополнительные возможности электроэнцефалографической диагностики обеспечиваются современными методами компьютерной ЭЭГ. Так, при билатерально-синхронных разрядах на ЭЭГ без видимой латерализации использование амплитудного пошагового картирования первых спайков разряда позволяет на картах распределения напряжения потенциального поля заметить опережающее на несколько миллисекунд появление спайков в каком-либо месте. Чаще всего такая картина наблюдается при локализации первичного фокуса в медиобазальных отделах лобных долей мозга. При этом метод позволяет или уточнить сторону локализации первичного фокуса, или отдифференцировать первично лобную локализацию фокуса от височной.

Отечественными авторами отмечено, что исходным пунктом определения локализации эпилептогенного фокуса является клиника припадков и статус больного. Основным методом уточнения, а часто и выявления локализации эпилептического фокуса является ЭЭГ. Наиболее надежным признаком является постоянное преобладание фокальной эпилептиформной активности в определенной области мозга, соответствие клиники эпилептического припадков и интериктальных нейропсихических проявлений локализации на ЭЭГ. При отсутствии четкой локальности на ЭЭГ и недостаточной фокальной определенности клиники припадков решающие локально-диагностические выводы можно получить ЭЭГ-видеомониторингом. При этом дополнительная информация может быть получена использованием фронто-базальных электродов и тимпанических неинвазивных электродов, подводимых через носовые и наружные слуховые проходы. При диагностике медиобазальных фокусов (точнее, фокусов в гиппокампе) используют электрод овального отверстия. Это малоинвазивная методика, которая предусматривает подведение через ротовую полость и мягкие ткани базальной поверхности головы посредством длинной полой иглы гибкого тонкого мультиэлектрода непосредственно к овальному отверстию, над которым и располагается крючок гиппокампа и ростральная часть гиппокампальной формации. Активный конец электрода состоит из 8-12 контактов, расположенных равномерно на протяжении 15-20 мм, начиная от кончика электрода. Электрод оставляется в этом положении на 1-3 дня, в течение которых проводят интенсивные исследования, включающие ЭЭГ-видеомониторинг и регистрации с провокацией электроэнцефалографических и клинических проявлений, если известны соответствующие провоцирующие факторы. Электрод овального отверстия применяют только в предоперационном обследовании.

Также клиницистами отмечено, что другим методом является трехмерная локализация источников эпилептической активности в ЭЭГ, при учете совпадения ее данных с нейровизуализацией и клиникой.

Анализ литературы показал, что касаясь вопроса регистрации ЭЭГ во время припадков, следует отметить, что для провоцирования его необходимо использовать специфический для данного больного фактор, если он имеется. Методы отмены противосудорожной терапии или введения судорожных препаратов в последнее время подвергаются критике, поскольку вызываемые при этом припадки часто имеют



нехарактерный для данного больного клиничко-нейрофизиологический паттерн и нередко приводят к диагностической путанице.

Для точного определения локализации первичного фокуса эффективен ЭЭГ-видеомониторинг, поскольку позволяет детально оценить соотношение различных фаз клинического припадка с динамикой эпилептиформных разрядов в ЭЭГ. Особенно полезен в этом отношении цифровой ЭЭГ-видеомониторинг, позволяющий отслеживать последовательности событий шагами по 40 миллисекунд, что дает точное определение начала эпилептического разряда, а следовательно, и локализации первичного эпилептического фокуса. Современные методы комплексного дооперационного обследования с использованием нейровизуализации позволяют адекватно решить задачу локализации первичного эпилептогенного фокуса. При этом важнейшее значение имеет сочетанная оценка данных МРТ, ПЭТ и ОФЭКТ.

Специалистами утверждено, что ПЭТ и ОФЭКТ, позволяющие оценить уровень кровотока и метаболизма соответственно, дают дополнительное функциональное уточнение первичного эпилептогенного фокуса. Закономерно в интериктальном периоде зона первичного фокуса отличается сниженным объемом кровотока и сниженным уровнем потребления кислорода, что соответствует данным об атрофии мозгового вещества и снижении его функциональной активности. Во время эпилептического разряда в той же зоне резко возрастает кровоток и метаболизм, достоверно превышая показатели по остальному мозгу.

