

Клинико-генетические характеристики болезни Шарко–Мари–Тута типа 4D (типа Lom) в России

А.Ф. Муртазина¹, О.А. Шагина¹, Т.Б. Миловидова¹, Е.Л. Дадали¹, Г.Е. Руденская¹, С.А. Курбатов²,
Т.В. Федотова³, С.С. Никитин⁴, П.А. Спарбер¹, М.Д. Орлова¹, А.В. Поляков¹

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

²АУЗ ВО «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр»;
Россия, 394018 Воронеж, пл. Ленина, 5а;

³БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1»; Россия, 394066 Воронеж, Московский пр-кт, 151;

⁴Региональная общественная организация «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням»;
Россия, 117258 Москва, ул. Кржижановского, 17/2

Контакты: Айсылу Фанзирова Муртазина aysylumurtazina@gmail.com

Введение. Болезнь Шарко–Мари–Тута типа 4D — наследственная демиелинизирующая нейропатия, встречающаяся с наибольшей частотой у пациентов цыганского происхождения и характеризующаяся ранним дебютом в возрасте 2–10 лет и нарушением слуха, проявляющимся к 3-й декаде жизни.

Цель исследования — описать клинико-генетические характеристики болезни Шарко–Мари–Тута типа 4D у российских пациентов цыганского происхождения.

Материалы и методы. Пробандам из 14 неродственных семей цыганского происхождения с клиническим диагнозом «наследственная моторно-сенсорная нейропатия» проведен поиск патогенных вариантов с. 442C>T в гене NDRG1 и с. 3325C>T в гене SH3TC2. У 8 пациентов с болезнью Шарко–Мари–Тута типа 4D проведена оценка клинического статуса, у 3 пациентов — анализ электронейромиографических данных.

Результаты. В 11 семьях цыганского происхождения обнаружен патогенный вариант с. 442C>T в гене NDRG1 в гомозиготном состоянии, что составило 79 % всех обследованных цыган с наследственной моторно-сенсорной нейропатией. Из 14 обследованных семей 12 проживают в европейской части России, 7 из них — в близкорасположенных субъектах Российской Федерации. Возраст дебюта болезни составил в среднем 3,3 года. У 7 из 8 пациентов 1-м симптомом было нарушение походки. На момент осмотра (возраст пациентов от 6 до 19 лет) у всех пациентов выявлены выраженная гипотрофия и слабость мышц стоп, голеней, кистей, деформация стоп, снижение или отсутствие сухожильных рефлексов с ног.

Обсуждение. Учитывая выявление одного и того же патогенного варианта у большинства пациентов цыганского происхождения с наследственной моторной сенсорной нейропатией, знание этнической принадлежности пробанда с ранней миелинопатией значительно упрощает поиск молекулярно-генетической причины болезни.

Ключевые слова: наследственная моторная сенсорная нейропатия, болезнь Шарко–Мари–Тута типа 4D, ШМТ4D, СМТ4D, NDRG1, пациенты цыганского происхождения

Для цитирования: Муртазина А.Ф., Шагина О.А., Миловидова Т.Б. и др. Клинико-генетические характеристики болезни Шарко–Мари–Тута типа 4D (типа Lom) в России. Нервно-мышечные болезни 2020;10 (2):39–45.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-2-39-45



Clinical and genetic characteristics of Charcot–Marie–Tooth disease type 4D (type Lom) in Russia

A.F. Murtazina¹, O.A. Shchagina¹, T.B. Milovidova¹, E.L. Dadali¹, G.E. Rudenskaya¹, S.A. Kurbatov²,
T.V. Fedotova³, S.S. Nikitin⁴, P.A. Sparber¹, M.D. Orlova¹, A.V. Polyakov¹

¹Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechie St., Moscow 115522, Russia;

²Regional Medical Diagnostic Centre; 5a Lenin Square, Voronezh 394018, Russia;

³Voronezh Regional Clinical Hospital One; 151 Moskovskiy Prospekt, Voronezh 394066, Russia;

⁴Association of Neuromuscular Disorders Specialists; Build. 2, 17 Krzhizhanovskogo St., Moscow 117258, Russia

Introduction. Charcot–Marie–Tooth disease type 4D is a hereditary demyelinating neuropathy, that occurs with the high frequency in patients of Roma origin. It is characterized by early onset at the age of 2–10 years and hearing impairment, manifested by the 3rd decade of life.

