



## ЛИЗОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ. МУКОПОЛИСАХАРИДОЗЫ IV, VI И VII ТИПОВ – СИНДРОМЫ МОРКИО, МАРОТО – ЛАМИ И СЛАЯ

© В.Н. Горбунова<sup>1</sup>, Н.В. Бучинская<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Диагностический центр (медицинско-генетический), Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Горбунова В.Н., Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления. Мукополисахаридозы IV, VI и VII типов – синдромы Моркио, Марото – Лами и Сляя // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 6. – С. 107–125. <https://doi.org/10.17816/PED126107-125>

Поступила: 21.10.2021

Одобрена: 18.11.2021

Принята к печати: 29.12.2021

Статья посвящена клинической, биохимической и молекулярно-генетической характеристике аутосомно-рецессивных мукополисахаридозов (МПС) IV, VI и VII типов. МПС IV типа, или синдром Моркио, представлен двумя типами – А и В. Причина наиболее частого МПС IVA – наследственная недостаточность галактозо-6-сульфатазы, обусловленная присутствием инактивирующих мутаций в гене *GALNS*. Патогенетические основы заболевания связаны с избыточным накоплением в лизосомах, главным образом, хрящевой ткани гликозаминогликанов – кератансульфата и хондроитин-6-сульфата. Ведущими клиническими проявлениями МПС IVA являются нанизм и прогрессирующая деформация позвоночника, грудины, коленных суставов. Более мягкий МПС IVB обусловлен наследственной недостаточностью  $\beta$ -галактозидазы и является аллельным вариантом GM1-гангиозидоза. В основе МПС VI, или синдрома Марото – Лами, и МПС VII, или синдрома Сляя, лежит наследственная недостаточность арилсульфатазы В и  $\beta$ -глюкуронидазы соответственно. Патогенез этих заболеваний обусловлен избыточным накоплением дерматансульфата и во втором случае дополнительно – гепарансульфата. Больные МПС VI и VII типов имеют гурлеро-подобный фенотип, но в первом случае интеллектуальные расстройства, как правило, отсутствуют, в то время как при синдроме Сляя наблюдается умеренная умственная отсталость. Обсуждается возможность неонатального скрининга и ранней диагностики этих МПС с целью повышения эффективности их профилактики и лечения. Подчеркивается значение экспериментальных моделей для изучения молекулярных основ патогенеза этих тяжелых наследственных заболеваний и разработки различных терапевтических подходов, таких как трансплантация костного мозга, ферментная замещающая и субстратредицирующая терапия. Представлены описания клинических случаев МПС IVA и VI типов.

**Ключевые слова:** обзор; лизосомные болезни накопления; мукополисахаридоз; патогенез; диагностика; терапия.

## LYSOSOMAL STORAGE DISEASES. MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPES IV, VI, AND VII – MORQUIO, MAROTO-LAMY AND SLY SYNDROME

© Victoria N. Gorbunova<sup>1</sup>, Natalia V. Buchinskaia<sup>2</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> St. Petersburg State Medical Diagnostic Center (Genetic Medical Center), Saint Petersburg, Russia

For citation: Gorbunova VN, Buchinskaia NV. Lysosomal storage diseases. Mucopolysaccharidosis types IV, VI, and VII – Morquio, Maroto-Lamy and Sly syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(6):107-125. <https://doi.org/10.17816/PED126107-125>

Received: 21.10.2021

Revised: 18.11.2021

Accepted: 29.12.2021

The review is devoted to the clinical, biochemical, and molecular genetic characteristics of autosomal recessive mucopolysaccharidoses (MPS) types IV, VI, and VII. MPS IV type, or Morquio's syndrome, is represented by 2 types – A and B. The cause of the most frequent MPS IVA is hereditary deficiency of galactose-6-sulfatase, due to the presence of inactivating mutations in the *GALNS* gene. The pathogenetic basis of the disease is associated with excessive accumulation in lysosomes, mainly of cartilage tissue of keratan sulfate and chondroitin-6-sulfate. Main clinical manifestations of MPS IVA are dwarfism and progressive deformity of the spine, sternum, and knees. The milder MPS IVB is due to hereditary  $\beta$ -galactosidase deficiency and is an allelic variant of GM1 gangliosidosis. The cause of MPS VI, or Maroto-Lamy syndrome, and MPS VII, or Sly syndrome, is hereditary deficiency of arylsulfatase B and  $\beta$ -glucuronidase, respectively. The pathogenesis of these diseases is due to the excessive accumulation of dermatan sulfate and, in the second case, additionally, heparan sulfate. Patients with type VI and VII MPS have a Hurler-like phenotype, but in the first case, intellectual deficiency

are usually absent, while in Sly syndrome, moderate mental retardation is observed. The possibility of neonatal screening and early diagnosis of these MPS in order to increase the effectiveness of their prevention and treatment is discussed. The importance of experimental models for studying the molecular basis of the pathogenesis of these severe hereditary diseases and the development of various therapeutic approaches, such as bone marrow transplantation, enzyme replacement therapy and substrate-reducing therapy, is emphasized. Descriptions of clinical cases of MPS IVA and VI types are presented.

**Keywords:** review; lysosomal storage diseases; mucopolysaccharidosis; pathogenesis; diagnosis; therapy.

В предыдущих номерах журнала была представлена общая классификация лизосомных болезней накопления [3] и более подробная характеристика мукополисахаридозов (МПС) I и II типов [5], а также III типа [6]. В настоящем номере мы продолжим описание МПС и представим характеристику МПС IV, VI и VII типов.

МПС IV типа, или синдром Моркио, — это аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное избыточным накоплением в лизосомах клеток кератансульфата и хондроитин-6-сульфата, которые, главным образом, синтезируются в хрящевой ткани. Поэтому субстраты в первую очередь накапливаются в хряще и экстрацеллюлярном матриксе, нарушая процесс костеобразования и приводя к развитию системной спондилоэпифизарной дисплазии [4, 53]. Заболевание представлено двумя типами — А и В. При типе IVA у больных дефектной оказывается N-ацетилгалактозамин-6-сульфат-сульфатаза, которую называют также галактозо-6-сульфатазой, или GALNS, — фермент, участвующий в катаболизме кератансульфата и хондроитин-6-сульфата [2, 23]. У некоторых больных наряду с дефицитом этого фермента наблюдается вторичная недостаточность активности нейраминидазы. При более мягком типе IVB первичным биохимическим дефектом является недостаточность  $\beta$ -галактозидазы и накапливается только кератансульфат [13, 49].



Рис. 1. Пример гипермобильности межфаланговых суставов кисти у пациента с тяжелой формой мукополисахаридоза IVA типа

Fig. 1. An example of hypermobility of the interphalangeal joints of the hand in a patient with severe MPS IVA

МПС VI типа, или синдром Марото — Лами, — это аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное присутствием гомозиготных или компаунд-гетерозиготных инактивирующих мутаций в гене *ARSB* лизосомной N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы, или арилсульфатазы В [39]. Вследствие наследственной недостаточности фермента в лизосомах многих клеток, тканей и органов больных происходит избыточные накопление дерматансульфата, которое сопровождается развитием патологических процессов системного характера с наиболее тяжелыми проявлениями со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани.

МПС VII типа, или синдром Сляя, — это очень редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное присутствием гомозиготных или компаунд-гетерозиготных инактивирующих мутаций в гене *GUSB* лизосомной  $\beta$ -глюкуронидазы. Вследствие наследственной недостаточности этого фермента происходит избыточные накопление гепарансульфата и дерматансульфата.

#### Мукополисахаридоз IV типа, синдром Моркио Клиника и эпидемиология

Ключевыми клиническими проявлениями заболевания становятся выраженный нанизм, прогрессирующая деформация позвоночника (чаще в виде кифосколиоза в грудопоясничном отделе позвоночника), грудной клетки, вальгусная деформация коленных суставов, гипермобильность суставов (рис. 1) и экскреция с мочой кератансульфата. Дополнительные симптомы включают: помутнение роговицы, патологию аортального клапана, аномалии зубов, нейросенсорную тугоухость. Интеллект больных сохранен и, как правило, прямого вовлечения центральной нервной системы в патологический процесс не наблюдается, но могут развиваться вторичные неврологические осложнения, обусловленные скелетной дисплазией. Характерный рентгенологический признак заболевания — одонтOIDная гипоплазия второго шейного позвонка, которая может приводить к компрессионному повреждению спинного мозга, а следовательно, к параличам, и также может быть причиной внезапной смерти при повреждении ствола мозга. Частой причиной летального исхода также

является прогрессирующая дыхательная недостаточность. Рост больных резко замедляется после первого года жизни. Так, в выборке из 354 больных МПС IVA средний рост юношей и девушек, достигших возраста 18 лет и выше, составил 122,4 и 113,1 см, а средний индекс массы тела у взрослых больных 24,7 и 25,6 кг/м у мужчин и женщин соответственно [45]. Больные подвержены частым отитам и респираторным инфекциям из-за поражения дыхательных путей (утолщение слизистой оболочки, гиперплазия лимфоидной ткани и вязкий секрет) и ночным апноем.

Синдром Моркио А характеризуется выраженным клиническим полиморфизмом, и его разделяют на 3 формы — классическую тяжелую, промежуточную и мягкую [48]. При тяжелом течении скелетная дисплазия может развиваться уже в шестимесячном возрасте и больные погибают во второй или третьей декаде жизни. При мягких формах болезнь дебютирует в конце первой или во второй декаде жизни, и больные могут доживать до преклонного возраста. Тяжесть течения заболевания зависит от остаточной активности галактозо-6-сульфатазы, которая при мягких формах сохраняется на достаточно высоком уровне — от 1,3 до 13,3 % [62].

У ряда пациентов с мягким течением синдрома Моркио в культивируемых фибробластах активность галактозо-6-сульфатазы сохраняется в пределах нормы, но отсутствует или резко снижена активность бета-галактозидазы из-за наличия специфических инактивирующих мутаций в гене *GLB1* [50]. Эта форма заболевания получила название МПС IVB. С мутациями в гене *GLB1* связано другое аллельное заболевание из группы лизосомных болезней накопления — GM1-гангиозидоз. Однако клинически МПС IVB — это фенокопия МПС IVA, характеризующаяся аналогичной спондилоэпифизарной дисплазией с вовлечением трабекулярных частей длинных трубчатых костей и позвоночника. Основными скелетными проявлениями заболевания являются прогрессирующее отставание в росте от сверстников, кифосколиоз, вальгусная деформация тазобедренных и коленных суставов, гипермобильность суставов всех групп, платиспондилля и одонтоидная гипоплазия. Неврологически болезнь проявляется в виде атаксии, дистонии, интеллектуальных и/или речевых расстройств. Типичным осложнением МПС IVB, так же как и IVA, становится компрессия спинного мозга.

Точная частота МПС IV неизвестна. По некоторым оценкам в Британии она колеблется в пределах от 1 : 200 000 до 1 : 600 000 новорожденных,

а в Австралии примерно вдвое реже [11, 41, 49]. В России согласно федеральным клиническим рекомендациям частота МПС IV составляет 1 : 250 000 новорожденных [7, 8].

#### *Биохимические основы патогенеза*

Выделение и очистка галактозо-6-сульфатазы из печени человека позволили определить структуру и каталитические свойства фермента [1, 28]. Основная его функция — это отщепление сульфата в шестом положении от терминального остатка N-ацетилгалактозамина в кератансульфате, который входит в состав только хрящевой ткани и роговицы, а также хондроитин-6-сульфата, который широко представлен во многих соединительных тканях. Кодируемый геном белок состоит из 522 аминокислот, включая 26 аминокислот N-терминального сигнального пептида и 2 потенциальных asn-связанных сайтов гликозилирования [64]. Зрелая галактозо-6-сульфатаза, состоящая из 496 аминокислот, имеет высокий процент гомологии с другими сульфатазами человека, такими как арилсульфатазы A, B и C, глюкозамин-6-сульфатаза и идуронат-2-сульфатаза.

