

Научный обзор

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED1615-24>

EDN: LGBSAM

Лизосомные болезни накопления. Гликопротеинозы (олигосахаридозы)

В.Н. Горбунова¹, Н.В. Бучинская^{1,2}, А.О. Вечкасова²¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;² Диагностический центр (медико-генетический), Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Представлены эпидемиология, клиническая, биохимическая и молекулярно-генетическая характеристика олигосахаридозов — группы редких аутосомно-рецессивных лизосомных болезней накопления, в которые наряду с сиалидозом входят маннозидозы, фукозидоз, аспартилглюкозаминурия и недостаточность α -N-ацетилгалактозаминидазы. Все эти заболевания обусловлены нарушением катаболизма гликопротеинов и избыточным накоплением в лизосомах различных типов олигосахаридов. Клинически они характеризуются прогрессирующими нервно-психическими расстройствами в сочетании с мягким Гурлер-подобным фенотипом. Два генетически гетерогенных варианта альфа- и бета-маннозидоза обусловлены мутациями в генах *MAN2B1* и *MANBA* соответственно и наследственной недостаточностью двух родственных α - и β -маннозидаз. Причиной развития фукозидоза являются инактивирующие мутации в гене *FUCA1*, приводящие к недостаточности лизосомной α -L-фукозидазы и накоплению фукогликопротеинов и фукогликолипидов. Патогенез аспартилглюкозаминурии связан с нарушением катаболизма аспартилглюкозамина и его накоплением в лизосомах клеток печени, селезенки, щитовидной железы, почек и головного мозга. Причина недостаточности α -N-ацетилгалактозаминидазы — мутации в гене *NAGA* и накопление в лизосомах нерасщепленных гликоконъюгатов. Приведено описание существующих экспериментальных моделей и обсуждается их роль в изучении патогенеза этих тяжелых лизосомных болезней и разработке различных терапевтических подходов. Наиболее успешной для лечения альфа-маннозидоза оказалась ферментная заместительная терапия с использованием рекомбинантного фермента — велманызы альфа, которая уже прошла III фазу клинических испытаний и используется в клинической практике. Патогенетических методов лечения других обсуждаемых здесь олигосахаридозов не описано, хотя преклинические испытания показали перспективность трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и генной терапии для лечения β -маннозидоза и аспартилглюкозаминурии соответственно.

Ключевые слова: лизосомные болезни накопления; гликопротеинозы; олигосахаридозы; орфанные заболевания; диагностика; лечение.

Как цитировать

Горбунова В.Н., Бучинская Н.В., Вечкасова А.О. Лизосомные болезни накопления. Гликопротеинозы (олигосахаридозы) // Педиатр. 2025. Т. 16. № 1. С. 5–24. DOI: 10.17816/PED1615-24 EDN: LGBSAM

Review

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED1615-24>

EDN: LGBSAM

Lysosomal storage diseases. Glycoproteinoses — oligosaccharidoses

Victoria N. Gorbunova¹, Natalia V. Buchinskaia^{1,2}, Anastasia O. Vechkasova²¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;² Medical Diagnostic Center (Genetic medical center), Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The epidemiology, clinical, biochemical and molecular genetic characteristics of oligosaccharidoses are presented — a group of rare autosomal recessive lysosomal diseases, includes sialidosis, mannosidosis, fucosidosis, aspartylglucosaminuria and α -N-acetylgalactosaminidase deficiency. All these diseases are caused by impaired catabolism of glycoproteins and excessive accumulation of various types of oligosaccharides in lysosomes. Clinically, they are characterized by progressive neuropsychiatric disorders combined with a mild gurler-like phenotype. Two genetically heterogeneous variants of alpha- and beta-mannosidosis are caused by mutations in the *MAN2B1* and *MANBA* genes, respectively, and hereditary deficiency of two related α - and β -mannosidases. The cause of the development of fucosidosis is inactivating mutations in the *FUCA1* gene, leading to deficiency of lysosomal α -L-fucosidase and accumulation of fucoglycoproteins and fucoglycolipids. The pathogenesis of aspartylglucosaminuria is associated with impaired catabolism of aspartylglucosamine and its accumulation in the lysosomes of liver, spleen, thyroid, kidney and brain cells. The cause of α -N-acetylgalactosaminidase deficiency is mutations in the *NAGA* gene and the accumulation of uncleaved glycoconjugants in lysosomes. A description of existing experimental models is presented and their role in studying the pathogenesis of these severe lysosomal diseases and the development of various therapeutic approaches is discussed. The most successful treatment for alpha-mannosidosis has been enzyme replacement therapy using a recombinant enzyme — velmanase alfa, which has already passed phase III clinical trials and is used in clinical practice. Pathogenetic treatments for the other oligosaccharidoses discussed here have not been described, although preclinical trials have shown promise for hematopoietic stem cell transplantation and gene therapy for the treatment of β -mannosidosis and aspartyl glucosaminuria, respectively.