Авторами подтверждено, что МРТ является главным методом визуализационной диагностики в хирургическом лечении эпилепсии. Минимальным требованием к МРТ исследованию является получение изображений всего мозга в T1 и T2-взвешенном режиме минимум в 2 ортогональных проекциях с минимальной для данного томографа толщиной срезов. Идеально использование срезов J 1,5 мм с возможностью волюметрических расчетов и реформатирования изображения в другие ориентации и трехмерные изображения. Учитывая, что наиболее частыми кандидатами на хирургическое лечение являются больные с височно-долевыми эпилепсиями, следует указать ряд признаков, считающихся сейчас наиболее значимыми для точного определения локализации эпилептогенного фокуса. При МРТ наиболее важным признаком является преимущественный склероз гиппокампа на стороне первичного фокуса, сопровождающийся глиозом, дегенерацией клеточных нейрональных элементов. Он проявляется атрофией и уменьшением размеров медиобазальных структур височной доли, что особенно четко определяется методом компьютерной волюметрической МРТ: обнаруживается меньший объем ункуса, амигдалы, тела гиппокампальной извилины на стороне первичного эпилептического фокуса. Другими признаками, помимо макроструктурных нарушений типа кист, новообразований, сосудистых мальформаций, являются различного рода проявления коркового дисгенеза: микро- и макрогирия, нарушения миграции в виде дополнительных извилин или слияния нормальных извилин в аномальные макрообразования, аномальных островков серого вещества в глубине белого, «многоэтажной коры» и др.

В мире известно более 7 тысяч редких заболеваний, 80 % которых имеют наследственный характер. По приблизительным данным, около 320 млн. человек в



мире страдают редкими наследственными заболеваниями. Актуальной проблемой является разработка новых методов лечения данных заболеваний. В число данных методов входят генная и клеточная терапия. Наша работа направлена на разработку новых подходов к терапии ОМ2-ганглиозидозов, наследственных заболеваний нарушения обмена веществ, относящихся к лизосомным болезням накопления (ЛБН) и обусловленных дефицитом лизосомного фермента в-гексозаминидазы А.

Клеточно-опосредованная генная терапия считается многообещающим подходом к терапии ряда заболеваний человека. В настоящее время были одобрены несколько генно-клеточных препаратов, направленных на лечение онкологических заболеваний, а также некоторых орфанных болезней, например, церебральной аденолейкодистрофии, в-талассемии и метахроматической лейкодистрофии. Для GM2-ганглиозидозов подобных препаратов не существует, однако были зарегистрированы клинические исследования, направленные на изучение генных препаратов.

Редкая встречаемость GM2-ганглиозидозов (от 1 : 100 000 до 1 : 500 000-1 500 000, в зависимости от заболевания), тяжелая инвалидизация пациентов в детском возрасте и отсутствие эффективного лечения делают данную группу заболеваний актуальной для апробирования генно-инженерных подходов к терапии.

В настоящей работе исследуется перспективность применения двух терапевтических подходов с использованием генетически модифицированных мононуклеарных клеток пуповинной крови (МКПК) или мезенхимных стволовых клеток (МСК) со сверхэкспрессией НехА. Данные типы клеток выбраны исходя из их биологических характеристик, благодаря которым они считаются многообещающими кандидатами для применения в лечении наследственных и приобретенных заболеваний человека и животных. МКПК и гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) способны преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и доставлять недостающий фермент в центральную нервную систему (ЦНС), а также содержат популяцию CD34+ стволовых клеток, обладающих нейропротекторными свойствами. Более того, миграция МКПК в ЦНС увеличивается при нейровоспалении и нейродегенерации. Трансплантация МКПК обладает терапевтическим потенциалом для лечения многих заболеваний ЦНС, поскольку наблюдается противовоспалительная, нейрорегенеративная, нейропротекторная и нейротрофическая активность данных клеток. Нами для генетической модификации МКПК выбран оптимальный лентивирусный мультицистронный вектор, который обеспечивает эффективную трансдукцию гемопоэтических клеток, в отличие от других вирусных векторов.

Известно, что МСК экспрессируют различные лизосомные ферменты, а также обладают иммуномодулирующими свойствами. Генетическая модификация МСК для сверхэкспрессии недостающего лизосомного фермента позволяет использовать их для терапии ЛБН, в некоторых случаях даже немодифицированные МСК могут продуцировать достаточное количество эндогенного лизосомного фермента, чтобы провести эффективную коррекцию у модельных животных с ЛБН.



Поскольку МСК, в отличие от гемопоэтических клеток, более эффективно трансдуцируются вирусными векторами, нами для генетической модификации МСК выбран наиболее безопасный и неиммуногенный вектор на основе AAV.

Таким образом, клеточно-опосредованная генная терапия является перспективным подходом к лечению GM2-ганглиозидозов. Однако вследствие как недостаточной изученности патологии, так и отсутствия эффективных разработок в этой области стоит острая необходимость создать и внедрить в клиническую практику новые результативные и безопасные методы лечения этих социально значимых заболеваний. В данной работе исследуется подход к терапии GM2-ганглиозидозов, заключающийся в использовании генетически модифицированных МСК или МКПК со сверхэкспрессией HexA для восстановления уровня недостающего фермента и метаболизма GM2-ганглиозидов в нервной системе пациентов.