Одна из активностей полифункциональной бета-галактозидазы, дефектной при МПС IVB, — это высвобождение галактозы из углеводных комплексов и некоторых других субстратов. Дефицит бета-галактозидазы является первичным метаболическим дефектом при трех формах GM1-гангиозидоза [50].

#### *Картирование и идентификация гена GALNS*

МПС IVA обусловлен присутствием гомозиготных или компаунд-гетерозиготных инактивирующих мутаций в гене галактозо-6-сульфатазы — *GALNS*. Определение аминокислотной последовательности очищенной галактозо-6-сульфатазы позволило сконструировать олигонуклеотидные зонды, с помощью которых из тканеспецифических библиотек генов человека была изолирована полноразмерная кДНК гена *GALNS* [64, 66]. Методом флюоресцентной гибридизации *in situ* ген *GALNS* был картирован в области 16q24.3 [14, 66]. Он содержит 14 экзонов, распределенных на площади приблизительно в 40–50 кб геномной ДНК [46, 47].

#### *Мутации в генах GALNS и GLB1*

Основным типом мутаций в гене *GALNS* у больных МПС IVA являются замены нуклеотидов, сопровождающиеся заменой аминокислот в белке, то есть миссенс-мутации [18, 42, 66]. Идентифицированы также нонсенс-мутации, небольшие структурные перестройки, затрагивающие

от 1 до 27 нуклеотидов, и сплайсинговые мутации. Более чем в 20 % случаев у европейских больных присутствует замена I113F [67, 68, 70], тогда как в Латинской Америке частой становится миссенс-мутация R386C [71].

Мутации в гене *GALNS*, ассоциированные с тяжелыми формами синдрома Моркио типа А, приводят к полной потере активности галактозо-6-сульфатазы. При «мягких» мутациях активность фермента сохраняется в пределах от 2 до 13 %. Биохимический и структурный анализ показал, что «тяжелые» миссенс-мутации либо приводят к аминокислотным заменам в гидрофобной коровой части фермента, либо модифицируют третичную структуру белка, либо затрагивают активные сайты. В то же время при «легких» мутациях аминокислотные замены, как правило, оказываются локализованы на поверхности белка [62].

При проведении молекулярной диагностики мутаций в гене *GALNS* у 23 пациентов, 15 из которых из Австралии и 8 — из Северной Ирландии, были выявлены 2 мажорные миссенс-мутации, которые с равными частотами встречались в каждой из двух исследованных популяций и вместе составили 32 % всех мутантных аллелей [81]. Это I113F, ассоциированная с тяжелыми формами заболевания, и T312S, которая обнаруживается у пациентов с более мягким течением МПС IVA. Анализ гаплотипов показал, что каждая из этих мутаций имеет общее происхождение, и обе они были завезены в Австралию мигрантами из Ирландии в конце XIX в.

Ген *GALNS* отличается гетерогенным спектром мутаций. Так, ретроспективный анализ 148 уникальных мутаций, идентифицированных, главным образом, у европейских больных, показал, что 78,4 % из них это миссенс-мутации, 9,2 % — небольшие делеции, 5 % — нонсенс-мутации, 2,4 % — большие делеции и 1,6 % — инсерции. Три миссенс-мутации R386C, G301C и I113F составляют более 5 % всех мутаций в гене *GALNS* [72].

У пяти неродственных японских больных найдены две протяженные внутригенные делеции размерами около 6 и 8 кб в *цис*-положении. Их происхождение связывают с рекомбинацией между двумя внутригенными *Alu*-повторами [33]. Один из пяти больных был гомозиготен по двойной делеции, а у других эти делеции находились в гетероалельных комбинациях с одной нонсенс- и тремя миссенс-мутациями.

Спектр мутаций в гене *GALNS* у китайских больных также отличается от европейского: 63 % из 27 идентифицированных мутаций ни разу не

встречались в других странах [77]. Частой является миссенс-мутация G340D, которая присутствовала у пяти пациентов из одного района Китая. Анализ гаплотипов этих больных указывает на участие «эффекта основателя» в их распространении.

Мутации в гене *GLB1* обычно обнаруживаются у пациентов с GM1-гангиозидозом. Однако замена W273L в гене *GLB1* в компаунде с другими миссенс-мутациями часто присутствует у пациентов с МПС IVB [52]. Другая частая мутация в гене *GLB1*, приводящая к развитию синдрома Моркио типа В, — T 500A. Одна и та же мутация R482H, приводящая к замене аргинина на гистидин в 482-м положении бета-галактозидазы, была идентифицирована как у пациентов с гангиозидозом, так и с синдромом Моркио типа В [63]. Эти данные доказывают аллельную природу различных форм GM1-гангиозидоза и синдрома Моркио типа В. Остаточная активность бета-галактозидазы не коррелирует со степенью тяжести фенотипических проявлений.

#### Экспериментальные модели

Путем направленного разрушения экзоны 2 гена *Galns* создана трансгенная «нокаут»-линия мышей с недостаточностью галактозо-6-сульфатазы [70]. Активность фермента у мутантных гомозигот полностью отсутствовала, при этом во многих органах, включая печень, почки, селезенку, сердце, головной и спинной мозг, в возрасте 2 мес. наблюдали накопления гликозаминогликанов (ГАГ), которые в основном были представлены кератансульфатом и хондроитин-6-сульфатом. Эти накопления находились в лизосомах ретикулоэндотелиальных клеток и избыточно экскретировались с мочой. В возрасте 12 мес. отмечали появление вакуолизированных клеток в почечных клубочках и клапанах сердца, однако при рентгенологическом анализе никаких скелетных нарушений не было выявлено.

Проведенные на этой модели испытания ферментной замещающей терапии (ФЗТ) с использованием нативной и SUMF1-модифицированной галактозо-6-сульфатазы показали значительное уменьшение отложений ГАГ в висцеральных органах, костном мозге, клапанах сердца, связках и соединительной ткани уже после 12 нед. лечения [73]. Дозозависимое снижение ГАГ наблюдалось также в мозге мутантных животных. В крови содержание кератансульфата снизилось практически до нормальных значений. Фармакокинетика, тканеспецифическое распределение и наблюдаемое улучшение состояния животных оказались сходными при использовании обоих

препаратов. Полученные результаты подтверждают перспективность использования ФЗТ для лечения МПС IVA [73].

#### *Лабораторная диагностика и лечение*

Основное клиническое проявление МПС IVA состоит в системной спондилоэпифизарной скелетной дисплазии. Характер поражения костной ткани при синдроме Моркио имеет ряд специфических особенностей, которые могут быть выявлены при проведении радиографического анализа. В то же время многие нарушения развития костной и хрящевой ткани наблюдаются и при других формах скелетных дисплазий. Таким образом, дифференциальная диагностика МПС IVA и прогноз в отношении развития заболевания возможны только с привлечением совокупных данных клинического, радиографического и биохимического анализа [53, 58]. Согласно международным критериям лабораторная диагностика МПС IVA на первичном этапе базируется на повышении кератансульфата в моче или снижении активности галактозо-6-сульфатазы в сухих пятнах крови. Для подтверждения диагноза проводится исследование активности галактозо-6-сульфатазы в лейкоцитах или фибробластах. Диагноз считается полностью доказанным при обнаружении мутации в гене *GLB1* у пациента [11]. Согласно федеральным клиническим рекомендациям в России для подтверждения диагноза МПС IV необходимо молекулярно-генетическое обследование во всех случаях [8, 9].

В ряде медицинских центров для лечения пациентов с МПС IVA применяется трансплантация гематопоэтических стволовых клеток, но по данным метаанализов последних лет она не является терапией первой линии при синдроме Моркио [8]. Большим терапевтическим потенциалом обладает ФЗТ.

В 2014 г. в мире был одобрен препарат элосульфаза альфа, единственный специфический препарат для лечения пациентов с МПС IVA, показавший свою эффективность в клинических испытаниях. Используется в дозе 2 мг/кг еженедельно путем внутривенных инфузий. Данный препарат зарегистрирован и в России [8]. При лечении снижается уровень экскреции кератансульфата с мочой. Клинически пациенты отмечают повышение выносливости и работоспособности (по результатам шестиминутного теста ходьбы), увеличение ежедневной активности. Эффективность терапии скелетных изменений при синдроме Моркио ограничена из-за плохого проникновения рекомбинантного фермента [11]. Взаимосвязи между снижением уровня ГАГ мочи и клиническим улучшением состояния пациентов не выявлено [12].

В настоящее время перспективным для ФЗТ МПС IVA рассматривается рекомбинантный фермент prGALNS, производимый в дрожжевой системе *Pichia pastoris* [56]. На стадии преклинических испытаний терапии МПС IVA находятся несколько альтернативных стратегий. Поиск потенциальных биомишеней, пригодных для терапии МПС IVA, осуществляют с использованием различных методов, примером которых является, в частности, протеомный анализ [12].

Возможность патогенетического лечения пациентов с МПС IVB рассматривается в комплексе мероприятий, разрабатываемых для терапии GM1-гангилиозидоза [84].

#### *Клинический случай легкой формы МПС IV типа*

Девочка, 17 лет, родом из Республики Дагестан, от неродственного брака, наследственность не отягощена. Ребенок от третьей беременности (от первой и второй беременностей двое здоровых детей) на фоне многоводия, затруднения выведения плечиков. При рождении вес 5100 г, длина 54 см. На первом году росла и развивалась по возрасту. С 1,5 лет наблюдалась неврологом с задержкой речевого развития. В 2 года при осмотре ортопедом отмечалась рахитоподобная деформация грудной клетки. К 7 годам развился кифосколиоз грудного отдела позвоночника IV степени. Впервые заподозрен МПС IV типа по клиническим данным. С 7,5 лет находится на «Д»-учете в медико-генетической консультации по месту жительства в Республике Дагестан с диагнозом: «МПС IV типа (синдром Моркио), аутосомно-рецессивный тип наследования». В возрасте 13 лет впервые проведено оперативное лечение — коррекция кифосколиоза грудного отдела позвоночника IV степени в НИИ им. Турнера. В дальнейшем по мере роста девочки вновь прогрессирование деформации позвоночника и в возрасте 17 лет проводится повторное оперативное вмешательство для коррекции кифосколиоза грудного отдела позвоночника. При осмотре пациентки в возрасте 17 лет: рост 162 см, вес 61 кг, грубые черты лица, гипермобильность крупных суставов, кифосколиоз грудного отдела позвоночника (рис. 2 и 3). Аускультативно тоны сердца звучные, ритмичные. При пальпации живота печень и селезенка не увеличены. Интеллект — возрастная норма. Инструментальное обследование: эхокардиография — пролапс митрального клапана. Осмотр офтальмологом: патологии не выявлено. Слух — норма. Диагноз: «МПС IVA типа (синдром Моркио), легкая форма».



Рис. 2. Фенотип девочки с мукополисахаридозом IV типа

Fig. 2. Phenotype of a girl with type IV MPS



Рис. 3. Внешний вид кисти девочки с мукополисахаридозом IV типа, клинодактилия пятых пальцев

Fig. 3. The appearance of the hand of a girl with type IV MPS, clinodactyly of 5 fingers

### Мукополисахаридоз VI типа, синдром Марото – Лами

#### Клиника и эпидемиология

МПС VI типа, или синдром Марото – Лами, клинически проявляется нанизмом, гепатосplenомегалией, скелетными и сердечными нарушениями, тугоподвижностью и контрактурами суставов, помутнением роговицы, лицевым дизморфизмом подобным тому, который наблюдается при МПС I. Однако интеллектуальные расстройства отсутствуют. В моче больных присутствуют высокие концентрации дерматансульфата. Значительные отложения ГАГ наблюдаются в полиморфонуклеарных лейкоцитах. Они носят название гранул Аллера и выглядят как лазурные азурофильные цитоплазматические включения. Отложения ГАГ накапливаются и в тромбоцитах — гранулах Рейлли.