Keywords: lysosomal storage disorders; glycoproteinoses; oligosaccharidoses; orphan diseases; diagnostics; therapy.

To cite this article

Gorbunova VN, Buchinskaia NV, Vechkasova AO. Lysosomal storage diseases. Glycoproteinoses — oligosaccharidoses. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(1):5–24. DOI: 10.17816/PED1615-24 EDN: LGBSAM

Submitted: 19.12.2024

Accepted: 15.01.2025

Published online: 28.02.2025

ВВЕДЕНИЕ

Гликопротеинозы или олигосахаридозы — это ауто-сомно-рецессивные лизосомные заболевания, в основе которых лежат нарушения в катаболизме гликопротеинов. Структура гликопротеинов в общем случае представляет собой белковый стержень и присоединенные к нему в процессе передвижения от рибосом к аппарату Гольджи олигосахаридные цепи, которые могут быть представлены нейраминовой кислотой, галактозой, L-фукозой и др. Гликопротеинозы делятся на 2 класса: дефекты посттрансляционной модификации лизосомных ферментов, куда входят муколипидозы II и III типов [2, 3], и дефекты деградации гликопротеинов, или олигосахаридозы, куда наряду с сиалидозом входят маннозидозы, фукозидоз, аспартилглюкозаминурия и недостаточность α -N-ацетилгалактозаминидазы, или болезнь Шиндлера [65]. Описанию олигосахаридозов и посвящен данный обзор.

Клинически маннозидоз проявляется сочетанием относительно мягкого Гурлер-подобного фенотипа с рано развивающейся тугоухостью и прогрессирующими психическими расстройствами [5]. Идентифицированы две генетические формы маннозидоза — альфа и бета. Альфа-маннозидоз обусловлен присутствием инактивирующих мутаций в гене *MAN2B1* [67], а бета-маннозидоз — в гене *MANBA* [54, 55]. Мутации в этих генах приводят соответственно к наследственной недостаточности двух родственных лизосомных ферментов — α -D-маннозидазы и β -D-маннозидазы — с последующим накоплением в лизосомах различных маннозосодержащих олигосахаридов.

Инактивирующие мутации в гене *FUCA1*, приводящие к недостаточности лизосомной α -L-фукозидазы и нарушению катаболизма фукогликопротеинов и фукогликолипидов, являются причиной развития фукозидоза — редкого ауто-сомно-рецессивного заболевания, проявляющегося тяжелой неврологической симптоматикой в сочетании с Гурлер-подобным фенотипом [93]. Патогенез заболевания обусловлен накоплением в различных органах и тканях фукозосодержащих гликозаминогликанов, гликолипидов и олигосахаридов.

Аспартилглюкозаминурия — это тяжелое ауто-сомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене аспартилглюкозаминидазы (*AGA*) [43]. Патогенез заболевания связан с наследственной недостаточностью этого фермента, нарушением катаболизма аспартилглюкозамина и его накоплением в лизосомах клеток печени, селезенки, щитовидной железы, почек и мозга. Болезнь характеризуется прогрессирующей умственной отсталостью в сочетании с мягким Гурлер-подобным фенотипом, скелетными аномалиями и другими проявлениями дисплазии соединительной ткани.

Недостаточность лизосомной α -N-ацетилгалактозаминидазы (α -NAGA), обусловленная присутствием

инактивирующих мутаций в гене *NAGA*, — это тяжелое ауто-сомно-рецессивное нейродегенеративное заболевание, в основе патогенеза которого лежит нарушение катаболизма гликоконъюгатов: O- и N-связанных гликопептидов и гликопротеинов, а также гликосфинголипидов и протеогликанов [30].

АЛЬФА-МАННОЗИДОЗ

Клиника и эпидемиология

Альфа-маннозидоз (OMIM 248500) — это редкое ауто-сомно-рецессивное заболевание, обусловленное наследственной недостаточностью лизосомного фермента α -D-маннозидазы, причиной которой являются инактивирующие мутации в гене *MAN2B1* [67]. Частота альфа-маннозидоза во всем мире не превышает 1 на 500 000.

