

# ПРОТОКОЛ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОМУ КОНСУЛЬТИРОВАНИЮ СЕМЕЙ С X-СЦЕПЛЕННОЙ АДРЕНОЛЕЙКОДИСТРОФИЕЙ

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	1
ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ЗАБОЛЕВАНИИ И МЕТОДАХ ЕГО ДИАГНОСТИКИ.....	2
НАЗНАЧЕНИЕ РАЗНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ.....	4
ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕСТОВ.....	5
МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ.....	7
НАДЛЕЖАЩАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ПРАКТИКА.....	9
СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	11

## ВВЕДЕНИЕ

Целью создания данного протокола является стандартизация лабораторной диагностики и медико-генетического консультирования семей с **X-сцепленной адренолейкодистрофией** — редким наследственным заболеванием из класса наследственных нарушений метаболизма. Данное заболевание включено в Перечень редких (орфанных) жизнеугрожающих заболеваний, утвержденных Постановлением Правительства РФ от 26 апреля 2012 г. N 403 "О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента".

### **При составлении рекомендаций использованы следующие документы:**

Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье 10-го пересмотра (МКБ-10) (Всемирная Организация Здравоохранения, 1994)

### **Рекомендации разработаны коллективом авторов:**

ФГБУ Эндокринологический научный центр РАМН (к.м.н. Е.М. Орлова)

ФГБУ «Российская детская клиническая больница» (д.м.н. Михайлова С.В.)

ФГБУ «Медико-генетический научный центр РАМН» (д.м.н. Е.Ю. Захарова, д.м.н. Ижевская В.Л., н.с. Куркина М.А)

ФГБНУ Научный Центр Здоровья детей (к.б.н. К.В. Савостьянов, к.б.н. А.А. Пушков, д.м.н. Л.М. Кузенкова, к.м.н. А.М. Мамедъяров).

## 1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ЗАБОЛЕВАНИИ И МЕТОДАХ ЕГО ДИАГНОСТИКИ

Код по МКБ-10: E71.3 Нарушения обмена жирных кислот

Название заболевания (синонимы): Аденолейкодистрофия (АЛД, англ. ALD), аденомиелоневропатия (АМН)

Номер OMIM # заболевания: 300100 (ALD).

Название гена, мутации в котором приводят к заболеванию: ABCD1

Номер OMIM # гена (ов): 300371 (ABCD1).

Оценочная частота заболевания: Частота гемизигот 1:42 000, частота гемизигот и гетерозигот (суммарно) около 1:16 800.

Распространенность в разных этнических группах X-АЛД встречается повсеместно, у представителей всех рас и этнических групп

Краткая клиническая характеристика.

X-сцепленная аденолейкодистрофия (X-АЛД) — наследственное заболевание, характеризующееся демиелинизирующим поражением нервной системы в сочетании с хронической надпочечниковой недостаточностью (НН), развивающееся вследствие накопления насыщенных очень длинноцепочечных жирных кислот (ОДЦЖК) во всех тканях организма. X-АЛД относится к одной из групп болезней клеточных органелл — пероксисомным болезням, а по характеру поражения нервной системы — к лейкодистрофиям. X-АЛД вносит весомый вклад в этиологическую структуру НН, особенно у детей. На основании клинических проявлений, возраста дебюта, скорости прогрессирования неврологических симптомов, заболевание подразделяют на несколько фенотипов: церебральные формы (детская (ДЦ), юношеская (ЮЦ) и взрослая (ВЦ)), аденомиелоневропатия (АМН), изолированная надпочечниковая недостаточность (ИНН), атипичная форма, симптоматическая X-АЛД у гетерозигот [Moser et. al., 2000]. Лечение X-АЛД, помимо заместительной гормональной терапии НН, включает прием препаратов жирных кислот («масло Лоренцо») и трансплантацию костного мозга (ТКМ).