Для синдрома Марото – Лами характерен выраженный клинический полиморфизм. Выделяют тяжелые классические формы заболевания, промежуточные и легкие, хотя между ними не всегда удается провести четкую дифференцировку. При рождении дети выглядят нормально, однако в некоторых случаях у них могут присутствовать макроцефалия, сочетающаяся с гидроцефалией, деформация грудной клетки, пупочные и/или паховые грыжи, признаки сердечной недостаточности. Как правило, все эти симптомы не связывают с началом заболевания. В течение первого года жизни у больных постепенно формируются типичные проявления МПС в виде грубых черт лица по типу «гаргоилизма», макроглоссии, помутнения роговицы, гепатосplenомегалии, изменения клапанов сердца, признаков множественного дизостоза,очных апноэ, частых рецидивирующих респираторных инфекций и отитов. Характерные призна-

ки заболевания: плотная кожа, мягкий гирсутизм, постепенно становится очевидной задержка роста с резкой остановкой в возрасте 9–10 лет. Окончательный рост пациентов с МПС VI типа не превышает 134–140 см. У многих развиваются контрактуры суставов, симптомы сдавления периферических нервов, в первую очередь тоннельный карпальный синдром, и компрессионная миелопатия в шейном или грудопоясничном отделах позвоночника.

При классической форме синдрома Марото – Лами и отсутствии лечения больные дети, как правило, погибают в первом десятилетии жизни. При мягких формах больные доживают до взрослого возраста, хотя продолжительность их жизни может быть значительно сокращена. Главной причиной гибели больных становится сердечная и дыхательная недостаточность.

Точная частота МПС VI неизвестна, но по некоторым оценкам она колеблется в пределах от 1 : 250 000 до 1 : 600 000 новорожденных. В Австралии она составляет 1 : 320 000 новорожденных [49].

#### Биохимические основы патогенеза

Арилсульфатаза В состоит из 533 аминокислот и содержит 6 потенциальных сайтов N-гликозилирования. Арилсульфатазы А, В и С имеют высокий процент гомологии по аминокислотной последовательности и содержат полностью идентичный район в N-терминальной части всех трех ферментов. Основной функцией арилсульфатазы В является отщепление сульфата в четвертом положении от терминального остатка N-ацетилгалактозамина в дерматансульфате. Остаточная активность этого фермента в культивируемых фибробластах больных либо полностью отсутствует, либо не превы-

шает 1,5 %, и значение этого показателя хорошо коррелирует с тяжестью течения заболевания [17]. Описан 44-летний пациент без клинических проявлений МПС VI, но с дермантансульфатурией, у которого остаточная активность арилсульфатазы В составляла около 5 % нормы. Это наблюдение позволило авторам высказать предположение, что ФЗТ или генотерапия, при которой может быть достигнута коррекция активности фермента хотя бы до 5 % уровня, окажется достаточной для предотвращения развития наиболее тяжелых клинических проявлений заболевания.

#### *Картирование и идентификация гена ARSB*

Определение аминокислотной последовательности очищенной арилсульфатазы В позволило сконструировать олигонуклеотидные зонды, с помощью которых из тканеспецифической библиотеки генов тестис человека была изолирована полноразмерная кДНК гена *ARSB* [59]. Ген *ARSB* локализован в области 5q14.1 [39] и содержит 8 экзонов, распределенных на площади в 206 кб геномной ДНК [38].

#### *Мутации в гене ARSB*

У больных синдромом Марото – Лами в гене *ARSB* идентифицированы более 90 мутаций, главным образом, миссенс-типа и делеции со сдвигом рамки считывания, причем последний тип мутаций чаще обнаруживается при тяжелых формах заболевания [34, 35, 39, 40]. У испанских и аргентинских пациентов частыми являются две сплайсинговые мутации (IVS5AS, G-C, -1 и IVS5AS, T-G, -8), составляющие 21,9 и 12,5 % всех мутантных аллелей соответственно [27].

#### *Экспериментальные модели*

Описана генетическая модель МПС VI у крыс [83]. Фенотип мутантных животных характеризуется черепно-лицевым дизморфизмом и множественным дизостозом. Увеличена экспрессия с мочой дермантансульфата. Отложения ГАГ наблюдаются в ретикулоэндотелиальных клетках, в хрящах и других соединительных тканях, но отсутствуют в нервной системе. Активность арилсульфатазы В в печени составляет менее 5 %. У экспериментальных животных идентифицирована гомозиготная инсерция одного нуклеотида в крысином гене *Arsb* арилсульфатазы В [36].

Причиной развития прогрессирующих фенотипических аномалий, сходных с проявлениями МПС VI, в линии сиамских кошек, является недостаточность арилсульфатазы В, обусловленная миссенс-мутациями в гене *ARSB* кошек, гомологичном гену *ARSB* человека. Оказалось, что раз-

личные комбинации двух разных миссенс-мутаций приводят к трем разным клиническим фенотипам — очень мягкому, среднему и тяжелому [21]. Эти модельные линии кошек были успешно использованы для разработки методов ФЗТ МПС VI [20]. Результаты проведенных исследований доказали возможность коррекции наиболее тяжелых клинических проявлений этого заболевания при раннем начале лечения.

Полезной для изучения патогенеза синдрома Марото – Лами и разработки методов специфической терапии является также трансгенная линия мышей, созданная путем направленной инактивации мышиного гена *Arsb*, кодирующего арилсульфатазу В [25]. У мутантных гомозигот наблюдается дермантансульфатурия и к 4-недельному возрасту развиваются черепно-лицевой дизморфизм и множественные скелетные аномалии. Во всех паренхиматозных органах выявляются отложения ГАГ преимущественно в интерстициальных клетках и макрофагах.

#### *Лабораторная диагностика и лечение*

Диагностика МПС VI в первую очередь основана на клинических проявлениях заболевания. Для ранней диагностики и отличия синдрома Марото – Лами от других форм МПС и скелетных дисплазий необходимо проведение биохимического анализа, включающего определение количества и спектра ГАГ в моче и измерение активности арилсульфатазы В в лейкоцитах, сухих пятнах крови или в культуре кожных фибробластов. Высокие значения уровня ГАГ в моче коррелируют со значительным отставанием в росте, снижением массы тела и другими патологическими нарушениями, указывающими на быстрое развитие и тяжелое течение болезни [10].

ФЗТ синдрома Марото – Лами с использованием рекомбинантной формы арилсульфатазы В (препарат галсульфаза), которая может быть рекомендована сразу после установления диагноза, приводит к улучшению роста, подвижности суставов, функции легких и увеличению толерантности к физической нагрузке, но не влияет на необратимые изменения органов и тканей.

С привлечением специалистов различных медицинских профилей разработаны международные рекомендации по комплексному ведению и лечению пациентов с МПС VI [30]. Эти рекомендации постоянно совершенствуются и в настоящее время включают 93 положения, касающихся общих принципов ведения больных, постоянного мониторинга и оценки их состояния, режима ФЗТ и показаний к трансплантации костного мозга, обезболивающих

и хирургических вмешательств, методов специфической коррекции дефектов различных систем — респираторной, сердечно-сосудистой, сенсорных органов [11].

Поскольку эффективность применяемой терапии часто оказывается ограниченной из-за плохого проникновения лекарственных препаратов в некоторые органы и ткани, разрабатываются альтернативные подходы для лечения пациентов с МПС VI. Один из них связан с поиском веществ, стимулирующих выведение из клеток избыточного содержания ГАГ. К числу таких препаратов относится, в частности,  $\beta$ -D-ксилозидаза-производная одипарцила [20]. Было показано, что в системе *in vitro* одипарцил приводит к секреции в культуральную среду сульфатированных ГАГ, таких как хондроитинсульфат и дерматансульфат, причем этот эффект наблюдается как в нормальных клетках эндотелия быка, так и в культивируемых фибробластах больных МПС VI. При оральном введении одипарцила нормальным крысам было обнаружено его присутствие в функциональных дозах во многих органах и тканях, в том числе и тех, которые в наибольшей степени вовлечены в патологический процесс при МПС VI (кости, хрящи, сердце, роговица). Эффективность препарата в плане увеличения экскреции с мочой сульфатированных ГАГ и снижения их накопления в печени и почках была показана и на мышной модели *Arsb*<sup>-</sup>. Таким образом, одипарцил рассматривается в настоящее время как один из перспективных препаратов для комплексного лечения пациентов с МПС VI.

#### *Клинический случай тяжелой формы МПС VI типа*

Пациент, мальчик, от родственного брака (отец probанда двоюродный дядя матери), наследственность не отягощена. Ребенок от четвертой беременности, протекавшей без особенностей (1–3 — м/а), от первых родов. При рождении масса 3300 г, длина 57 см, окружность головы и груди 35 см, по шкале Апгар 7/8 баллов. На грудном вскармливании до 5,5 мес. Привит по календарю. Психомоторное развитие: гулит с 3 мес., сидит с 7 мес., ходит с 1 г. 2 мес., говорит отдельные слова с 1,5 лет, фразовая речь с 3,5 лет. В 9 мес. с инвагинацией кишечника был госпитализирован в стационар, где впервые осмотрен генетиком — выявлено рахитоподобное заболевание, множественные микроаномалии развития, задержка психомоторного развития. Назначен витамин D в дозе 3 тыс. ЕД, который ребенок получал до 4 лет. По мере развития отмечались задержка роста и деформация скелета — с одного года килевидная деформация грудной клетки, с 1 г. 2 мес. — вальгусное искривление нижних

конечностей (начал ходить). К 4 годам: выраженная деформация черепа, усиление деформации грудной клетки, «браслетки», «четки». В возрасте 4 лет впервые поставлен диагноз МПС, который был подтвержден в Медико-генетическом центре (Москва) по увеличению экскреции хондроитинсульфата и дерматансульфата, также проведена энзимодиагностика — активность фермента арилсульфатаза В 0,01 нМ/мг/час (норма 42,8–129,8). Молекулярно-генетическое исследование не проводилось.