В основе патогенеза заболевания лежит нарушение катаболизма гликопротеинов, вследствие чего происходит накопление в лизосомах и гиперэкскреция с мочой маннозосодержащих олигосахаридов, различающихся по составу и числу моносахаров (всего 17 типов). Внутриклеточное накопление олигосахаридов сопровождается увеличением числа и размеров лизосом, которые постепенно переполняют цитоплазму клеток, приводя к их гибели. При морфологическом исследовании аутопсийного материала пациентов выявляется вакуолизация цитоплазмы гепатоцитов и купферовских клеток, а также вакуолизация или пустая цитоплазма нейронов.

Для альфа-маннозидоза, так же как для многих других лизосомных болезней, характерен клинический полиморфизм. Выделяют два клинических типа альфа-маннозидоза: I тип — инфантильный, с началом заболевания в возрасте от 3 мес. до 1 года, и II тип — ювенильный, или взрослый, с началом заболевания в возрасте от 1 до 4 лет [1, 4, 5]. Альфа-маннозидоз I и II типа является аллельным заболеванием.

При I типе заболевания пупочные и/или паховые грыжи могут присутствовать у ребенка с момента рождения, на первом году жизни развивается гипертрофия десен и макроглоссия. Постепенно формируются грубые черты лица («гаргоилизм» или Гурлер-фенотип), задержка роста и скелетные деформации по типу множественного дизостоза. Ребенок подвержен частым респираторным инфекциям и отитам. На втором году жизни становится заметной задержка психического и речевого развития, которая прогрессирует до умственной отсталости в стадии имбецильности.

Спектр неврологической симптоматики широкий и включает: задержку психомоторного развития, быстро прогрессирующую умственную отсталость, мышечную гипотонию, задержку речевого развития, атаксию, спастичность, дизартрию, гиперрефлексию, нистагм. При проведении лучевых методов исследования [магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ) головного мозга] выявляют атрофию мозжечка,

изменения белого вещества, нарушение миелинизации, глиоз, но данные изменения более характерны для взрослых пациентов.

При объективном осмотре выявляют гепатоспленомегалию. Со стороны органа зрения отмечается помутнение роговицы, возможно развитие катаракты, дегенерации сетчатки и нистагма. Тугоухость присутствует практически у всех пациентов. Множественный дизостоз включает остеопению и множественные деформации: грудной клетки (чаще килевидная деформация), позвоночника и конечностей. При рентгенологическом обследовании наблюдаются утолщение свода черепа, овоидная или клювовидная деформация и уплощение тел позвонков, спондилолистез, утолщение ключиц и ребер и горизонтальное расположение ребер, формирование кифоза тяжелой степени, асептический некроз головок бедренных костей. Постепенно формируются контрактуры крупных и мелких суставов. В развернутой стадии болезни клиническая картина схожа с мукополисахаридозами I и II типов. Смерть ребенка наступает в возрасте от 3 до 10 лет.

При II типе болезнь прогрессирует значительно медленнее. Первыми появляются признаки множественного дизостоза, тугоухость, помутнение роговицы и катаракта. В дальнейшем развивается прогрессирующая неврологическая симптоматика. Возможны гидроцефалия, деструктивные синовиты, спастическая параплегия. Умственная отсталость становится очевидной в детском или раннем школьном возрасте. При проведении КТ/МРТ исследований головного мозга выявляются: деформации костей черепа, церебеллярная атрофия, поражение белого вещества головного мозга. Большинство больных доживают до взрослого возраста. При самых мягких формах альфа-маннозидоза клинические проявления носят стертый характер, и в большинстве случаев диагноз может быть поставлен только на основании лабораторных исследований.

Биохимические основы патогенеза

α -D-маннозидаза — это одна из лизосомных экзогликозидаз или гидролаз с молекулярной массой 107,6 кД. Ее основная функция состоит в отщеплении терминального остатка α -D-маннозы в олигосахаридной цепи гликопротеинов. Существует, по крайней мере, 3 изоформы фермента, две из которых — А и В — наиболее активны при pH 4,4, а третья — С — при pH 6,0 [69]. Изоформы А и В структурно различаются, но иммунологически идентичны, и именно они дефектны у больных альфа-маннозидозом.