Биохимическая и молекулярно-генетическая диагностика X-АЛД, позволяющая выявлять больных на самой ранней, доклинической стадии, чрезвычайно важна как для эффективной терапии НН, так и решения вопросов о проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

## **Аналитические методы диагностики**

### Биохимическая диагностика

Биохимическая диагностика Х-АЛД основана на исследовании метаболизма насыщенных ОДЦЖК в плазме крови или культуре кожных фибробластов (ККФ). Биохимические исследования являются надежными и **основными** методами верификации диагноза, ложноположительные или ложноотрицательные результаты наблюдаются крайне редко. Методом газовой хроматографии масс-спектрометрии (ГХ-МС) измеряют концентрацию трех параметров:

- C26:0 (гексакозановая кислота),
- C24:0 (тетракозановая кислота),
- C22:0 (докозановая кислота)

А также вычисляют соотношения: C24:0 /C22:0 и C26:0/ C22:0.

Определение данных параметров также возможно методом тандемной масс-спектрометрии (MS/MS).

### Молекулярно-генетическая диагностика

Ген *ABCD1* картирован в терминальном сегменте длинного плеча X-хромосомы, в хромосомной области Xq28, кодирует трансмембранный белок АЛД, относящийся к суперсемейству трансмембранных ABC-транспортёров, характеризующихся наличием АТФ-связывающей кассеты. Патогенные мутации этого гена, по-видимому, непрямо влияют на β-окисление ОДЦЖК, нарушая транспорт ОДЦЖК в пероксисомы [Hettema et al.,1996].

Молекулярно-генетическая диагностика является высокоинформативным методом диагностики Х-АЛД. Она основана на поиске патогенных мутаций в гене *ABCD1* методом прямого автоматического секвенирования для выявления мутаций у мужчин и женщин. Если при проведении прямого секвенирования патогенная мутация не обнаружена, рекомендуется применение методов количественного анализа, например, метода MLPA (мультиплексная амплификация лигазно- связанных проб).

### Особенности структуры гена и спектра мутаций

Ген *ABCD1* протяженностью около 21000 пар нуклеотидов (п.н.) включает 10 экзонов и кодирует белок АЛД, состоящий из 745 аминокислотных остатков [Sarde et al., 1994]. Кодированная часть гена состоит из 2235 п.н. Протяженность экзонов варьирует от 85 п.н. (экзон 8) до 900 п.н. (экзон 1).

В гене идентифицировано около 1500 мутаций, информация о которых опубликована в международных базах данных:

- <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>
- <http://www.x-ald.nl/>
- [http://grenada.lumc.nl/LOVD2/MR/home.php?select\\_db=ABCD1](http://grenada.lumc.nl/LOVD2/MR/home.php?select_db=ABCD1).

Половина мутаций зарегистрирована однократно. Преобладают миссенс-мутации (почти 2/3), около ¼ составляют мутации со сдвигом рамки считывания, другие типы мутаций достаточно редки.

Мутации распределяются в гене неравномерно. Почти 70% всех мутаций локализованы в четырех областях, составляющих примерно 40% кодирующей последовательности. Эти области включают середину и конец первого экзона (по 20%) – трансмембранные домены, 5 экзон (13%) – «горячая точка» и 8-9 экзоны (14%) – АТФ-связывающий домен. Частота мутаций de novo составляет около 5%.

Обнаружено несколько псевдогенов на хромосомах 2 (2p11), 10 (10p11), 16 (16p11) и 22 (22q11), на 92-96% идентичных с последовательностью экзонов 7-10 гена ABCD1.

## 2. НАЗНАЧЕНИЕ РАЗНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

**Основными** методами верификации диагноза у больных X-АЛД являются биохимические. Возможно применение биохимических тестов для диагностики носительства заболевания, но информативность, а также специфичность такого рода тестирования ниже, чем в случае молекулярно-генетической диагностики. Молекулярно-генетическая диагностика необходима для проведения пренатальной и преимплантационной диагностики в семьях высокого риска, для диагностики носительства заболевания.