В 8 лет госпитализирован в СПбГПМУ для обследования. При осмотре отмечалась низкорослость: рост 105 см, вес 18,5 кг. Мальчик активный, подвижный. На осмотр реагирует адекватно, на вопросы отвечает правильно, ориентирован во времени и пространстве; обслуживает себя не полностью в связи с наличием контрактур суставов верхних конечностей. Знает стихи, рисует, помогает матери по дому. Признаки дизостоза: брахицефалия, деформация грудной клетки (килевидная грудная клетка с развернутой нижней апертурой), контрактуры суставов. Фенотип ребенка характерен для МПС: высокий лоб, готическое небо, короткая шея, низкорасположенные уши, макроглоссия, брахидаактилия. Контрактуры и ограничение движений в плечевых суставах (не может поднять руки вертикально вверх), разгибательно-сгибательные контрактуры локтевых суставов (объем движений 45°), лучезапястных (объем движений 20°), сгибательно-разгибательная контрактура коленных суставов, резкое ограничение движений в голеностопных суставах. Деформация стоп. X-образная деформация нижних конечностей (рис. 4). Кожные покровы чистые, смуглые (загар). Тоны сердца ритмичные, выслушивается систолический шум по правому краю грудины (шум недостаточности триkuspidального клапана), систолический шум (менее громкий) в точке Боткина и на верхушке сердца. Звучность тонов на верхушке сердца одинаковая (то есть I тон ослаблен), частота сердечных сокращений 86 в минуту. Дыхание везикулярное, проводится равномерно, хрипов нет. Живот симметричный, пупочная грыжа небольшого размера (диаметр пупочного кольца 1,5 см), гепатосplenомегалия (печень +6 см, селезенка +3 см из под края реберной дуги). При обследовании: на эхокардиографии гипертрофическая кардиомиопатия, миокардитическое изменение створок митрального клапана, прогиб створок триkuspidального клапана. Осмотрен офтальмологом: помутнение роговицы обоих глаз. Слух — норма. Изменения на рентгенограммах позвоночника и кистей рук (рис. 5, 6). Компьютерная томография головы: признаки сме-



Рис. 4. Внешний вид пациента с мукополисахаридозом VI типа, тяжелая форма

Fig. 4. External view of a patient with MPS VI type, severe form

шанной гидроцефалии, аномалия развития позвонка С1, стеноз позвоночного канала. Сдавление спинного мозга за счет поражения атланто-аксиального сочленения с внедрением дуги позвонка С1 в затылочное отверстие — «вторичная базилярная импрессия». Рекомендовано: оперативное лечение в плановом порядке — декомпрессия на уровне С1 спинного мозга и окципитоспондилодез.

В дальнейшем мальчик госпитализирован в один из стационаров Москвы для обследования в динамике с ухудшением состояния в виде развития тетрапареза вследствие прогрессирования сдавления спинного мозга в шейном отделе позвоночника. В связи с регистрацией препарата для ФЗТ в Российской Федерации начата терапия. На фоне ФЗТ успешно проведено оперативное лечение — декомпрессия спинного мозга в шейном отделе позвоночника с восстановлением двигательной функции в конечностях. Но на фоне длительного сохранения постельного режима в послеоперационном периоде развилась полисегментарная пневмония, осложнившаяся дыхательной недостаточностью и приведшая к летальному исходу в возрасте 9 лет.

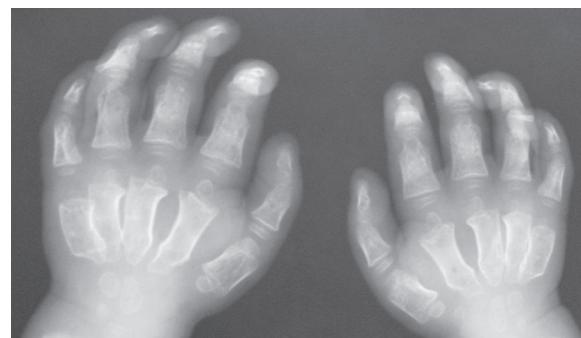


Рис. 5. Рентгенограмма кистей пациента с мукополисахаридозом VI типа

Fig. 5. X-ray of the hands of a patient with type VI MPS



Рис. 6. Рентгенограмма грудного и поясничного отделов позвоночника с захватом тазобедренных суставов: двояковыпуклая форма грудных и поясничных позвонков, задние клиновидные и языкообразные позвонки со склоненным передневерхним углом. Грудной кифоз уплощен, высота его смещена каудально. Гипоплазия тела Th11. S-образная деформация нижнегрудного – поясничного отделов позвоночника, с верхней правосторонней дугой ~18°, нижней левосторонней дугой ~28°. Вертлужные впадины мелкие, крыши склонены, головки бедренных костей уплощены. Шейки бедренных костей выпрямлены

Fig. 6. X-ray of the thoracic and lumbar spine with hip joints: biconvex shape of the thoracic and lumbar vertebrae, posterior wedge-shaped vertebrae and lingual vertebrae with a beveled anteroposterior angle. The thoracic kyphosis is flattened, its height is shifted caudally. Body hypoplasia Th11. S-shaped deformity of the lower thoracic-lumbar spine, with an upper right-sided arch ~180, a lower left-sided arch ~280. The acetabulum is shallow, the roofs are sloping, and the heads of the femurs are flattened. The femoral necks are straightened

## Мукополисахаридоз VII типа, синдром Сляя

### Клиника и эпидемиология

Клинически заболевание проявляется характерными для МПС аномалиями скелета, гепатосplenомегалией, грубыми чертами лица по типу «гаргоилизма» и умственной отсталостью различной степени выраженности. Для синдрома Сляя, также как для других типов МПС, характерен клинический полиморфизм, коррелирующий с остаточной активностью  $\beta$ -глюкуронидазы. В ряде случаев синдром Сляя проявляется уже впренатальном периоде, обусловливая развитие водянки плода. Течение заболевания при тяжелых формах сходно с синдромом Гурлера или тяжелыми формами синдрома Хантера. При рождении дети выглядят нормально, однако в некоторых случаях у них могут присутствовать пупочные или паховые грыжи. В течение первого года жизни у больных постепенно формируются типичные проявления МПС в сочетании с признаками множественного дизостоза, ночного апноэ, частых рецидивирующих респираторных инфекций и отитов. При этом скелетные нарушения у них проявляются в виде дисплазии или сколиоза, но нанизм, как правило, не развивается. Умственная отсталость носит умеренный характер, формируется довольно рано, к 3 годам и, как правило, не прогрессирует.

Частота синдрома Сляя составляет менее чем 1 : 250 000 среди новорожденных.

### Биохимические основы патогенеза

Основная функция  $\beta$ -глюкуронидазы — отщепление терминального остатка  $\beta$ -D-глюкуроновой кислоты от четырех ГАГ: дерматансульфата, гепарансульфата и двух хондроитинсульфатов. Зрелый мономер этого белка с молекулярной массой 78 кД, состоящий из 629 аминокислот с 4 потенциальными сайтами N-гликозилирования, транспортируется в лизосомы и расщепляется на 2 субъединицы катализически активного фермента с молекулярной массой 60 и 18 кД [74].

При тяжелых младенческих формах синдрома Сляя активность  $\beta$ -глюкуронидазы полностью отсутствует, либо составляет менее 1 %. При взрослых хронических формах активность фермента может достигать 10 % [29].

### Картирование и идентификация гена GUSB

Определение аминокислотной последовательности очищенной  $\beta$ -глюкуронидазы позволило сконструировать олигонуклеотидные зонды, с помощью которых независимо из двух тканеспецифических библиотек генов трансформированных фибробластов и плаценты человека была изоли-

рована полноразмерная кДНК гена *GUSB* [31, 51]. Методом флуоресцентной гибридизации *in situ* ген *GUSB* был картирован в области 7q11.21 [61]. Он содержит 12 экзонов, распределенных на площади в 21 кб геномной ДНК [44]. Ген *GUSB* альтернативно сплайсируется с образованием двух изоформ, одна из которых с делецией 153 нуклеотидов, образующейся за счет вырезания экзона 6, катализически неактивна. На разных хромосомах человека идентифицированы многочисленные псевдогены  $\beta$ -глюкуронидазы [61].

### Мутации в гене GUSB

Около 90 % из более чем 50 мутаций, идентифицированных в гене *GUSB* у пациентов с синдромом Сляя, являются точковыми заменами или делециями/инсерциями [65, 69, 74, 75, 80]. Миссенс-мутации часто затрагивают высоко консервативные аминокислоты. Мажорной среди них в различных популяциях является L176F, ассоциированная с низкой остаточной активностью бета-глюкуронидазы и тяжелыми формами заболевания. К «тяжелым» относятся нонсенс-мутации (W507X) и миссенс-мутации, сопровождающиеся аминокислотными заменами в гидрофобной коровой части белка или модифицирующие его фолдинг, такие как R216W, P148S и Y495C [74].

### Экспериментальные модели

Модели МПС VII созданы и изучены на многих экспериментальных объектах. Так, у собак описано наследственное заболевание, сходное по своим клиническим проявлениям с наиболее тяжелыми формами МПС VII [32]. При биохимическом исследовании было показано отсутствие активности  $\beta$ -глюкуронидазы у больных животных.

Описана генетическая линия мышей с недостаточностью бета-глюкуронидазы, которая наследуется по аутосомно-рецессивному типу [15]. У мутантных мышей обнаружена гомозиготная делеция одного нуклеотида в 10-м экзоне гена *Gusb*, приводящая к сдвигу рамки считывания [57]. Эта мутация ответственна за наблюдаемый фенотип животных, моделирующий МПС VII. Инсерция делеции нуклеотида путем олигонуклеотидного сайт-направленного мутагенеза, произведенная в культивируемых фибробластах мутантных мышей, полностью восстанавливает функцию гена. Трансплантация костного мозга мутантным животным значительно увеличивает продолжительность их жизни, при этом происходит заметная коррекция лизосомных накоплений [16]. На этой модельной линии доказана также возможность ФЗТ МПС VII, причем ее эффективность в значительной степени

зависит от срока начала лечения. Проводятся испытания различных способов доставки ферментов в лизосомы, как традиционные, основанные на взаимодействиях со специфическими поверхностными рецепторами клеток, так и альтернативные пептидопосредованные, основанные на взаимодействии фрагментов инсулиноподобного фактора роста II с катион-независимым маннозо-6-фосфатным рецептором [37]. Эта тактика приводит к снижению накоплений ГАГ в том числе и в гломерулярных подоцитах и остеобластах, что очень важно для предотвращения развития ведущих фенотипических проявлений МПС VII у мутантных животных. Хорошие результаты на модельных мышах были получены при сочетании ФЗТ и аллогенной трансплантации костного мозга.

Эффективность генотерапии также зависит от срока начала лечения. Так, внутривенное введение новорожденным мышам с наследственной недостаточностью  $\beta$ -глюкуронидазы рекомбинантного адено-вирусного вектора, несущего нормальный ген *GUSB* человека, предотвращало у них развитие проявлений МПС VII [22]. При этом терапевтический уровень экспрессии гена *GUSB* достигается уже спустя неделю после проведенной процедуры и сохраняется на таком уровне в течение 16 нед. наблюдения во многих тканях, включая печень, сердце, легкие, селезенку, почки, ткани мозга и сетчатку.

Для изучения молекулярного патогенеза синдрома Сляя были созданы три трансгенные линии мышей с направленно введенными миссенс-мутациями в гене *Gusb*, аналогичными тем, которые были идентифицированы у пациентов с МПС VII [69]. В каждой из этих модельных линий сохранялся свой уровень остаточной активности бета-глюкуронидазы, строго соответствующий экспрессивности фенотипических аномалий у мутантов. Возможность проведения исследований на культурах фибробластов больных и на модельных линиях животных создают хорошие предпосылки для разработки методов генотерапии МПС VII.

Успешная генокоррекция недостаточности бета-глюкуронидазы проведена как в системе *in vitro* путем ретровирусного переноса нормального гена *GUSB* в мутантные фибробlastы человека, так и *in vivo* на собаках и мышах [54, 78]. При этом у больных собак введенный ген не только экспрессировался, но  $\beta$ -глюкуронидаза появлялась в лизосомах, что приводило к восстановлению процессинга специфических ГАГ. Введение этого же гена *GUSB* в мутантные стволовые клетки мышей приводило к длительной экспрессии  $\beta$ -глюкуронидазы, снижению лизосомных отложений в печени и селезен-

ке и к частичной коррекции проявлений болезни у трансгенных животных [79]. В другом эксперименте кДНК гена *GUBS* вводили в культивируемые мутантные фибробласты мышей и затем трансдуплицированные клетки имплантировали подкожно мутантным животным. У всех трансгенных мышей наблюдали экспрессию введенного гена и полное исчезновение лизосомных отложений в печени и селезенке [60]. Полученные результаты подтверждают принципиальную возможность лечения методами генной терапии, по крайней мере, некоторых лизосомных болезней.