Изоляция из плаценты человека очищенной α -D-маннозидазы, обозначаемой авторами как LAMAN, позволила определить ее структурные характеристики [67]. Было показано, что фермент синтезируется как единая полипептидная цепь, состоящая из 1010 аминокислот, 48 из которых являются сигнальной последовательностью. Затем эта цепь процессируется с образованием

3 гликопептидов с молекулярной массой 70, 40 и 15 кД соответственно. 70-кД пептид частично расщепляется с образованием еще 3 пептидов, соединенных между собой дисульфидными мостиками.

Картирование и идентификация гена *MAN2B1*

Методом соматической гибридизации ген α -D-маннозидазы — *MAN2B1* или *MANB* — был картирован в области 19p13.2-q12 [51]. В дальнейшем удалось уточнить его локализацию в области 19p13.2. Изоляция и клонирование кДНК гена α -D-маннозидазы (*MAN2B1*) позволили определить аминокислотную последовательность фермента, состоящего из 962 остатков [66]. Ген *MAN2B1* экспрессируется во многих тканях с образованием двух типов мРНК. Один из этих транскриптов длиной 3 кб присутствует во всех исследованных тканях. Он кодирует каталитически активную изоформу фермента. Другая мРНК длиной 3,6 кб кодирует неактивную изоформу белка, которая обнаруживается лишь в некоторых тканях взрослого человека [57]. Ген *MAN2B1* состоит из 24 экзонов, распределенных на площади в 21,5 кб геномной ДНК [74].

Мутации в гене *MAN2B1*

Впервые гомозиготная миссенс-мутация с.215A>T (p.His72Leu) в гене *MAN2B1* была идентифицирована у двух сибсов с типом II альфа-маннозидоза в одной родственной палестинской семье [67]. Остаточная активность α -D-маннозидазы у них составляла около 20%, что и объясняет мягкое течение заболевания [12]. При молекулярном обследовании 43 больных альфа-маннозидозом из 39 семей, главным образом, европейского происхождения, была идентифицирована 21 новая мутация [15]. Из них 8 мутаций нарушали сплайсинг, 7 — приводили к преждевременному прекращению трансляции, 6 — сопровождалась заменой одной из аминокислот в белке. Миссенс-мутация с.2248C>T (p.Arg750Trp) относится к классу мажорных, так как она была найдена у 13 больных из разных стран Европы. Эта мутация составляет 27% всех мутантных аллелей в гене *MAN2B1*. В России эта мутация, по-видимому, встречается чаще, так как при обследовании 14 пациентов с альфа-маннозидозом у 11 она была обнаружена в гомозиготном состоянии, у 2 — в гетерозиготном [5]. Только 1 ребенок был гомозиготен по другой миссенс-мутации с.1182T>G (p.Ser394Arg). Никакой корреляции между типом мутации и характером течения заболевания не наблюдали. В настоящее время в гене *MAN2B1* идентифицировано около 160 различных мутаций [22].

Экспериментальные модели

Описан рецессивно наследуемый маннозидоз у персидских кошек, обусловленный присутствием гомозиготной делеции 4 нуклеотидов в кошачьем гене *Man2b1* [16, 42]. Активность α -D-маннозидазы у мутантных животных полностью отсутствовала. Фенотипически болезнь

проявлялась тремором головы, агрессивным поведением, атаксией, задержкой роста и ранней гибелью животных. Затем более мягкая форма маннозидоза была выявлена у домашних длинношерстных кошек. У этих животных остаточная активность α -D-маннозидазы составляла около 2%. В обоих случаях у мутантных кошек наблюдалась прогрессирующая неврологическая симптоматика, которая приводила к летальному исходу в возрасте 6 мес.

На этих моделях была испытана эффективность трансплантации костного мозга для лечения альфа-маннозидоза [88]. После трансплантации костного мозга у подопытных кошек в течение 1–2 лет не наблюдалось ухудшения неврологических расстройств. В мозге таких животных происходило увеличение альфа-маннозидазной активности и практически полное исчезновение лизосомных накоплений в нейронах. С использованием электронной микроскопии показано присутствие функциональной α -D-маннозидазы в нейронах, глии и эндотелиальных клетках стенок сосудов. Таким образом, трансплантация костного мозга может приводить к корректному перемещению лизосомной гидролазы и компенсировать генетический метаболический дефект.