Aim of the study. To describe the clinical and genetic characteristics of Charcot–Marie–Tooth disease type 4D in Russian patients of Roma origin.

Materials and methods. For 14 probands from unrelated families of Roma origin with a clinical diagnosis of Charcot–Marie–Tooth disease, genetic tests for the pathogenic variants c. 442C>T in the NDRG1 gene and c. 3325C>T in the SH3TC2 gene was carried out. For 8 patients with Charcot–Marie–Tooth disease type 4D, detailed clinical and electrophysiological examination was performed.

Results. In 11 families of Roma origin, the c. 442C>T pathogenic variant in the *NDRG1* gene in a homozygous state was detected, which accounted for 79 % all observed Roma patients with Charcot–Marie–Tooth disease. There are 12 of the 14 tested families live in the European part of Russia, 7 of them are from nearby regions. The average age of onset was 3.3 years. The first symptom in 7 of 8 patients was gait disturbances. At the time of examination (age range 6–19 years), all patients showed marked hypotrophy and weakness of the feet, lower leg, hands muscles, feet deformities, reduction or loss of tendon reflexes.

Discussion. Due to the detection of only one pathogenic variant in most Russian patients of Roma origin with Charcot–Marie–Tooth disease, the knowledge of the ethnicity of a proband with early myelinopathy can significantly simplify the confirmation of the diagnosis on the molecular level.

Key words: hereditary motor and sensory peripheral neuropathy, HMSN, HMSN-type Lom, Charcot–Marie–Tooth disease 4D, CMT4D, *NDRG1*, Roma patients

For citation: Murtazina A.F., Shchagina O.A., Milovidova T.B. et al. Clinical and genetic characteristics of Charcot–Marie–Tooth disease type 4D (type Lom) in Russia. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2020;10 (2):39–45. (In Russ.).

Введение

Наследственные моторно-сенсорные нейропатии (НМСН), или болезнь Шарко–Мари–Тута (Charcot–Marie–Tooth, CMT), – генетически гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся симптомами вялого пареза и чувствительных нарушений в дистальных отделах конечностей. Они составляют самую многочисленную группу наследственных нервно-мышечных заболеваний, распространенность которых в европейских странах колеблется от 1:10 000 до 1:1215 человек [1]. К настоящему времени идентифицировано более 100 генов, обуславливающих развитие наследственных периферических нейропатий.

В зависимости от показателя скорости распространения возбуждения принято выделять демиелинизирующие НМСН, при которых этот показатель по срединному нерву <38 м/с, и аксональные НМСН, при которых скорость распространения возбуждения по срединному нерву >38 м/с. Известны НМСН с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным, X-сцепленным типами наследования. Аутосомно-рецессивные демиелинизирующие варианты сгруппированы в 4-й тип CMT. Первоначально считалось, что аутосомно-рецессивные формы НМСН являются только демиелинизирующими, однако более поздние исследования показали, что у значительной части больных НМСН с аутосомно-рецессивным типом наследования диагностируется аксональный вариант полинейропатии.

Показано, что некоторые генетические варианты аутосомно-рецессивных НМСН встречаются с наибольшей частотой у пациентов отдельных этнических групп. Так, среди больных цыганского происхождения такими НМСН являются:

- 1) CMT4D, или НМСН типа Lom (MIM 601455), причиной которой являются мутации в гене *NDRG1*;
- 2) CMT4C (MIM 601596), обусловленная мутациями в гене *SH3TC2*;
- 3) CMT4G, или НМСН типа Russe (MIM 605285), обусловленная мутациями в гене *HK1*.

При всех перечисленных НМСН имеются частые мутации, характерные для цыган, что связано с эффектом

основателя: в *NDRG1* – с. 442C>T, в *SH3TC2* – с. 3325C>T, в *HK1* – NC_000010.10: g. 71038467G>C (с. 40237G>C) [2–5]. Доли указанных нейропатий у цыган разных европейских стран отличаются. Так, наиболее частая нейропатия у пациентов цыганского происхождения в Испании – CMT4C (17 (58,6 %) из 29 обследованных неродственных цыган с НМСН), а в Чехии – CMT4G (20 (45 %) из 44 обследованных цыганских семей с НМСН) [2, 3].