Таблица 1. Биохимическая диагностика

Назначение диагностики	Да	Нет
<b>Дифференциальная диагностика</b>	Х	
<b>Предиктивное тестирование</b>	Х	
<b>Расчет риска для родственников пробанда</b>		Х
<b>Пренатальная диагностика</b>		Х*

\*- возможно проведение пренатальной диагностики биохимическими методами, однако, лаборатории, проводящие такую диагностику должны иметь соответствующий опыт и валидированную методику определения концентраций ОДЦЖК в клетках ворсин хориона и/или культуре клеток амниотической жидкости.

**Таблица 2 Молекулярно-генетическая диагностика**

Назначение диагностики	Да	Нет
<b>Дифференциальная диагностика</b>	X	
<b>Предиктивное тестирование</b>	X	
<b>Расчет риска для родственников пробанда</b>	X	
<b>Пренатальная диагностика</b>	X	

### **3. ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕСТОВ**

#### **Информативность биохимической диагностики**

Биохимические исследования являются надежными методами верификации диагноза при X-АЛД, но могут встречаться ложноположительные или ложноотрицательные результаты. Повышение уровня ОДЦЖК в плазме крови больных наблюдается при других пероксисомных болезнях, однако, клиническая картина при этих заболеваниях заметно отличается от X-АЛД (таблица 3). Также повышение уровня ОДЦЖК может наблюдаться у детей, находящихся на кетогенной диете [Theda et al., 1993].

При обследовании более 3000 больных в Кригеровском институте Кеннеди не было выявлено ложноотрицательных результатов. У всех больных с нормальным уровнем ОДЦЖК и характерной для X-АЛД клинической картиной были обнаружены другие заболевания, например, синдром Олгрова [Algrove et al., 1978; Weber et al., 1996]. Однако в литературе описаны два ложноотрицательных случая при X-АЛД [Kennedy et al., 1994; Wanders et al., 1992]. Ложноотрицательные результаты биохимической диагностики могут наблюдаться у больных X-АЛД, принимающих «масло Лоренцо» или находящихся на диете с высоким содержанием эруковой кислоты [Laryea et al., 1992; Moser et al., 1999].

Концентрация ОДЦЖК в плазме крови повышена примерно у 85% гетерозиготных носительниц [Moser et al., 1999], тогда как у 10—15% несомненных гетерозиготных носительниц исследование ОДЦЖК дает ложноотрицательные результаты [Boehm et al., 1999; Coll et al., 2005; Moser et al., 1999].

Показано, что концентрации ОДЦЖК в плазме крови **не зависят** от возраста и пола больных [Moser A. et al., 1999].

**Таблица 3. Концентрация жирных кислот с очень длинной цепью (ОДЦЖК) при X-АЛД [Steinberg et al, 2008]**

ОДЦЖК	Контроль	Пациенты (мужского пола) с X-АЛД	Облигатные носительницы
<b>C26:0</b> µg/mL	0.23+0.09	1.30+0.45	0.68+0.29
<b>C24:0/C22:0</b>	0.84+0.10	1.71+0.23	1.30+0.19
<b>C26:0/C22:0</b>	0.01+0.004	0.07+0.03	0.04+0.02

Концентрация C26:0 выражается в µg/мл; в некоторых лабораториях в µмол/л.

Данные, полученные в ходе определения уровней ОДЦЖК в плазме крови у 1097 пациентов с X-АЛД и в контроле показали, что измерение всех трех параметров позволяет достоверно установить диагноз X-АЛД у пациентов мужского пола.

#### **Молекулярно-генетические методы исследования**

Практически у 100% пациентов (как больных мужчин, так и женщин-носительниц) прямое автоматическое секвенирование и поиск делеций/дупликаций методом количественного анализа приводит к выявлению мутации. Из-за очень высокой гомологии между псевдогенами и геном *ABCD1*, подбору нуклеотидных праймеров для проведения ДНК-диагностики должно быть уделено большое внимание. Рекомендованы следующие специфические праймеры (таблица 4), позволяющие проводить анализ мутаций в гене *ABCD1* без участия последовательностей псевдогенов. В каждой лаборатории могут быть подобраны и использованы свои последовательности олигонуклеотидных праймеров, при дизайне которых необходимо учитывать наличие псевдогенов и приступать к тестированию образцов пациентов только после получения убедительных результатов о специфичности анализа.