Обширные испытания методов генотерапии альфа-маннозидоза проведены на трансгенной модельной линии мышей с недостаточностью α -D-маннозидазы [77]. Введение бычьего фермента или нормальных генов α -D-маннозидазы мыши и человека в составе рекомбинантных векторов приводит к значительному снижению уровня накопления маннозосодержащих олигосахаридов. Эффективность этого снижения зависит от длительности лечения, источника вводимого фермента и типа ткани. После однократной инъекции эффект носит временный характер. Продолжение лечения приводит к полному исчезновению накоплений олигосахаридов в печени, почках и сердце, однако в мозге не удается достигнуть более чем 30% снижения.

В другом исследовании было показано, что при внутривенных инъекциях модельным мутантным мышам рекомбинантного вектора (rhLAMAN), содержащего ген *MAN2B1* человека, присутствие α -D-маннозидазы обнаруживается иммуногистохимически в лизосомах многих тканей [17]. При низких дозах вектора (25 Ед/кг) наблюдается более чем 70% снижение олигосахаридных накоплений в висцеральных тканях. Десятикратное увеличение дозы (250 Ед/кг) приводит к исчезновению накоплений в периферических нейронах. Для 50% снижения уровня олигосахаридных накоплений в мозге требуются повторные инъекции (500 Ед/кг). Практически полное исчезновение вакуолей с накоплениями в мозге мутантных мышей достигается при обнаружении α -D-маннозидазы в гиппокампе, что свидетельствует об успешном преодолении гематоэнцефалического барьера. Одновременно у таких мышей наблюдаются значительные улучшения в нейродвигательной активности.

Лабораторная диагностика и лечение

Группой риска по альфа-маннозидозу являются дети с мягкими фенотипическими проявлениями синдрома Гурлера, прогрессирующей умственной отсталостью и нейросенсорной тугоухостью. Однако клинические критерии диагностики маннозидоза I и II типов различаются. В соответствии с рекомендациями Международной рабочей группы для больных в возрасте до 10 лет главные диагностические проявления альфа-маннозидоза — это задержка речевого развития и тугоухость, тогда как после 10 лет на первое место выходят умственная отсталость, психические расстройства и прогрессирующие двигательные нарушения [41].

При биохимическом обследовании определяется повышенное содержание маннозосодержащих олигосахаридов в моче и в сыворотке крови. Но более информативный характер носит снижение активности альфа-маннозидазы в лейкоцитах и, что проще, в сухих пятнах крови. На завершающем этапе диагностики альфа-маннозидоза проводится идентификация инактивирующих мутаций в гене *MAN2B1* [5].

Первые попытки патогенетического лечения альфа-маннозидоза связаны с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток [64]. При применении этой процедуры были получены противоречивые результаты. Однако в большинстве случаев наблюдали замедление прогрессирования нейропсихического развития и увеличение продолжительности жизни [22].

Более успешной оказалась ферментная заместительная терапия альфа-маннозидоза с использованием рекомбинантного фермента — велманазы альфа. В 2018 г. этот препарат был одобрен комитетом Агентства Европейской Медицины (ЕМА) для коррекции неврологических проявлений при мягких и средних формах альфа-маннозидоза [22]. Этот подход успешно прошел III фазу клинических испытаний, и его эффективность и безопасность была доказана в двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных во многих медицинских центрах [19, 58]. Показана перспективность использования велманазы альфа и при лечении ранних форм заболевания [81]. При оценке отдаленных последствий ферментной заместительной терапии альфа-маннозидоза у больных детей спустя 4 года после лечения отмечается улучшение многих биохимических и иммунологических показателей, хорошо коррелирующее с увеличением их двигательной активности, включая мелкую моторику [73].

В России лечение альфа-маннозидоза у ребенка в возрасте 12 лет путем введения велманазы альфа впервые было проведено в 2020 г. В настоящее время альфа-маннозидоз включен в перечень орфанных заболеваний, для лечения которых благотворительным фондом «Круг Добра» осуществляется закупка препаратов.

Разрабатываются и другие патогенетические методы лечения альфа-маннозидоза, в частности, шаперонотерапия, основанная на использовании препаратов, способных реконструировать аномальный фолдинг некоторых мутантных форм альфа-маннозидозы [76]. На культуре фибробластов больных и/или трансфицированных *MAN2B1*-КО клетках показано, что добавление подобных шаперонов приводит к значительному улучшению эндосомно-лизосомных функций и снижению уровня накопления соответствующих субстратов.