Происхождение цыган Европы и Азии связано с миграцией средневекового населения с территорий современной Индии и Пакистана к востоку Византии и в Европу. Цыганское население России неоднородно: его формирование обусловлено миграцией из разных стран Европы на протяжении нескольких веков [6]. В России по переписи 2010 г. проживает около 205 тыс. цыган [7], до 90 % которых сосредоточены на территории европейской части страны и на Урале [6].

CMT4D является наследственной демиелинизирующей нейропатией, характеризующейся ранним дебютом в возрасте 2–10 лет, для которой описаны нарушения слуха, проявляющиеся к 3-й декаде жизни [4]. Этот тип НМСН обусловлен мутациями гена *NDRG1* (N-Myc downstream-regulated gene 1) и имеет аутосомно-рецессивный тип наследования [4]. Впервые CMT4D описана у 14 пациентов цыганского происхождения из города Лом на северо-западе Болгарии, от которого данный тип получил свое название [8]. Сегодня в базе Human Gene Mutation Database (HGMD) представлено только 11 патогенных вариантов в гене *NDRG1*, из которых по 4 миссенс/нонсенс и влияющих на сплайсинг, 3 малые делеции и 1 протяженная делеция [9]. У всех пациентов цыганского происхождения с CMT4D причиной болезни является 1 патогенный вариант с. 442C>T (p. Arg148Ter) в гомозиготном состоянии [4]. В. Морга и соавт. оценили частоту носительства этого варианта в 14 цыганских сообществах из разных стран. Частота носительства варьирует от 0 в некоторых балканских цыганских изолятах до 0,1151 среди рударских цыган и 0,1613 у цыган города Лом [10], т. е. носителем данной болезни в некоторых регионах является каждый 6–10-й представитель.

Целью данной работы является оценка доли CMT4D, обусловленной мутацией с. 442C>T в гене *NDRG1*, и CMT4C, обусловленной мутацией с. 3325C>T в *SH3TC2*, у больных цыганского происхождения, проживающих на территории Российской Федерации и их клиническое описание.

Материалы и методы

Пробандам из 14 неродственных семей цыганского происхождения с клиническим диагнозом «наследственная моторно-сенсорная нейропатия» проведен поиск патогенных вариантов с. 442C>T в гене *NDRG1* и с. 3325C>T в гене *SH3TC2* с использованием мультиплексной системы на основе метода MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) с пробами, фланкирующими исследуемые варианты.

Проведена оценка клинического статуса 8 пациентов. Ретроспективно по всем наблюдениям заполнены специально разработанные карты фенотипа, включающие 29 качественных и 3 количественных признака.

Электронейромиография с оценкой проведения импульса по моторным и сенсорным волокнам нервов рук и ног выполнена на 4-канальном электромиографе нейро-МВП фирмы Нейрософт (Россия).

Результаты исследования

У 11 из 14 неродственных пробандов цыганского происхождения обнаружена мутация с. 442C>T в гене *NDRG1* в гомозиготном состоянии. Достоверных указаний на кровное родство нет. Все обследованные больные являются изолированными случаями, несмотря на наличие многолетних семей в исследованной группе, за исключением 1 семьи с 2 больными сибсами. Вариант с. 3325C>T в гене *SH3TC2*, самый частый у пациентов из Испании, у обследованных нами пробандов не обнаружен.

Из 14 обследованных неродственных пробандов цыганского происхождения 12 проживают в европейской части России, 1 пациент из Благовещенска (Амурская область), место жительства другого — неизвестно (рис. 1). Обращает внимание смещение исследованной группы по географическому признаку. В близкорасположенных субъектах Российской Федерации проживают 7 обследованных семей: 2 — в Воронежской области, 4 — в Ставропольском крае, 1 — в Ростовской области. Остальные семьи обратились из следующих регионов: Московской, Тульской, Ульяновской, Тверской областей и Республики Марий Эл.