Описана модель МПС VII у домашних кошек, гомозиготных по миссенс-мутации в гене  $\beta$ -глюкуронидазы [26]. В некоторых отношениях эта модель оказалась более удобной, чем модели на мышах и собаках. Ретровирусный перенос нормального гена *Gusb* крысы, выполненный на этой модели, также приводил к восстановлению отсутствующей у мутантных кошек  $\beta$ -глюкуронидазной активности.

Результаты, полученные на экспериментальных животных, свидетельствуют о принципиальной возможности лечения МПС VII у человека с использованием комбинированных подходов и, прежде всего, ФЗТ.

#### Лабораторная диагностика и лечение

Диагностика МПС VII основана на анализе клинических проявлений заболевания в сочетании с определением содержания ГАГ в моче и исследованием активности фермента  $\beta$ -глюкуронидазы в сыворотке крови. Подтверждающим тестом является нахождение у больных МПС VII мутаций в гене *GUSB*.

Разработана ФЗТ синдрома Сляя с использованием рекомбинантной  $\beta$ -глюкуронидазы человека — вестронидазы альфа. Клинические испытания подобной терапии, проведенные в ряде медицинских центров, показали ее безопасность и эффективность в течение длительных периодов лечения в плане снижения содержания ГАГ и улучшения ряда клинических показателей [19, 43, 55, 76].

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Информированное согласие на публикацию.** Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных и фотографий.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А., и др. Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике / под ред. А.И. Карпищенко. В 2-х т. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 472 с.
2. Горбунова В.Н. Молекулярные основы медицинской генетики. Санкт-Петербург: Интермедика, 1999. 212 с.
3. Горбунова В.Н. Наследственные болезни обмена. Лизосомные болезни накопления // Педиатр. 2021. Т. 12, № . 2. С. 73–83. DOI: 10.17816/PED12273-83
4. Горбунова В.Н., Баранов В.С. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний. Санкт-Петербург: Специальная Литература, 1997. 287 с.
5. Горбунова В.Н., Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления: мукополисахаридозы I и II типов // Педиатр. 2021. Т. 12, № 3. С. 69–83. DOI: 10.17816/PED12369-83
6. Горбунова В.Н. Лизосомные болезни накопления. Мукополисахаридозы III типа // Педиатр. 2021. Т. 12, № 4. С. 69–81. DOI: 10.17816/PED12469-81
7. Иванов Д.О., Атласов В.О., Бобров С.А., и др. Руководство по перинатологии. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2015. 1216 с.
8. Методические рекомендации по ранней диагностике мукополисахаридозов. Ассоциация медицинских генетиков. 2019. 56 с. Режим доступа: <http://amg-genetics.ru/pdf/med-rec-mps2019.pdf>. Дата обращения: 01.03.2022.
9. Федеральные клинические рекомендации по оказанию помощи детям с мукополисахаридозом IV типа. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Союз педиатров России. 2015. 10 с.
10. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с мукополисахаридозом VI типа. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Союз педиатров России. 2015. 12 с.
11. Akyol M.U., Alden T.D., Amartino H., et al. Recommendations for the management of MPS VI: systematic evidence- and consensus-based guidance // Orphanet J Rare Dis. 2019. Vol. 14, No. 1. P. 118. DOI: 10.1186/s13023-019-1080-y
12. Álvarez VJ., Bravo S.B., Colón C., et al. Characterization of New Proteomic Biomarker Candidates in Mucopolysaccharidosis Type IVA // Int J Mol Sci. 2020. Vol. 22, No. 1. P. 226. DOI: 10.3390/ijms22010226
13. Arbisser A.I., Donnelly K.A., Scott C.I., et al. Morquio-like syndrome with beta-galactosidase deficiency and normal hexosamine sulfatase activity: mucopolysaccharidosis IV B // Am J Med Genet. 1977. Vol. 1. P. 195–205. DOI: 10.1002/ajmg.1320010205
14. Baker E., Guo X.H., Orsburn A.M., et al. The Morquio syndrome (mucopolysaccharidoses IVA) gene maps to 16q24.3 // Am J Hum Genet. 1993. Vol. 52. P. 96–98.
15. Birkenmeier E.H., Davisson M.T., Beamer W.G., et al. Murine mucopolysaccharidosis type VII: characterization of a mouse with beta-glucuronidase deficiency // J Clin Invest. 1989. Vol. 83. P. 1258–1266. DOI: 10.1172/JCI114010
16. Birkenmeier E.H., Barker J.E., Vogler C.A., et al. Increased life span and correction of metabolic defect in murine mucopolysaccharidosis type VII after syngeneic bone marrow transplantation // Blood. 1991. Vol. 78, No. 11. P. 3081–3092.
17. Brooks D.A., McCourt P.A.G., Gibson G.J., et al. Analysis of N-acetylgalactosamine-4-sulfatase protein and kinetics in mucopolysaccharidosis type VI patients // Am J Hum Genet. 1991. Vol. 48, No. 4. P. 710–719.
18. Bunge S., Kleijer W.J., Tylki-Szymanska A., et al. Identification of 31 novel mutations in the N-acetylgalactosamine-6-sulfatase gene reveals excessive allelic heterogeneity among patients with Morquio A syndrome // Hum Mutat. 1997. Vol. 10, No. 3. P. 223–232. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1997)10:3<223::AID-HUMU8>3.0.CO;2-J
19. Cadaoas J., Boyl G., Cullen S., et al. Vestronidase alfa: Recombinant human  $\beta$ -glucuronidase as an enzyme replacement therapy for MPS VII // Mol Genet Metab. 2020. Vol. 130, No. 1. P. 65–76. DOI: 10.1016/j.ymgme.2020.02.009
20. Crawley A.C., Niedzielski K.H., Isaac E.L., et al. Enzyme replacement therapy from birth in a feline model of mucopolysaccharidosis type VI // J Clin Invest. 1997. Vol. 99, No. 4. P. 651–662. DOI: 10.1172/JCI119208
21. Crawley A.C., Yogalingam G., Muller V.J., Hopwood J.J. Two mutations within a feline mucopolysaccharidosis type VI colony cause three different clinical phenotypes // J Clin Invest. 1998. Vol. 101. P. 109–119. DOI: 10.1172/JCI935
22. Daly T.M., Vogler C., Levy B., et al. Neonatal gene transfer leads to widespread correction of pathology in a murine model of lysosomal storage disease // Proc Nat Acad Sci. 1999. Vol. 96, No. 5. P. 2296–2300. DOI: 10.1073/pnas.96.5.2296
23. Di Ferrante N.M., Ginsburg L.C., Donnelly P.V., et al. Deficiencies of glucosamine-6-sulfate or galactosamine-6-sulfate sulfatase are responsible for differ-

- ent mucopolysaccharidoses // *Science*. 1978. Vol. 199, No. 4324. P. 79–81. DOI: 10.1126/science.199.4324.79
24. Entchev E., Jantzen I., Masson Ph., et al. Odiparcil, a potential glycosaminoglycans clearance therapy in mucopolysaccharidosis VI—Evidence from *in vitro* and *in vivo* models // *PLoS One*. 2020. Vol. 15, No. 5. P. e0233032. DOI: 10.1371/journal.pone.0233032
25. Evers M., Safti P., Schmid P., et al. Targeted disruption of the arylsulfatase B gene results in mice resembling the phenotype of mucopolysaccharidosis VI // *Proc Nat Acad Sci*. 1996. Vol. 93, No. 16. P. 8214–8219.
26. Fyfe J.C., Kurzhals R.L., Lassaline M.E., et al. Molecular basis of feline beta-glucuronidase deficiency: an animal model of mucopolysaccharidosis VII // *Genomics*. 1999. Vol. 58, P. 121–128. DOI: 10.1006/geno.1999.5825
27. Garrido E., Chabas A., Coll M.J., et al. Identification of the molecular defects in Spanish and Argentinian mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux – Lamy syndrome) patients, including 9 novel mutations // *Molec Genet Metab*. 2007. Vol. 92, No. 1–2. P. 122–130. DOI: 10.1016/j.ymgme.2007.06.002
28. Gibson G.J., Saccone G.T.P., Brooks D.A., et al. Human N-acetylgalactosamine-4-sulphate sulphatase: purification, monoclonal antibody production and native and subunit M(r) values // *Biochem J*. 1987. Vol. 248, No. 3. P. 755–764. DOI: 10.1042/bj2480755
29. Gieselmann V., Polten A., Kreysing J., von Figura K. Arylsulfatase A pseudodeficiency: loss of polyadenylation signal and N-glycosylation site // *Proc Nat Acad Sci*. 1989. Vol. 86, No. 23. P. 9436–9440. DOI: 10.1073/pnas.86.23.9436
30. Giugliani R., Harmatz P., Wraith J.E. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI // *Pediatrics*. 2007. Vol. 120, No. 2. P. 405–418. DOI: 10.1542/peds.2006-2184
31. Guise K.S., Korneluk R.G., Waye J., et al. Isolation and expression in *Escherichia coli* of a cDNA clone encoding human beta-glucuronidase // *Gene*. 1985. Vol. 34. P. 105–110. DOI: 10.1016/0378-1119(85)90300-2
32. Haskins M.E., Aguirre G.D., Jezyk P.F., et al. Mucopolysaccharidosis type VII (Sly syndrome): beta-glucuronidase-deficient mucopolysaccharidosis in the dog // *Am J Path*. 1991. Vol. 138, No. 6. P. 1553–1555.
33. Hori T., Tomatsu S., Nakashima Y., et al. Mucopolysaccharidosis type IVA: common double deletion in the N-acetylgalactosamine-6-sulfatase gene (GALNS) // *Genomics*. 1995. Vol. 26, No. 3. P. 535–542. DOI: 10.1016/0888-7543(95)80172-1
34. Jin W.D., Jackson C.E., Desnick R.J., Schuchman E.H. Mucopolysaccharidoses type VI: identification of the three mutations in the arylsulfatase B gene of patients with the severe and mild phenotypes provides molecular evidence for genetic heterogeneity // *Am J Hum Genet*. 1992. Vol. 50, No. 4. P. 795–800.
35. Karageorgos L., Brooks D.A., Pollard A., et al. Mutational analysis of 105 mucopolysaccharidosis type VI patients // *Hum Mutat*. 2007. Vol. 28, No. 9. P. 897–903. DOI: 10.1002/humu.20534
36. Kunieda T., Simonaro C. M., Yoshida M., et al. Mucopolysaccharidosis type VI in rats: isolation of cDNAs encoding arylsulfatase B, chromosomal localization of the gene, and identification of the mutation // *Genomics*. 1995. Vol. 29, No. 3. P. 582–587. DOI: 10.1006/geno.1995.9962
37. LeBowitz J.H., Grubb J.H., Maga J.A., et al. Glycosylation-independent targeting enhances enzyme delivery to lysosomes and decreases storage in mucopolysaccharidosis type VII mice // *Proc Nat Acad Sci*. 2004. Vol. 101, No. 9. P. 3083–3088. DOI: 10.1073/pnas.0308728100
38. Litjens T., Baker E.G., Beckmann K.R., et al. Chromosomal localization of ARSB, the gene for human N-acetylgalactosamine-4-sulfatase // *Hum Genet*. 1989. Vol. 82. P. 67–68. DOI: 10.1007/BF00288275
39. Litjens T., Brooks D.A., Peters C., et al. Identification, expression, and biochemical characterization of N-acetylgalactosamine-4-sulfatase mutations and relationship with clinical phenotype in MPS-VI patients // *Am J Hum Genet*. 1996. Vol. 58, No. 6. P. 1127–1134.
40. Litjens T., Hopwood J.J. Mucopolysaccharidosis type VI: structural and clinical implications of mutations in N-acetylgalactosamine-4-sulfatase // *Hum Mutat*. 2001. Vol. 18, No. 4. P. 282–295. DOI: 10.1002/humu.1190
41. Lowry R.B., Applegarth D.A., Toone J.R., et al. An update on the frequency of mucopolysaccharide syndromes in British Columbia // *Hum Genet*. 1990. Vol. 85. P. 389–390. DOI: 10.1007/BF00206770
42. Masuno M., Tomatsu S., Nakashima Y., et al. Mucopolysaccharidoses IVA: assignment of the human N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase (GALNS) gene to chromosome 16q24 // *Genomics*. 1993. Vol. 16, No. 3. P. 777–778. DOI: 10.1006/geno.1993.1266
43. McCafferty E.H., Scott L.J. Vestronidase Alfa: A Review in Mucopolysaccharidosis VII // *BioDrugs*. 2019. Vol. 33. P. 233–240. DOI: 10.1007/s40259-019-00344-7
44. Miller R.D., Hoffmann J.W., Powell P.P., et al. Cloning and characterization of the human beta-glucuronidase gene // *Genomics*. 1990. Vol. 7, No. 2. P. 280–283. DOI: 10.1016/0888-7543(90)90552-6
45. Montano A.M., Tomatsu S., Brusius A., et al. Growth charts for patients affected with Morquio A disease // *Am J Med Genet*. 2008. Vol. 146, No. 10. P. 1286–1295. DOI: 10.1002/ajmg.a.32281
46. Morris C.P., Guo X.H., Apostolou S., et al. Morquio A syndrome: cloning, sequence, and structure of the