**Таблица 4. Рекомендуемые по данным литературы последовательности праймеров**

ЭКЗОНЫ	ПРАЙМЕР	5' → 3' ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ	РАЗМЕР
1a	ALDe1A-F	TGTA AAAACGACGGCCAGTACAACAGGCCCCAGGGTCAGA	458 bp
	ALDe1A-R	CAGGAAACAGCTATGACCAGGAAGGTGCGGCTCACCA	
1b	ALDe1B-F	TGTA AAAACGACGGCCAGTAACCGGGTATTCTTCGACGCG	421 bp
	ALDe1B-R	CAGGAAACAGCTATGACCACTGGTCAGGGTTGCGAAGC	
1c	ALDe1C-F	TGTA AAAACGACGGCCAGTCCACGCCTACCGCCTCTACTT	520 bp
	ALDe1C-R	CAGGAAACAGCTATGACCAGACTGTCCCCACCGCTC	
2	ALDe2-F	TGTA AAAACGACGGCCAGTGGCACTGGGAGACCCTG	368 bp
	ALDe2-R	CAGGAAACAGCTATGACCTCAGCACCCAGCGGTATGG	
3 and 4	ALDe3/4-F	TGTA AAAACGACGGCCAGTGCAGAAGAGCCTCGCCTTTC	606 bp
	ALDe3/4-R	CAGGAAACAGCTATGACCGCAGCAGGTCAGCACCTGCA	
5	ALDe5-F	TGTA AAAACGACGGCCAGTCTGCCAGGGATGGGAATGAG	373 bp

	ALDe5-R	CAGGAAACAGCTATGACCTCTCACCTTGACCTTGGCCC	
6	ALDe6-F	TGTAAAACGACGGCCAGTGCCATAGGGTACGGGAAGGG	312 bp
	ALDe6-R	CAGGAAACAGCTATGACCGCCTCTGCAGGAAGCCATGT	
7	ALDe7-F	TGTAAAACGACGGCCAGTCGATCCACTGCCCTGTTTTGG	527 bp
	ALDe7-R	CAGGAAACAGCTATGACCTTCCCTAGAGCACCTGG	
8 and 9	ALDe8/9-F	TGTAAAACGACGGCCAGTCTGAGCCAAGACCATTGCCCCCG	507 bp
	ALDe8/9-R	CAGGAAACAGCTATGACCTGCTGCTGCCGGGCCCGC	
10	ALDe10-F	TGTAAAACGACGGCCAGTGAGGGGAGGAGGTGGCCTGGC	463 bp
	ALDe10-R	CAGGAAACAGCTATGACCGCGGGGTGCGTGCATGGGTGG	

Для описания выявленных вариантов последовательности применяется стандартная номенклатура мутаций (<http://www.genenames.org/>).

При описании выявленных вариантов последовательности необходимо пользоваться базами данных по мутациям и полиморфным вариантам при X-АЛД :

- <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>
- <http://www.x-ald.nl/>
- [http://grenada.lumc.nl/LOVD2/MR/home.php?select\\_db=ABCD1;](http://grenada.lumc.nl/LOVD2/MR/home.php?select_db=ABCD1;)

Результаты молекулярно-генетической диагностики важны для планирования семьи. Они позволяют пациентам и их родственникам выбрать наиболее оптимальный вариант репродуктивного поведения.

#### 4. МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

X-АЛД наследуется по X-сцепленному типу. Степень выраженности клинических проявлений и прогноз заболевания может существенно варьировать даже в пределах одной семьи. Возможности терапии X-АЛД в настоящее время весьма ограничены, в связи с чем медико-генетическое консультирование семей,отягощенных данным заболеванием, является лучшим средством профилактики болезни, сокращая вероятность появления новых случаев.