Дальнейший анализ литературных источников показал, что болезнь Фабри, синонимы: болезнь Андерсона-Фабри, диффузная ангиокератома, недостаточность альфа-Б-галактозидазы А (А-ГАЛ А), церамидтригексозидоз - X-сцепленное рецессивное заболевание, относящееся к ЛБН. БФ обусловлена мутациями в гене GLA, в результате которых синтезируется дефектная форма фермента А-ГАЛ А. Вследствие недостаточности фермента происходит накопление токсических метаболитов гликофинголипидов в различных органах и тканях.

Для БФ характерно полиорганное поражение и выраженный клинический полиморфизм. При БФ в патологический процесс вовлекаются жизненно важные системы: сердечно-сосудистая, центральная нервная, мочевыделительная, что повышает частоту ранней инвалидизации и смертности среди пациентов, страдающих БФ. Также при БФ наблюдаются акропарестезии, поражение кожного покрова (образование ангиокератом, гипо-, ангидроз), патология дыхательной системы, органов слуха, глаз, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и опорно-двигательной системы. Кроме того, при БФ описаны атипичные формы с поздней манифестацией.

Особенностью БФ является наличие клинических симптомов заболевания у женщин - гетерозиготных носительниц патологического гена GLA. Менее чем у 1% гетерозигот тяжесть клинической картины может быть такой же, как у пораженных мужчин. При БФ часто встречается внутрисемейный клинический полиморфизм, когда у родственников с одинаковой мутацией фенотипические проявления могут варьировать от мягких до тяжелых, соответствующих классической форме заболевания.

Для БФ разработан эффективный метод лечения - фермент - заместительная терапия (ФЗТ), поэтому ранняя диагностика заболевания имеет большое практическое значение. Клиническое разнообразие БФ, наличие фенотипических проявлений у женщин — носительниц заболевания, а также наличие атипичных форм заболевания и внутрисемейный клинический полиморфизм затрудняют своевременную диагностику БФ. Часть случаев с момента манифестации болезни может быть принята за проявления другого заболевания; многие случаи диагностируются лишь на поздних стадиях, когда уже имеются необратимые патологические изменения жизненно важных органов и систем, что не дает возможность эффективного применения ФЗТ.



Проведение клинико-генеалогического анализа и описание разнообразия клинических симптомов у пациентов с БФ должны помочь врачам заподозрить диагноз БФ и направить на соответствующую подтверждающую диагностику на ранних этапах проявления болезни.

Подтверждающими методами лабораторной диагностики БФ являются биохимический и молекулярно-генетический методы. Молекулярно-генетическая диагностика БФ имеет важное значение для медико-генетического консультирования, прогноза потомства, пренатальной диагностики (ПД) заболевания, выявления атипичных форм болезни и установления гетерозиготного носительства. При известной мутации проводится ДНК-диагностика БФ родственникам пациентов с целью выявления новых случаев заболевания или носительства БФ в семье.

Для многих наследственных болезней обмена веществ разработан селективный скрининг (ССК) — метод биохимической диагностики заболевания среди групп больных, в которых предполагается накопление данного заболевания. Группами высокого клинического риска по БФ являются пациенты отделений

гемодиализа, неврологии и кардиологии. Скрининговые исследования на БФ показывают, что диагностика БФ недостаточна и, возможно, истинная частота этого заболевания остается недооцененной. Обследование родственников выявленных по скринингу пациентов на предмет БФ и выявление новых случаев заболевания в семье также имеет значение для оценки распространенности заболевания. Особый интерес представляет выявление БФ на доклиническом этапе или на стадии раннего проявления болезни, что позволяет своевременно назначить ФЗТ.

По данным ВОЗ около 10-15% новорожденных имеют врожденные и наследственные болезни. Примерно в половине случаев ранняя детская смертность и инвалидность обусловлены различными генетическими причинами.

Таким образом, на основании литературного обзора можно отметить, что изучение наследственных болезней имеет свою ценность.

References:

1. Дегтярева, А.В. Клиническое наблюдение пациента с синдромом истощения митохондриальной ДНК / Дегтярева А.В., Степанова Е.В., Иткис Ю.С. с соавт. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2017. - Т. 62, №2 5.- С. 55-62.
2. Ершова, М.В. Молекулярные основы болезни Фридрейха / Ершова М.В., Иллариошкин С.Н.// Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2003. - Т. 103, № 2. - С. 61-67.
3. Мавлиханова, А.А. Ганглиозиды и их значение в развитии и функционировании нервной системы / А.А. Мавлиханова, В.Н. Павлов, Б. Ян, В.А. Катаев, Н. Ван, Э.Ф. Аглетдинов, Д. Ху // Медицинский вестник Башкортостана. - 2017. - Т. 12, № 4 (70). - С. 121-126.
4. Миронов, А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / А.Н. Миронов, Н.Д. Бунятян, А.Н. Васильев, О.Л. Верстакова, М.В. Журавлева, В.К. Рамн Лепяхин, Н.В. Коробов, В.А. Меркулов, С.Н. Орехов, И.В. Сакаева, Д.Б. Утешев, А.Н. Яворский // М.: Гриф и К. 2012. - 944 с.