- human N-acetylgalactosamine 6-sulfatase (GALNS) gene // *Genomics*. 1994. Vol. 22, No. 3. P. 652–654. DOI: 10.1006/geno.1994.1443
47. Nakashima Y., Tomatsu S., Hori T., et al. Mucopolysaccharidosis IV A: molecular cloning of the human N-acetylgalactosamine-6-sulfatase gene (GALNS) and analysis of the 5-prime-flanking region // *Genomics*. 1994. Vol. 20, No. 2. P. 99–104. DOI: 10.1006/geno.1994.1132
48. Nelson J., Broadhead D., Mossman J. Clinical findings in 12 patients with MPS IV A (Morquio's disease): further evidence for heterogeneity. Part I: clinical and biochemical findings // *Clin Genet*. 1988. Vol. 33, No. 2. P. 111–120. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1988.tb03421.x
49. Nelson J., Crowhurst J., Carey B., Greed L. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia // *Am J Med Genet*. 2003. Vol. 123A, No. 3. P. 310–313. DOI: 10.1002/ajmg.a.20314
50. Oshima A., Yoshida K., Shimmoto M., et al. Human beta-galactosidase gene mutations in Morquio B disease // *Am J Hum Genet*. 1991. Vol. 49, No. 5. P. 1091–1093.
51. Oshima A., Kyle J.W., Miller R.D., et al. Cloning, sequencing, and expression of cDNA for human beta-glucuronidase // *Proc Natl Acad Sci*. 1987. Vol. 84, No. 3. P. 685–689. DOI: 10.1073/pnas.84.3.685
52. Paschke E., Milos I., Kreimer-Erlacher H., et al. Mutation analyses in 17 patients with deficiency in acid beta-galactosidase: three novel point mutations and high correlation of mutation W273L with Morquio disease type B // *Hum Genet*. 2001. Vol. 109. P. 159–166. DOI: 10.1007/s004390100570
53. Peracha H., Sawamoto K., Averill L., et al. Molecular genetics and metabolism, special edition: Diagnosis, diagnosis and prognosis of Mucopolysaccharidosis IVA // *Mol Genet Metab*. 2018. Vol. 125, No. 1–2. P. 18–37. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.05.004
54. Ponder K.P., Melniczek J.R., Xu L., et al. Therapeutic neonatal hepatic gene therapy in mucopolysaccharidosis VII dogs // *Proc Natl Acad Sci*. 2002. Vol. 99, No. 20. P. 13102–13107. DOI: 10.1073/pnas.192353499
55. QiY., McKeever K., Taylor J., et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling to Optimize the Dose of Vestronidase Alfa, an Enzyme Replacement Therapy for Treatment of Patients with Mucopolysaccharidosis Type VII: Results from Three Trials // *Clin Pharmacokinet*. 2019. Vol. 58, No. 5. P. 673–683. DOI: 10.1007/s40262-018-0721-y
56. Rodríguez-López A., Pimentel-Vera L.N., Espejo-Mojica A.J., et al. Characterization of Human Recombinant N-Acetylgalactosamine-6-Sulfate Sulfatase Produced in *Pichia pastoris* as Potential Enzyme for Mucopolysaccharidosis IVA Treatment // *J Pharm Sci*. 2019. Vol. 108, No. 8. P. 2534–2541. DOI: 10.1016/j.xphs.2019.03.034
57. Sands M.S., Birkenmeier E.H. A single-base-pair deletion in the beta-glucuronidase gene account for the phenotype murine mucopolysaccharidosis type VII // *Proc Natl Acad Sci*. 1993. Vol. 90, No. 14. P. 6567–6571. DOI: 10.1073/pnas.90.14.6567
58. Sawamoto K., González J.V.A., Matthew Piechni M., et al. Mucopolysaccharidosis IVA: Diagnosis, Treatment, and Management // *Int J Mol Sc*. 2020. Vol. 21, No. 4. P. 1517. DOI: 10.3390/ijms21041517
59. Schuchman E.H., Jackson C.E., Desnick R.J. Human arylsulfatase B: MOPAC cloning, nucleotide sequence of a full-length cDNA and regions of amino acid identity with arylsulfatase A and C // *Genomics*. 1990. Vol. 6, No. 1. P. 149–158. DOI: 10.1016/0888-7543(90)90460-C
60. Sly W.S. Gene therapy on the Sly // *Nature Genet*. 1993. Vol. 4. P. 105–106. DOI: 10.1038/ng0693-105
61. Speleman F., Vervo R., Van R.N., et al. Localization by fluorescence *in situ* hybridization of the human functional beta-glucuronidase gene (GUSB) to 7q11.21-q11.22 and two pseudogenes to 5p13 and 5q13 // *Cytogenet Cell Genet*. 1996. Vol. 72. P. 53–55. DOI: 10.1159/000134161
62. Sukegawa K., Nakamura H., Kato Z., et al. Biochemical and structural analysis of missense mutations in N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase causing mucopolysaccharidosis IVA phenotypes // *Hum Molec Genet*. 2000. Vol. 9, No. 9. P. 1283–1290. DOI: 10.1093/hmg/9.9.1283
63. Suzuki Y., Oshima A. A beta-galactosidase gene mutation identified in both Morquio B disease and infantile G(M1) gangliosidosis // (Letter) *Hum Genet*. 1993. Vol. 91. P. 407. DOI: 10.1007/BF00217370
64. Tomatsu S., Fukuda S., Masue M., et al. Morquio disease: isolation, characterization and expression of full-length cDNA for human N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase // *Biochem Biophys Res Commun*. 1991. Vol. 181, No. 2. P. 677–683. DOI: 10.1016/0006-291X(91)91244-7
65. Tomatsu S., Fukuda S., Sukenaga F., et al. Mucopolysaccharidoses type VII: Characterization of mutations and molecular heterogeneity // *Am J Hum Genet*. 1991. Vol. 48, No. 1. P. 89–96. DOI:
66. Tomatsu S., Fukuda S., Masue M., et al. Mucopolysaccharidosis type IVA: characterization and chromosomal localization of N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase gene and genetic heterogeneity // (Abstract) *Am J Hum Genet*. 1992. Vol. 51. P. A178.
67. Tomatsu S., Fukuda S., Cooper A., et al. Mucopolysaccharidosis IVA: identification of a common missense mutation I113F in the N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase gene // *Am J Hum Genet*. 1995. Vol. 57, No. 3. P. 556–563.
68. Tomatsu S., Fukuda S., Yamagishi A., et al. Mucopolysaccharidosis IVA: four new exonic mutations in pa-

- tients with N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase deficiency // *Am J Hum Genet.* 1996. Vol. 58, No. 5. P. 950–962.
69. Tomatsu S., Orii K.O., Vogler C., et al. Missense models [Gus(tm(E536A)Sly), Gus(tm(E536Q)Sly), and Gus(tm(L175F)Sly)] of murine mucopolysaccharidosis type VII produced by targeted mutagenesis // *Proc Natl Acad Sci.* 2002. Vol. 99, No. 23. P. 14982–14987. DOI: 10.1073/pnas.232570999
70. Tomatsu, S. Orii K.O., Vogler C., et al. Mouse model of N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase deficiency (Galns<sup>-/-</sup>) produced by targeted disruption of the gene defective in Morquio A disease // *Hum Molec Genet.* 2003. Vol. 12, No. 24. P. 3349–3358. DOI: 10.1093/hmg/ddg366
71. Tomatsu S., Dieter T., Schwartz I.V., et al. Identification of a common mutation in mucopolysaccharidosis IVA: correlation among genotype, phenotype, and keratan sulfate // *J Hum Genet.* 2004. Vol. 49, No. 9. P. 490–494. DOI: 10.1007/s10038-004-0178-8
72. Tomatsu S., Montano A.M., Nishioka T., et al. Mutation and polymorphism spectrum of the GALNS gene in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A) // *Hum Mutat.* 2005. Vol. 26, No. 6. P. 500–512. DOI: 10.1002/humu.20257
73. Tomatsu S., Montano A.M., Ohashi A., et al. Enzyme replacement therapy in a murine model of Morquio A syndrome // *Hum Molec Genet.* 2008. Vol. 17, No. 6. P. 815–824. DOI: 10.1093/hmg/ddm353
74. Tomatsu S., Montano A.M., Dung V.C., et al. Mutations and polymorphisms in GUSB gene in mucopolysaccharidosis VII (Sly Syndrome) // *Hum Mutat.* 2009. Vol. 30, No. 4. P. 511–519. DOI: 10.1002/humu.20828
75. Vervoort R., Lissens W., Liebaers I. Molecular analysis of a patient with hydrops fetalis caused by beta-glucuronidase deficiency, and evidence for additional pseudogenes // *Hum Mutat.* 1993. Vol. 2, No. 6. P. 443–445. DOI: 10.1002/humu.1380020604
76. Wang R.Y., Franco J.F.S., López-Valdez J., et al. The long-term safety and efficacy of vestrinidase alfa, rhGUS enzyme replacement therapy, in subjects with mucopolysaccharidosis VII // *Mol Genet Metab.* 2020. Vol. 129, No. 3. P. 219–227. DOI: 10.1016/j.ymgme.2020.01.003
77. Wang Z., Zhang W., Wang Y., et al. Mucopolysaccharidosis IVA mutations in Chinese patients: 16 novel mutations // *J Hum Genet.* 2010. Vol. 55, No. 8. P. 534–540. DOI: 10.1038/jhg.2010.65
78. Wolfe J.H., Schuchman E.H., Stramm L.E., et al. Restoration of normal lysosomal function in mucopolysaccharidosis type VII cells by retroviral vector-mediated gene transfer // *Proc Natl Acad Sci.* 1990. Vol. 87, No. 8. P. 2877–2881. DOI: 10.1073/pnas.87.8.2877
79. Wolfe J.H., Sands M.S., Barker J.E., et al. Reversal of pathology in murine mucopolysaccharidosis type VII by somatic cell gene transfer // *Nature.* 1992. Vol. 360, No. 6406. P. 749–753. DOI: 10.1038/360749a0
80. Wu B.M., Sly W.S. Mutational studies in patients with hydrops fetalis form of mucopolysaccharidosis type VII // *Hum Mutat.* 1993. Vol. 2, No. 6. P. 446–457. DOI: 10.1002/humu.1380020605
81. Yamada N., Fukuda S., Tomatsu S., et al. Molecular heterogeneity in mucopolysaccharidosis IVA in Australia and Northern Ireland: nine novel mutations including T312S, a common allele that confers a mild phenotype // *Hum Mutat.* 1998. Vol. 11, No. 3 P. 202–208. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1998)11:3<202::AID-HUMU4>3.0.CO;2-I
82. Yogalingam G., Litjens T., Bielicki J., et al. Feline mucopolysaccharidosis type VI // *J Biol Chem.* 1996. Vol. 271, No. 44. P. 27259–27265. DOI: 10.1074/jbc.271.44.27259
83. Yoshida M., Noguchi J., Ikadai H., et al. Arylsulfatase B-deficient mucopolysaccharidosis in rat // *J Clin Invest.* 1993. Vol. 91, No. 3. P. 1099–1104. DOI: 10.1172/JCI116268
84. Yuskin N., Higaki K., Stockler-Ipsiroglu S. Morquio B Disease. Disease Characteristics and Treatment Options of a Distinct *GLB1*-Related Dysostosis Multiplex // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, No. 23. P. 9121. DOI: 10.3390/ijms21239121