##### **Риск для членов семьи**

##### ***Родители пробанда***

- В 93-95% случаев патогенная мутация наследуется от одного из родителей (чаще всего от матери, но также возможна передача от больных отцов дочерям); 5-7% пациентов с X-АЛД имеют мутацию *de novo*. В случаях, когда мутация у родителей пробанда не найдена, при оценке величины генетического риска должны быть сделаны поправки на гонадный

мозаицизм на основе эмпирических данных. Для X-АЛД возможность материнского соматического/гонадного мозаицизма составляет около 13% [Wang et al 2011].

- Рекомендуется определять концентрации ОДЦЖК в плазме крови у матерей, однако, в 20% случаев женщины-носительницы имеют нормальный уровень ОДЦЖК. Поэтому молекулярно-генетическое тестирование является наиболее предпочтительным методом диагностики носительства болезни.

#### **Сибсы пробанда**

- Генетический риск для сибсов зависит от генетического статуса родителей, который может быть определен при анализе родословной, измерении концентрации в плазме ОДЦЖК и молекулярно-генетическом тестировании.

- Если мать пробанда является носителем, вероятность передачи патогенного варианта потомству при каждой беременности составляет 50%. Риск развития заболевания у мальчиков, унаследовавших патогенную мутацию, очень высок и приближается к 100%.

- Если ни один из родителей не является носителем мутации, риск для сибсов пробанда низкий.

#### **Потомство пробанда**

- Больные мужчины передают мутацию всем своим дочерям и не передают сыновьям.

#### **Другие члены семьи пробанда.**

В зависимости от пола, степени родства с пробандом, того, являются ли родители пробанда носителями мутации, тети и дяди пробанда и их потомки могут иметь риск носительства заболевания или болеть X-АЛД.

#### **Другие вопросы, связанные с медико-генетическим консультированием**

##### **Клинические проявления X-АЛД**

Необходимо обсудить с семьей клиническое разнообразие заболевания, подчеркнуть, что в пределах одной семьи могут быть отмечены пациенты как с более мягкой, так и с более тяжелой формой заболевания. Клинические проявления у женщин-носительниц могут отсутствовать и только в 25-30% случаев проявляются клиникой медленно прогрессирующей полинейропатии на третьем-четвертом десятилетиях жизни.

##### **Тестирование других членов семьи**

Необходимо разъяснить важность информирования других членов семьи о возможном генетическом риске и пользе генетического тестирования. Раннее генетическое тестирование мальчиков позволит выявить заболевание на доклинической или ранней клинической стадии болезни и решить вопросы о выборе наиболее



эффективного метода терапии. Диагностика носительства заболевания у родственниц пробанда позволит планировать репродуктивное поведение женщинам детородного возраста. При обсуждении необходимости предоставления информации другим членам семьи пробанда необходимо гарантировать ему и его родителям сохранение врачебной тайны.

#### **Хранение образцов ДНК и другого биологического материала.**

Необходимо обсудить с семьей возможность хранения биологического материала и использования его для научных исследований в будущем. Для обеспечения надлежащей процедуры хранения и маркировки биоматериала должно быть подписано соответствующее информированное согласие.

#### **Пренатальная и преимплантационная диагностика**

Предпочтительными методами пренатальной диагностики Х-АЛД являются молекулярно-генетические. Пренатальная диагностика включает определение пола плода в клетках плода, полученных при биопсии хориона (обычно выполняется на 10-12 неделе беременности) или путем амниоцентеза (как правило, осуществляется на 16-20 неделе беременности) и анализа семейной мутации, если она известна.

Преимплантационная генетическая диагностика (ПГД) может быть рекомендована некоторым семьям, в которых было подтверждено носительство патогенной мутации, или семьям, готовым имплантировать только эмбрионы женского пола, чтобы избежать возможности рождения больных мальчиков.

***Вопросы, связанные с определением генетического риска, статуса носительства заболевания, доступности и необходимости пренатальной диагностики должны быть обсуждены с семьей до наступления беременности.***

***Необходимо предложить проведение генетического консультирования (включая обсуждение потенциальных рисков для потомства и репродуктивного поведения) для всех лиц репродуктивного возраста, которые больны, являются носителями или имеют риск носительства или развития заболевания.***

## **5. НАДЛЕЖАЩАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ПРАКТИКА**

В лаборатории, осуществляющей диагностику Х-АЛД, должны быть в наличии и регулярно пересматриваться стандартные протоколы проведения всех процедур.