У 8 пациентов из 7 семей с подтвержденной CMT4D оценен клинический статус. У 7 пациентов получены электронейромиографические данные. Основные клиничко-нейрофизиологические характеристики представлены в таблицах 1 и 2.

Средний возраст на момент осмотра составил 10 лет (от 6 до 19 лет). Возраст дебюта болезни варьировал от 2 до 7 лет, в среднем 3,3 года. Первые симптомы у 7



Рис. 1. Карта России с неродственными пробандами цыганского происхождения, обследованными по поводу наследственной моторно-сенсорной нейропатии. Зеленые маркеры — больные с болезнью Шарко–Мари–Тута типа 4D с мутацией с. 442C>T гена *NDRG1* в гомозиготном состоянии; синие маркеры — больные без мутации с. 442C>T в гене *NDRG1*

Fig. 1. Map of Russia with unrelated probands of Roma origin examined for Charcot–Marie–Tooth disease. Green markers — patients with Charcot–Marie–Tooth disease type 4D with c. 442C>T mutation in the *NDRG1* gene in the homozygous state; blue markers — patients without c. 442C>T mutation in the *NDRG1* gene

пациентов связаны с нарушением походки: частые спотыкания, падения, ступпаж. Жалобы на слабость в кистях рук на момент осмотра предъявляли в той или иной мере все пациенты, а на онемение в стопах и кистях — только 1 больная. В неврологическом статусе у всех пациентов обращали внимание выраженная гипотрофия и слабость мышц стоп и голеней с преимущественным поражением разгибателей стоп и пальцев (рис. 2), слабость мышц при разведении и разгибании пальцев рук отмечалась у всех обследуемых, у 5 пациентов — гипотрофия мышц кистей. У всех больных наблюдались деформация стоп, чаще по типу поллой, а также снижение или отсутствие сухожильных рефлексов с ног. У 5 (62 %) пациентов отмечалось нарушение поверхностной и/или глубокой чувствительности по полиневритическому типу. При этом интересно отметить, что у 4 (50 %) пациентов наблюдалась гиперестезия. У 7 — выявлена сенситивная атаксия. Сколиотическая деформация позвоночника, как и постуральный тремор рук отмечены у 2 пациентов. Клинических признаков нарушения слуха у пациентов на момент осмотра не выявлено.

Стимуляционная электронейромиография проведена 4 пациентам, 3 — и стимуляционная, и игольчатая. У всех больных выявлено выраженное снижение скорости распространения возбуждения по моторным волокнам срединного нерва до 10–15 м/с. Остальные параметры известны только у 3 пациентов, у 2 из которых сенсорные ответы с рук и ног, а также моторные ответы с ног не зарегистрированы. Исследование дистальных мышц игольчатыми электродами показало однотипные изменения потенциалов двигательных

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов с болезнью Шарко–Мари–Тута типа 4D
Table 1. Clinical characteristics of patients with Charcot–Marie–Tooth disease type 4D

Параметр Parameter	Значения параметров по пациентам Patients values							
	1	2	3	4	5	6	7	9
Возраст, лет Age, years	8	8	6	9	6	19	10	11
Возраст дебюта, лет Age of onset, years	6	3	2	2	2	2	3	7
Слабость мышц голени (баллы по MRC; разгибание/сгибание стопы) Weakness of the leg muscles (MRC; the extension/flexion of the foot)	+	+	+	+	+	0/1	2/3	1/2
Слабость мышц кистей (баллы по MRC; сгибание/разведение пальцев) Weakness of the hand muscles (MRC; the flexion/abduction of the fingers)	+	+	+	+	+	2/1	+	5/3
Атрофия мышц голени Lower leg muscles atrophy	+	+	+	–	+	+	+	+
Атрофия мышц кистей Wrists muscles atrophy	–	–	–	–	+	+	+	+
Деформация стоп Feets deformities	+	+	+	+	+	+	+	+
Гипо-/арефлексия в ногах Hypo-/areflexia in the legs	+	+	+	+	+	+	+	+
Гипо-/арефлексия в руках Hypo-/areflexia in the arms	–	–	–	–	+	+	+	+
Жалобы на нарушения чувствительности Complaints on impaired sensations	–	–	–	–	–	+	–	–
Гипестезия Hypoesthesia	–	+	+	+	–	+	+	–
Гиперестезия Hyperesthesia	+	+	–	+	–	–	+	–

Примечание. MRC – шкала количественной оценки мышечной силы, знак «+» – наличие признака.