## REFERENCES

1. Alekseev VV, Alipov AN, Andreev VA, et al. Medicinskie laboratornye tehnologii: rukovodstvo po klinicheskoi laboratornoi diagnostike. Ed. Karpishchenko AI. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 472 p. (In Russ.)
2. Gorbunova VN. Molekulyarnye osnovy medicinskoi genetiki. Saint Petersburg: Intermedika; 1999. 212 p. (In Russ.)
3. Gorbunova VN. Congenital metabolic diseases. Lysosomal Storage Diseases. *Pediatrician (St. Petersburg)* 2021;12(2):73–83. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED12273-83
4. Gorbunova VN, Baranov VS. Vvedenie v molekulyarnuyu diagnostiku i genoterapiyu nasledstvennykh zabolеваний. Saint Petersburg: Special'naya Literatura; 1997. 287 p. (In Russ.)
5. Gorbunova VN, Buchinskaia NV. Lysosomal storage diseases: mucopolysaccharidosis type I and II. *Pediatrician (St. Petersburg)* 2021;12(3):69–83. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED12369-83
6. Gorbunova VN, Buchinskaia NV. Lysosomal storage diseases. Mucopolysaccharidosis type III, Sanfilippo syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg)* 2021;12(4):69–81. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED12469-81
7. Ivanov DO, Atlasov VO, Bobrov SA, et al. Rukovodstvo po perinatologii. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2015. 1216 p. (In Russ.)

8. Metodicheskie rekomendatsii po rannei diagnostike mukopolisakharidozov. Assotsiatsiya meditsinskikh genetikov. 2019. 56 p. (In Russ.) Available from: <http://amg-genetics.ru/pdf/med-rec-mps2019.pdf>
9. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu pomoshchi detyam s mukopolisaharidozom IV tipa. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. Soyuz pediatrov Rossii. 2015. 10 p. (In Russ.)
10. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoi pomoshchi detyam s mukopolisakharidozom VI tipa. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. Soyuz pediatrov Rossii. 2015. 12 p. (In Russ.)
11. Akyol MU, Alden TD, Amartino H, et al. Recommendations for the management of MPS VI: systematic evidence- and consensus-based guidance. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):118.
12. Álvarez VJ, Bravo SB, Colón C, et al. Characterization of New Proteomic Biomarker Candidates in Mucopolysaccharidosis Type IVA. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1):226.
13. Arbisser AI, Donnelly KA, Scott CI, et al. Morquio-like syndrome with beta-galactosidase deficiency and normal hexosamine sulfatase activity: mucopolysaccharidosis IV B. *Am J Med Genet.* 1977;1:195–205.
14. Baker E, Guo XH, Orsborn AM, et al. The Morquio syndrome (mucopolysaccharidoses IVA) gene maps to 16q24.3. *Am J Hum Genet.* 1993;52:96–98.
15. Birkenmeier EH, Davisson MT, Beamer WG, et al. Murine mucopolysaccharidosis type VII: characterization of a mouse with beta-glucuronidase deficiency. *J Clin Invest.* 1989;83:1258–1266.
16. Birkenmeier EH, Barker JE, Vogler CA, et al. Increased life span and correction of metabolic defect in murine mucopolysaccharidosis type VII after syngeneic bone marrow transplantation. *Blood.* 1991;78(11):3081–3092.
17. Brooks DA, McCourt PAG, Gibson GJ, et al. Analysis of N-acetylgalactosamine-4-sulfatase protein and kinetics in mucopolysaccharidosis type VI patients. *Am J Hum Genet.* 1991;48(4):710–719.
18. Bunge S, Kleijer WJ, Tylki-Szymanska A, et al. Identification of 31 novel mutations in the N-acetylgalactosamine-6-sulfatase gene reveals excessive allelic heterogeneity among patients with Morquio A syndrome. *Hum Mutat.* 1997;10(3):223–232. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1997)10:3<223::AID-HUMU8>3.0.CO;2-J
19. Cadaoas J, Boyl G, Cullen S, et al. Vestronidase alfa: Recombinant human  $\beta$ -glucuronidase as an enzyme replacement therapy for MPS VII. *Mol Genet Metab.* 2020;130(1):65–76. DOI: 10.1016/j.ymgme.2020.02.009
20. Crawley AC, Niedzielski KH, Isaac EL, et al. Enzyme replacement therapy from birth in a feline model of mucopolysaccharidosis type VI. *J Clin Invest.* 1997;99(4):651–662. DOI: 10.1172/JCI119208
21. Crawley AC, Yogalingam G, Muller VJ, Hopwood JJ. Two mutations within a feline mucopolysaccharidosis type VI colony cause three different clinical phenotypes. *J Clin Invest.* 1998;101:109–119. DOI: 10.1172/JCI935
22. Daly TM, Vogler C, Levy B, et al. Neonatal gene transfer leads to widespread correction of pathology in a murine model of lysosomal storage disease. *Proc Nat Acad Sci.* 1999;96(5):2296–2300. DOI: 10.1073/pnas.96.5.2296
23. Di Ferrante NM, Ginsburg LC, Donnelly PV, et al. Deficiencies of glucosamine-6-sulfate or galactosamine-6-sulfate sulfatase are responsible for different mucopolysaccharidoses. *Science.* 1978;199(4324):79–81. DOI: 10.1126/science.199.4324.79
24. Entchev E, Jantzen I, Masson Ph, et al. Odiparcil, a potential glycosaminoglycans clearance therapy in mucopolysaccharidosis VI-Evidence from *in vitro* and *in vivo* models. *PLoS One.* 2020;15(5): e0233032. DOI: 10.1371/journal.pone.0233032
25. Evers M, Safti P, Schmid P, et al. Targeted disruption of the arylsulfatase B gene results in mice resembling the phenotype of mucopolysaccharidosis VI. *Proc Nat Acad Sci.* 1996;93(16):8214–8219. DOI: 10.1073/pnas.93.16.8214
26. Fyfe JC, Kurzhals RL, Lassaline ME, et al. Molecular basis of feline beta-glucuronidase deficiency: an animal model of mucopolysaccharidosis VII. *Genomics.* 1999;58(2):121–128. DOI: 10.1006/geno.1999.5825
27. Garrido E, Chabas A, Coll MJ, et al. Identification of the molecular defects in Spanish and Argentinian mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux–Lamy syndrome) patients, including 9 novel mutations. *Molec Genet Metab.* 2007;92(1–2):122–130. DOI: 10.1016/j.ymgme.2007.06.002
28. Gibson GJ, Saccone GTP, Brooks DA, et al. Human N-acetylgalactosamine-4-sulphate sulphatase: purification, monoclonal antibody production and native and subunit M(r) values. *Biochem J.* 1987;248(3):755–764. DOI: 10.1042/bj2480755
29. Gieselmann V, Polten A, Kreyzing J, von Figura K. Arylsulfatase A pseudodeficiency: loss of polyadenylation signal and N-glycosylation site. *Proc Nat Acad Sci.* 1989;86(23):9436–9440. DOI: 10.1073/pnas.86.23.9436
30. Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics.* 2007;120(2):405–418. DOI: 10.1542/peds.2006-2184
31. Guise KS, Korneluk RG, Waye J, et al. Isolation and expression in *Escherichia coli* of a cDNA clone encoding human beta-glucuronidase. *Gene.* 1985;34:105–110. DOI: 10.1016/0378-1119(85)90300-2
32. Haskins ME, Aguirre GD, Jezyk PF, et al. Mucopolysaccharidosis type VII (Sly syndrome): beta-glucuron-