Чрезвычайно важно сотруднику, проводящему исследование, удостовериться в том, что рекомендованные реагенты используются правильно, поскольку реакции являются сложными, и проблемы с одним реагентом могут серьезно повлиять на полученные результаты. Особое внимание следует обратить на сохранность растворов внутренних и внешних стандартов, так как может произойти изменение концентрации из-за испарения растворителя, и, соответственно, могут быть получены ложные результаты при расчетах концентраций ОДЦЖК. Сохранность свежеприготовленных растворов стандартов не более 7 дней.

Использование правильной номенклатуры мутаций и вариантов нуклеотидной последовательности в лабораторных отчетах необходимо для сопоставления результатов клинических и лабораторных исследований с данными литературы.

#### **Валидация лабораторных методов**

Все протоколы лабораторных исследований должны проверяться (валидироваться) во всех лабораториях, осуществляющих диагностику Х-АЛД, чтобы гарантировать необходимую специфичность и чувствительность.

#### **Обеспечение качества лабораторных исследований**

В работу лаборатории должны быть внедрены стандартные протоколы обеспечения качества и надлежащие методы лабораторной работы. Для подтверждения того, что лаборатории в своих тестах достигают адекватного уровня чувствительности и специфичности, настоятельно рекомендуется участие в оценочных мероприятиях, проводимых в Российской Федерации (программа по внешней оценке качества). Для контроля качества исследований возможно проведение процедуры обмена биологическими образцами с Центрами, проводящими тестирование в Российской Федерации (ФГБНУ МГНЦ - биохимическое и молекулярно-генетическое тестирование; ФГБУ НЦЗД - молекулярно-генетическое тестирование; ФГБУ ЭНЦ - молекулярно-генетическое тестирование).

#### **Обучение персонала**

Знание протоколов лабораторных исследований и правильная интерпретация результатов являются краеугольными камнями успешного проведения диагностических тестов.

#### **Помещения и места обработки образцов**

В лаборатории должны быть помещения для работы с образцами биологического материала и реагентами (включая холодовую цепь) с надлежащим разделением

проведения различных стадий ПЦР для предотвращения перекрестной контаминации. Помещения и оборудование должны отвечать соответствующему уровню биобезопасности. ПЦР не должна проводиться в помещении, которое используется для процедур по выделению вирусов и иных микроорганизмов.

### **Оборудование**

Оборудование должно использоваться и обслуживаться в соответствии с рекомендациями изготовителя.

## **6. СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Boehm *et al*: Accurate DNA-based Diagnostic and Carrier Testing for X-linked Adrenoleukodystrophy (1999) Mol Genet Metab 66: 128-136.
2. Moser A., Kreiter N., Bezman L. et al. Plasma very long chain fatty acids in 3000 peroxisomal disease patients and 29000 controls // Ann. Neurol.—1999a. — Vol. 45 — P.100—110.
3. Moser H., Moser A., Boehm C. X-linked adrenoleukodystrophy/  
<http://www.geneclinics.org>
4. Международная база генетических данных по X-АЛД- <http://www.x-ald.nl>.
5. Клинические рекомендации по диагностике и лечению X-сцепленной адренолейкодистрофии <http://www.med-gen.ru/docs/adrenoleikodistrofiya.pdf>
6. Е.Ю.Захарова, С.В.Михайлова, Г.Е.Руденская, Е.Л. Дадали «Дифференциальная диагностика лейкодистрофий» Медицинская генетика, 2004, №10,453-459
7. Ломоносова Е.З., Руденская Г.Е, Шехтер О.В., Михайлова С.В., Галкина В.А., Захарова Е.Ю. Клинико-генеалогические, биохимические и молекулярно-генетические характеристики X-сцепленной адренолейкодистрофии. Медицинская генетика, 2006, т 5, № 66 с38-47.
8. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению, Литтера 2011, 356с