Note. MRC – Medical Research Council scale, sign "+" – presence of a sign.

Таблица 2. Показатели стимуляционной и игольчатой электромиографии у пациентов с болезнью Шарко–Мари–Тута типа 4D
Table 2. Nerve conduction study and needle electromyography results in patients with Charcot–Marie–Tooth disease type 4D

Параметр Parameter	Значения параметров по пациентам Patients values		
	7	8	9
Возраст, лет Age, years	19	10	12
Срединный нерв: М-волна, мВ/СРВ, м/с Median nerve: M-wave, mV/CV, m/s	1,2/13	4,4/15	4,2/15
Срединный нерв: ПД сенсорных волокон, мкВ/СРВ, м/с Median nerve: SNAP, μ V/CV, m/s	1/13	0	0
Большеберцовый нерв: М-волна, мВ/СРВ, м/с Median nerve: M-wave, mV/CV, m/s	1,6/13	0	0
Икроножный нерв: ПД сенсорных волокон, мкВ/СРВ, м/с Sural nerve: SNAP, μ V/CV, m/s	0	0	0
Игольчатая ЭМГ: денервация/реиннервация Needle EMG: denervation/reinnervation	+/+	+/+	+/+

Примечание. СРВ – скорость распространения возбуждения, ПД – потенциал действия, ЭМГ – электромиография, «+» – наличие признака.

Note. CV – conduction velocity, SNAP – sensory nerve action potential, EMG – electromyography, sign "+" – presence of a sign.



Рис. 2. Пациентка Ш., 6 лет. Фенотипические проявления болезни Шарко–Мари–Тута типа 4D: а – гипотрофия мышц стоп, голеней и нижней трети бедер; б – изменение формы стопы по типу полой

Fig. 2. Patient S., 6 years old. Phenotypic manifestations of Charcot–Marie–Tooth disease type 4D: а – hypotrophy of the feet, lower legs and lower third of the thighs muscles; бb – pes cavus

единиц по нейрогенному типу и наличие умеренной патологической спонтанной активности мышечных волокон в виде положительных острых волн и потенциалов фибрилляций (табл. 2).

Обсуждение

В результате обследования 14 больных цыганского происхождения с клиническими проявлениями демиелинизирующей НМСН у 11 (79 %) из них обнаружена мутация с. 442С>Т в гене *NDRG1* в гомозиготном состоянии. Полученные результаты позволяют предположить, что у пациентов цыганского происхождения с НМСН, проживающих на территории России, как и у болгарских цыган, основным вариантом демиелинизирующих нейропатий является СМТ4D, а не СМТ4С, как у цыган Испании, и не СМТ4G, как у цыган Чехии [2, 3]. Однако большая доля этой нейропатии у обследованных нами пациентов может быть связана со смещением исследованной группы по территориальному признаку

в связи с высокой генетической однородностью цыган, проживающих в одной местности.

Вариант СМТ4D отличается однородностью фенотипических проявлений у разных пациентов. У описанных нами 8 больных разброс возраста дебюта небольшой и совпадает с данными литературы [3, 8]. Заболевание характеризуется довольно тяжелым течением с ранней инвалидизацией пациентов [3, 8]. Для этой нейропатии характерно раннее развитие гипотрофии и атрофии мышц стоп, голеней, а порой и бедер без формирования так называемых перевернутых бутылочек. Такая атрофия мышц может быть объяснена ранним выраженным демиелинизирующим поражением с развитием вторичной аксонопатии и, как следствие, мышечных атрофий [4, 11]. Это предположение подтверждается нейропатологическими исследованиями. По данным литературы, у пациентов с СМТ4D отмечается большое количество нервных волокон с крайне тонкими миелиновыми оболочками с ранней потерей осевых стержней; снижение плотности распределения нервных волокон; формирование феномена «луковичных головок» в раннем детском возрасте, исчезновение миелинизированных нервных волокон уже к 20 годам [11, 12].