- idase-deficient mucopolysaccharidosis in the dog. *Am J Path.* 1991;138(6):1553–1555.
33. Hori T, Tomatsu S, Nakashima Y, et al. Mucopolysaccharidosis type IVA: common double deletion in the N-acetylgalactosamine-6-sulfatase gene (GALNS). *Genomics.* 1995;26(3):535–542. DOI: 10.1016/0888-7543(95)80172-I
34. Jin WD, Jackson CE, Desnick RJ, Schuchman EH. Mucopolysaccharidoses type VI: identification of the three mutations in the arylsulfatase B gene of patients with the severe and mild phenotypes provides molecular evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet.* 1992;50(4):795–800.
35. Karageorgos L, Brooks DA, Pollard A, et al. Mutational analysis of 105 mucopolysaccharidosis type VI patients. *Hum Mutat.* 2007;28:897–903. DOI: 10.1002/humu.20534
36. Kunieda T, Simonaro CM, Yoshida M, et al. Mucopolysaccharidosis type VI in rats: isolation of cDNAs encoding arylsulfatase B, chromosomal localization of the gene, and identification of the mutation. *Genomics.* 1995;29:582–587. DOI: 10.1006/geno.1995.9962
37. LeBowitz JH, Grubb JH, Maga JA, et al. Glycosylation-independent targeting enhances enzyme delivery to lysosomes and decreases storage in mucopolysaccharidosis type VII mice. *Proc Natl Acad Sci.* 2004;101(9): 3083–3088. DOI: 10.1073/pnas.0308728100
38. Litjens T, Baker EG, Beckmann KR, et al. Chromosomal localization of ARSB, the gene for human N-acetylgalactosamine-4-sulfatase. *Hum Genet.* 1989;82: 67–68. DOI: 10.1007/BF00288275
39. Litjens T, Brooks DA, Peters C, et al. Identification, expression, and biochemical characterization of N-acetylgalactosamine-4-sulfatase mutations and relationship with clinical phenotype in MPS-VI patients. *Am J Hum Genet.* 1996;58(6):1127–1134.
40. Litjens T, Hopwood JJ. Mucopolysaccharidosis type VI: structural and clinical implications of mutations in N-acetylgalactosamine-4-sulfatase. *Hum Mutat.* 2001;18(4):282–295. DOI: 10.1002/humu.1190
41. Lowry RB, Applegarth DA, Toone JR, et al. An update on the frequency of mucopolysaccharide syndromes in British Columbia. *Hum Genet.* 1990;85:389–390. DOI: 10.1007/BF00206770
42. Masuno M, Tomatsu S, Nakashima Y, et al. Mucopolysaccharidoses IVA: assignment of the human N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase (GALNS) gene to chromosome 16q24. *Genomics.* 1993;16(3):777–778. DOI: 10.1006/geno.1993.1266
43. McCafferty EH, Scott LJ. Vestronidase Alfa: A Review in Mucopolysaccharidosis VII. *Bio Drugs.* 2019;33(2): 233–240. DOI: 10.1007/s40259-019-00344-7
44. Miller RD, Hoffmann JW, Powell PP, et al. Cloning and characterization of the human beta-glucuronidase gene. *Genomics.* 1990;7(2):280–283. DOI: 10.1016/0888-7543(90)90552-6
45. Montano AM, Tomatsu S, Brusius A, et al. Growth charts for patients affected with Morquio A disease. *Am J Med Genet.* 2008;146(10):1286–1295. DOI: 10.1002/ajmg.a.32281
46. Morris CP, Guo XH, Apostolou S, et al. Morquio A syndrome: cloning, sequence, and structure of the human N-acetylgalactosamine 6-sulfatase (GALNS) gene. *Genomics.* 1994;22(3):652–654. DOI: 10.1006/geno.1994.1443
47. Nakashima Y, Tomatsu S, Hori T, et al. Mucopolysaccharidosis IV A: molecular cloning of the human N-acetylgalactosamine-6-sulfatase gene (GALNS) and analysis of the 5-prime-flanking region. *Genomics.* 1994;20(2):99–104. DOI: 10.1006/geno.1994.1132
48. Nelson J, Broadhead D, Mossman J. Clinical findings in 12 patients with MPS IV A (Morquio's disease): further evidence for heterogeneity. Part I: clinical and biochemical findings. *Clin Genet.* 1988;33(2):111–120. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1988.tb03421.x
49. Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. *Am J Med Genet.* 2003;123A(3):310–313. DOI: 10.1002/ajmg.a.20314
50. Oshima A, Yoshida K, Shimamoto M, et al. Human beta-galactosidase gene mutations in Morquio B disease. *Am J Hum Genet.* 1991;49(5):1091–1093.
51. Oshima A, Kyle JW, Miller RD, et al. Cloning, sequencing, and expression of cDNA for human beta-glucuronidase. *Proc Natl Acad Sci.* 1987;84(3):685–689. DOI: 10.1073/pnas.84.3.685
52. Paschke E, Milos I, Kreimer-Erlacher H, et al. Mutation analyses in 17 patients with deficiency in acid beta-galactosidase: three novel point mutations and high correlation of mutation W273L with Morquio disease type B. *Hum Genet.* 2001;109:159–166. DOI: 10.1007/s004390100570
53. Peracha H, Sawamoto K, Averill L, et al. Molecular genetics and metabolism, special edition: Diagnosis, diagnosis and prognosis of Mucopolysaccharidosis IVA. *Mol Genet Metab.* 2018;125(1–2):18–37. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.05.004
54. Ponder KP, Melniczek JR, Xu L, et al. Therapeutic neonatal hepatic gene therapy in mucopolysaccharidosis VII dogs. *Proc Natl Acad Sci.* 2002;99(20):13102–13107. DOI: 10.1073/pnas.192353499
55. Qi Y, McKeever K, Taylor J, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling to Optimize the Dose of Vestronidase Alfa, an Enzyme Replacement Therapy for Treatment of Patients with Mucopolysaccharidosis Type VII: Results from Three Trials. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(5):673–683. DOI: 10.1007/s40262-018-0721-y

56. Rodríguez-López A, Pimentel-Vera LN, Espejo-Mojica AJ, et al. Characterization of Human Recombinant N-Acetylgalactosamine-6-Sulfate Sulfatase Produced in *Pichia pastoris* as Potential Enzyme for Mucopolysaccharidosis IVA Treatment. *J Pharm Sci.* 2019;108(8):2534–2541. DOI: 10.1016/j.xphs.2019.03.034
57. Sands MS, Birkenmeier EH. A single-base-pair deletion in the beta-glucuronidase gene account for the phenotype murine mucopolysaccharidosis type VII. *Proc Natl Acad Sci.* 1993;90(14):6567–6571. DOI: 10.1073/pnas.90.14.6567
58. Sawamoto K, González JVA, Matthew Piechni M, et al. Mucopolysaccharidosis IVA: Diagnosis, Treatment, and Management. *Int J Mol Sc.* 2020;21(4):1517. DOI: 10.3390/ijms21041517
59. Schuchman EH, Jackson CE, Desnick RJ. Human arylsulfatase B: MOPAC cloning, nucleotide sequence of a full-length cDNA and regions of amino acid identity with arylsulfatase A and C. *Genomics.* 1990;6(1): 149–158. DOI: 10.1016/0888-7543(90)90460-C
60. Sly WS. Gene therapy on the Sly. *Nature Genet.* 1993;4:105–106. DOI: 10.1038/ng0693-105
61. Speleman F, Vervoort R, Van Ro N, et al. Localization by fluorescence in situ hybridization of the human functional beta-glucuronidase gene (GUSB) to 7q11.21-q11.22 and two pseudogenes to 5p13 and 5q13. *Cytogenet. Cell Genet.* 1996;72:53–55. DOI: 10.1159/000134161
62. Sukegawa K, Nakamura H, Kato Z, et al. Biochemical and structural analysis of missense mutations in N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase causing mucopolysaccharidosis IVA phenotypes. *Hum Molec Genet.* 2000;9(9):1283–1290. DOI: 10.1093/hmg/9.9.1283
63. Suzuki Y, Oshima A. A beta-galactosidase gene mutation identified in both Morquio B disease and infantile G(M1) gangliosidosis. (Letter) *Hum Genet.* 1993;91:407. DOI: 10.1007/BF00217370
64. Tomatsu S, Fukuda S, Masue M, et al. Morquio disease: isolation, characterization and expression of full-length cDNA for human N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase. *Biochem Biophys Res Commun.* 1991;181(2): 677–683. DOI: 10.1016/0006-291X(91)91244-7
65. Tomatsu S, Fukuda S, Sukegawa F, et al. Mucopolysaccharidoses type VII: Characterization of mutations and molecular heterogeneity. *Am J Hum Genet.* 1991;48(1):89–96.
66. Tomatsu S, Fukuda S, Masue M, et al. Mucopolysaccharidosis type IVA: characterization and chromosomal localization of N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase gene and genetic heterogeneity. (Abstract). *Am J Hum Genet.* 1992;51:A178.
67. Tomatsu S, Fukuda S, Cooper A, et al. Mucopolysaccharidosis IVA: identification of a common missense mutation I113F in the N-acetylgalactosamine-6-sulfatase gene. *Am J Hum Genet.* 1995;57(3): 556–563.
68. Tomatsu S, Fukuda S, Yamagishi A, et al. Mucopolysaccharidosis IVA: four new exonic mutations in patients with N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase deficiency. *Am J Hum Genet.* 1996;58(5):950–962.
69. Tomatsu S, Orii KO, Vogler C, et al. Missense models [Gus(tm(E536A)Sly), Gus(tm(E536Q)Sly), and Gus(tm(L175F)Sly)] of murine mucopolysaccharidosis type VII produced by targeted mutagenesis. *Proc Natl Acad Sci.* 2002;99(23):14982–14987. DOI: 10.1073/pnas.232570999
70. Tomatsu S, Orii KO, Vogler C, et al. Mouse model of N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase deficiency (Galns<sup>-/-</sup>) produced by targeted disruption of the gene defective in Morquio A disease. *Hum Molec Genet.* 2003;12(24):3349–3358. DOI: 10.1093/hmg/ddg366
71. Tomatsu S, Dieter T, Schwartz IV, et al. Identification of a common mutation in mucopolysaccharidosis IVA: correlation among genotype, phenotype, and keratan sulfate. *J Hum Genet.* 2004;49(9):490–494. DOI: 10.1007/s10038-004-0178-8
72. Tomatsu S, Montano AM, Nishioka T, et al. Mutation and polymorphism spectrum of the GALNS gene in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A). *Hum Mutat.* 2005;26(6):500–512. DOI: 10.1002/humu.20257
73. Tomatsu S, Montano AM, Ohashi A, et al. Enzyme replacement therapy in a murine model of Morquio A syndrome. *Hum Molec Genet.* 2008;17(6):815–824. DOI: 10.1093/hmg/ddm353
74. Tomatsu S, Montano AM, Dung VC, et al. Mutations and polymorphisms in GUSB gene in mucopolysaccharidosis VII (Sly Syndrome). *Hum Mutat.* 2009;30(4): 511–519. DOI: 10.1002/humu.20828
75. Vervoort R, Lissens W, Liebaers I. Molecular analysis of a patient with hydrops fetalis caused by beta-glucuronidase deficiency, and evidence for additional pseudogenes. *Hum Mutat.* 1993;2(6):443–445. DOI: 10.1002/humu.1380020604
76. Wang RY, Franco JF, da S, López-Valdez J, et al. The long-term safety and efficacy of vestronidase alfa, rhGUS enzyme replacement therapy, in subjects with mucopolysaccharidosis VII. *Mol Genet Metab.* 2020;129(3):219–227. DOI: 10.1016/j.ymgme.2020.01.003
77. Wang Z, Zhang W, Wang Y, et al. Mucopolysaccharidosis IVA mutations in Chinese patients: 16 novel mutations. *J Hum Genet.* 2010;55:534–540.
78. Wolfe JH, Schuchman EH, Stramm LE, et al. Restoration of normal lysosomal function in mucopolysaccharidosis type VII cells by retroviral vector-mediated gene transfer. *Proc Natl Acad Sci.* 1990;87(8):2877–2881. DOI: 10.1073/pnas.87.8.2877

79. Wolfe JH, Sands MS, Barker JE, et al. Reversal of pathology in murine mucopolysaccharidosis type VII by somatic cell gene transfer. *Nature*. 1992;360(6406): 749–753. DOI: 10.1038/360749a0
80. Wu BM, Sly WS. Mutational studies in patients with hydrops fetalis form of mucopolysaccharidosis type VII. *Hum Mutat*. 1993;2(6):446–457. DOI: 10.1002/humu.1380020605
81. Yamada N, Fukuda S, Tomatsu S, et al. Molecular heterogeneity in mucopolysaccharidosis IVA in Australia and Northern Ireland: nine novel mutations including T312S, a common allele that confers a mild phenotype. *Hum Mutat*. 1998;11(3):202–208.
- DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1998)11:3<202::AID-HUMU4>3.0.CO;2-J
82. Yogalingam G, Litjens T, Bielicki J, et al. Feline mucopolysaccharidosis type VI. *J Biol Chem*. 1996;271(44): 27259–27265. DOI: 10.1074/jbc.271.44.27259
83. Yoshida M, Noguchi J, Ikadai H, et al. Arylsulfatase B-deficient mucopolysaccharidosis in rat. *J Clin Invest*. 1993;91(3):1099–1104. DOI: 10.1172/JCI116268
84. Yuskin N, Higaki K, Stockler-Ipsiroglu S. Morquio B Disease. Disease Characteristics and Treatment Options of a Distinct *GLB1*-Related Dysostosis Multiplex. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):9121. DOI: 10.3390/ijms21239121

◆ Информация об авторах

Виктория Николаевна Горбунова – д-р биол. наук, профессор кафедры общей и молекулярной медицинской генетики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: vngor@mail.ru

Наталья Валерьевна Бучинская – канд. мед. наук, педиатр, врач-генетик консультативного отделения. Санкт-Петербургское государственное казенное учреждение здравоохранения «Диагностический центр (медицинско-генетический)», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: nbuchinskaia@gmail.com

◆ Information about the authors

Victoria N. Gorbunova – PhD, Dr. Sci. Professor, Department of Medical Genetics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vngor@mail.ru

Natalia V. Buchinskaia – MD, PhD, Pediatrician, Geneticist of Consulting Department. St. Petersburg State Medical Diagnostic Center (Genetic Medical Center), Saint Petersburg, Russia. E-mail: nbuchinskaia@gmail.com