5. Руденская, Г.Е. Ганглиозидоз GM2 у взрослых: первое российское наблюдение и обзор литературы / Г.Е. Руденская, А.М. Букина, Т.М. Букина, С.Н. Иллариошкин, С.А. Ключников, Е.Ю. Воскобоева, Е.Ю. Захарова // Медицинская генетика. - 2015. - Т. 14, № 12. - С. 39-46.
6. Семенова, О.В. Клинический случай болезни Тея — Сакса с поздним началом / О.В. Семенова, С.А. Ключников, Э.В. Павлов, Г.Е. Руденская, Е.Ю. Захарова, С.Л. Тимербаева, С.Н. Иллариошкин // Нервные болезни. - 2016. - Т. 3. - С. 57-60.
7. Соловьева В.В. Болезнь Тея — Сакса: диагностика, моделирование и подходы к терапии / В.В. Соловьева, А.А. Шаймарданова, Д.С. Чулпанова, К.В. Китаева, А.А. Ризванов // Гены и клетки. - 2020. - Т.15, №1. - С. 17-22.
8. Ткачук, В.А. Методические рекомендации по проведению доклинических исследований биомедицинских клеточных продуктов / В.А. Ткачук, П.И. Макаревич, А.Ю. Ефименко, Н.И. Калинина // М. - 2017. - 303 с.
9. Шаймарданова, А.А. Новые терапевтические стратегии для лечения метахроматической лейкоцистозии / А.А. Шаймарданова, Д.С. Чулпанова, В.В. Соловьева, А.И. Муллагулова, К.В. Китаева, А.А. Ризванов // Гены и клетки. - 2020. - Т. 15, № 2. - С. 41-50.
10. Соболева Е. Л. Диагностика и патогенетическая терапия врожденной гиперплазии коры надпочечников и синдрома поликистозных яичников: дис. докт.мед.наук / Е.Л. Соболева. - Санкт-петербург, 2011. - 282 с
11. Banikazemi, R. E. Gordon [et al.] // Am. J. Hum. Genet. - 2001. - Vol. 68, № 3. - P. 711-722.
12. Alpha-Galactosidase A deficiency in Dutch patients on dialysis: a critical appraisal of screening for Fabry disease [Text] / G. E. Linthorst, C. E. Hollak, J. C. Korevaar [et al.] // Nephrol. Dial Transplant. - 2003. - Vol. 18, № 8. - P. 1581-1584.
13. Alroy, J. Renal pathology in Fabry disease [Text] / J. Alroy, S. Sabnis, J. B. Kopp // J. Am. Soc. Nephrol. - 2002. - Vol. 13, suppl. 2. - P. 134-138.
14. Liu, J. Matrix Metalloproteinase Inhibitors as Investigational and Therapeutic Tools in Unrestrained Tissue Remodeling and Pathological Disorders / J. Liu, R. A. Khalil // Prog. Mol. Biol. Transl. Sci. - 2017. - Vol. 148. - P. 355-420.
15. Manuck, T.A. Racial and ethnic differences in preterm birth: A complex, multifactorial problem / T.A. Manuck // Semin Perinatol. - 2017. - Vol. 41, N8. - P. 511-516.
16. Waters T.P., Silva N., Denney J.M., Sciscione A.C., Paul D.A. Neonatal hearing assessment in very low birth weight infants exposed to antenatal steroids // J Perinatol. - 2008. - Vol.28. - №1. - P.67 - 70
17. Wedell A., Luthman H. Steroid 21-hydroxylase (P450c21): a new allele and spread of mutations through the pseudogene // Hum Genet. - 1993. -Vol.91. - №5. - P.236 – 240
18. Guo T., Taylor R.L., Singh R.J., Soldin S.J. Simultaneous determination of 12 steroids by isotope dilution liquid chromatography-photospray ionization tandem mass spectrometry // Clin Chim Acta. - 2006. - Vol. 372. - №1-2. - P.76 - 82 58.
19. Harada F., Kimura A., Iwanaga T., Shimozawa K., Yata J., Sasazuki T. Gene conversion-like events cause steroid 21-hydroxylase deficiency in congenital adrenal hyperplasia // Proc Natl Acad Sci U S A. - 1987. - Vol.84. - №22. - P.8091 - 8094



20. Coutinho, M.F. Less Is More: Substrate Reduction Therapy for Lysosomal Storage Disorders / M.F. Coutinho, J.I. Santos, S. Alves // Int J Mol Sci. - 2016. - V. 17, № 7. - Article ID 1065.