Сенсорные нарушения, как и при многих других НМСН, далеко не всегда осознаются самими пациентами, но при объективном осмотре выявлены в половине случаев, а при нейрофизиологическом тестировании у всех обследованных больных сенсорные ответы с ног отсутствовали, что соответствует данным литературы [3].

Ни у одного наблюдаемого нами больного мы не выявили тугоухости, характерной для СМТ4D, что можно объяснить молодым возрастом обследованных пациентов, так как показано, что снижение слуха отмечается только в третьей декаде жизни. Исходя из вышесказанного, становится очевидным, что нарушение слуха у пациентов с СМТ4D на момент обращения к врачу не может служить дифференциально-диагностическим признаком для формирования диагностического алгоритма при проведении молекулярно-генетического анализа [3].

Примечательным признаком СМТ4D может быть наличие патологических очагов на магнитно-резонансных снимках головного мозга. В литературе двумя независимыми коллективами описано 2 случая со схожей визуализационной картиной в виде небольших гиперинтенсивных очагов в субкортикальных областях лобных долей на T2-взвешенных изображениях без накопления контраста [13, 14]. Сочетание клинических проявлений нейропатии с патологией при магнитно-резонансной томографии у таких пациентов может привести к значительной задержке диагноза [13]. Ни одному из обследованных нами пациентов не была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга,

поэтому мы не можем оценить частоту этого визуализационного признака у пациентов с СМТ4D.

Учитывая выявление одного и того же патогенного варианта у большинства пациентов цыганского происхождения с НМСН, знание этнической принадлежности пробанда с ранней миелопатией значительно

упрощает поиск молекулярно-генетической причины болезни. Тем не менее обнаружение частых мутаций не исключает наличие у больных цыганского происхождения других вариантов НМСН, например, самой частой демиелинизирующей нейропатии СМТ1А, обусловленной патогенными вариантами в гене *PMP22*.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Barreto L.C., Oliveira F.S., Nunes P.S. et al. Epidemiologic study of Charcot–Marie–Tooth disease: a systematic review. *Neuroepidemiology* 2016;46(3):157–65. DOI: 10.1159/000443706. PMID: 26849231.
- Sevilla T., Martínez-Rubio D., Márquez C. et al. Genetics of the Charcot–Marie–Tooth disease in the Spanish Gypsy population: the hereditary motor and sensory neuropathy–Russe in depth. *Clin Genet* 2013;83(6):565–70. DOI: 10.1111/cge.12015. PMID: 22978647.
- Šafka Brožková D., Haberlová J., Mazanec R. et al. HSMNR belongs to the most frequent types of hereditary neuropathy in the Czech Republic and is twice more frequent than HMSNL. *Clin Genet* 2016;90(2):161–5. DOI: 10.1111/cge.12745. PMID: 26822750.
- Kalaydjieva L., Gresham D., Gooding R. et al. N-myc downstream-regulated gene 1 is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy–Lom. *Am J Hum Genet* 2000;67(1):47–58. DOI: 10.1086/302978. PMID: 10831399.
- Claramunt R., Sevilla T., Lupo V. et al. The p.R1109X mutation in SH3TC2 gene is predominant in Spanish Gypsies with Charcot–Marie–Tooth disease type 4. *Clin Gene* 2007;71(4):343–9. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2007.00774.x. PMID: 17470135.
- Смирнова–Сеславинская М.В., Цветков Г.Н. Антропология социокультурного развития цыганского населения России. М.: Федеральный институт развития образования, 2011. 128 с. [Smirnova–Seslavinskaya M.V., Tsvetkov G.N. Anthropology of socio-cultural development of the gypsy population of Russia. М.: Federal Institute for the Development of Education, 2011. 128 p. (In Russ.)].
- Федеральная служба государственной статистики. [Federal state statistics service. (In Russ.)]. URL: https://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/perepis_itogi1612.htm.
- Kalaydjieva L., Hallmayer J., Chandler D. et al. Gene mapping in Gypsies identifies a novel demyelinating neuropathy on chromosome 8q24. *Nat Genet* 1996;14(2):214–7. DOI: 10.1038/ng1096-214. PMID: 8841199.
- The Human Gene Mutation Database. URL: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>.
- Morar B., Gresham D., Angelicheva D. et al. Mutation history of the roma/gypsies. *Am J Hum Genet* 2004;75(4):596–609. DOI: 10.1086/424759. PMID: 15322984.
- Chandler D., Angelicheva D., Heather L. et al. Hereditary motor and sensory neuropathy – Lom (HMSNL): refined genetic mapping in Romani (Gypsy) families from several European countries. *Neuromuscul Disord* 2000;10(8):584–91. DOI: 10.1016/s0960-8966(00)00148-6. PMID: 11053686.
- King R.H., Chandler D., Lopaticki S. et al. NdrG1 in development and maintenance of the myelin sheath. *Neurobiol Dis* 2011;42(3):368–80. DOI: 10.1016/j.nbd.2011.01.030. PMID: 21303696.
- Echaniz-Laguna A., Degos B., Bonnet C. et al. NDRG1-linked Charcot–Marie–Tooth disease (CMT4D) with central nervous system involvement. *Neuromuscul Disord* 2007;17(2):163–8. DOI: 10.1016/j.nmd.2006.10.002. PMID: 17142040.
- Luigetti M., Taroni F., Milani M. et al. Clinical, electrophysiological and pathological findings in a patient with Charcot–Marie–Tooth disease 4D caused by the NDRG1 Lom mutation. *J Neurol Sci* 2014;345(1–2):271–3. DOI: 10.1016/j.jns.2014.07.042. PMID: 25108819.

Вклад авторов:

А.Ф. Муртазина: сбор материала, обзор литературы, написание текста;
 О.А. Шагина: сбор материала, обзор литературы, окончательное утверждение версии перед сдачей в печать;
 Т.Б. Миловидова: сбор материала;
 Е.Л. Дадали: написание текста, окончательное утверждение версии перед сдачей в печать;
 Г.Е. Руденская, С.А. Курбатов, П.А. Спарбер: сбор материала, написание текста;
 Т.В. Федотова, М.Д. Орлова: сбор материала;
 С.С. Никитин: сбор материала, окончательное утверждение версии перед сдачей в печать;
 А.В. Поляков: окончательное утверждение версии перед сдачей в печать.

Authors' contributions

A.F. Murtazina: material collection, literature review, article writing;
 O.A. Shchagina: material collection, literature review, final text approval;
 T.B. Milovidova: material collection;
 E.L. Dadali: article writing, final text approval;
 G.E. Rudenskaya, S.A. Kurbatov, P.A. Sparber: material collection, article writing;
 T.V. Fedotova, M.D. Orlova: material collection;
 S.S. Nikitin: material collection, final text approval before printing;
 A.V. Polyakov: final text approval before printing.

ORCID авторов/ORCID authors'

А.Ф. Муртазина/A.F. Murtazina: <http://orcid.org/0000-0001-7023-7378>
 О.А. Шагина/O.A. Shchagina: <http://orcid.org/0000-0003-4905-130>
 Т.Б. Миловидова/T.B. Milovidova: <http://orcid.org/0000-0002-0050-6947>
 Е.Л. Дадали/E.L. Dadali: <http://orcid.org/0000-0001-5602-2805>
 Г.Е. Руденская/G.E. Rudenskaya: <http://orcid.org/0000-0002-8949-0581>
 С.А. Курбатов/S.A. Kurbatov: <https://orcid.org/0000-0002-8886-5222>
 Т.В. Федотова/T.V. Fedotova: <http://orcid.org/0000-0003-0847-5652>
 С.С. Никитин/S.S. Nikitin: <http://orcid.org/0000-0003-3292-2758>
 П.А. Спарбер/P.A. Sparber: <http://orcid.org/0000-0002-9160-0794>
 М.Д. Орлова/M.D. Orlova: <http://orcid.org/0000-0002-3743-094X>
 А.В. Поляков/A.V. Polyakov: <http://orcid.org/0000-0002-0105-1833>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России.

Financing. This work was carried out as part of the state task of the Ministry of Education and Science of Russia.

Информированное согласие. Все пациенты или их законные представители подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients or their legal representatives signed an informed consent to participate in the study.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» (№ 2016-6/7).

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the local ethics committee of the Federal State Budgetary Institution "Research Centre for Medical Genetics" (the approval number 2016-6/7).