Перспективной также является генотерапия альфа-маннозидоза, позволяющая проводить коррекцию неврологических аномалий при введении нормального гена *MAN2B1* в составе соответствующих аденоассоциированных векторов [98]. На модельных линиях кошек было показано, что наибольший терапевтический эффект и увеличение продолжительности жизни экспериментальных животных достигается при использовании вектора с серотипом hu.32, при этом внутриартериальное введение оказывается предпочтительнее внутривенного. В процессе лечения наблюдали улучшение многих неврологических проявлений заболевания, что подтверждалось МРТ и последующим патологоанатомическим и гистологическим обследованием головного мозга.

БЕТА-МАННОЗИДОЗ

Клиника и эпидемиология

Бета-маннозидоз (OMIM 609489) — это очень редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное присутствием инактивирующих мутаций в гене *MANBA* и наследственной недостаточностью лизосомного фермента β -D-маннозидазы [6]. В основе патогенеза заболевания лежит нарушение катаболизма гликопротеинов, вследствие чего происходит накопление в лизосомах и гиперэкскреция с мочой двух типов β -маннозо-содержащих олигосахаридов, один из которых — $\text{Man}(b1-4)\text{GlcNAc}$ — явно превалирует. Внутриклеточное накопление олигосахаридов сопровождается увеличением числа лизосом, которые постепенно переполняют цитоплазму клеток, приводя к их гибели. При морфологическом исследовании аутопсийного материала больных выявляется вакуолизация клеток кожи и костного мозга, но не лимфоцитов.

Для бета-маннозидоза, так же как для многих других лизосомных болезней, характерен клинический полиморфизм как по дебюту, так и по тяжести течения заболевания. Отмечено также наличие внутрисемейного полиморфизма по тяжести клинической картины. Дебют заболевания возможен в широком диапазоне от нескольких недель до 12 лет [14, 39]. Обычно в первые несколько месяцев дети развиваются нормально. В дальнейшем наблюдается задержка психомоторного, речевого и умственного развития, прогрессирующая до умственной отсталости, характерная для всех форм заболевания. Частый

симптом — атаксия. В некоторых случаях отмечается мягкий лицевой дизморфизм. Дети склонны к регулярным респираторным инфекциям и отитам, которые могут приводить к тугоухости. Для детей характерно агрессивное поведение, эмоциональная лабильность и нарушения сна. При тяжелом течении заболевания возможно развитие эпилепсии, спастического тетрапареза и сокращение продолжительности жизни. При более мягком течении бета-маннозидоза больные доживают до взрослого возраста.

Биохимические основы патогенеза

β -D-маннозидаза — это одна из лизосомных экзогликозидаз или гидролаз, катализирующих финальный шаг в деградации N-связанных олигосахаридов, входящих в состав гликопротеинов. Ее основной функцией является отщепление терминального остатка β -D-маннозы в олигосахаридной цепи.

Картирование и идентификация гена *MANBA*

Использование набора молекулярно-генетических методов, включающих скрининг тканеспецифических библиотек генов человека, обратную ПЦР и 5'-праймированную амплификацию (метод RACE), позволило изолировать полноразмерную кДНК гена *MANBA* и определить ее нуклеотидную последовательность [6]. Ген *MANBA* состоит из 17 экзонов и повсеместно экспрессируется с образованием мРНК длиной в 3,7 кб. Методом соматической гибридизации ген *MANBA* был картирован в области 4q22-q25. В дальнейшем удалось уточнить его локализацию в области 4q24.

Мутации в гене *MANBA*

В 1998 г. в чешской семье с ранее установленным клиническим диагнозом бета-маннозидоза впервые была идентифицирована мутация сайта сплайсинга в гене *MANBA* в гомозиготном состоянии [6, 54]. Интересно подчеркнуть, что клинические проявления бета-маннозидоза у братьев были различны, что указывает на участие каких-то модифицирующих факторов и/или взаимодействия генов, влияющих на степень тяжести заболевания. Чаще всего мутации в гене *MANBA* сопровождаются преждевременной терминацией трансляции, в более редких случаях встречаются миссенс-мутации [75, 82]. Четких корреляций между типом мутаций и характером течения заболевания не описано.

У 10 пациентов этнически цыганского происхождения из 8 неродственных семей, проживающих в Чехии и Словакии, у которых глухота сочеталась с умственной отсталостью, идентифицирована однотипная гомозиготная мутация с.2158-2A>G в гене *MANBA* [79]. Частота гетерозиготного носительства этой мутации у здоровых представителей данной этнической группы составила 3,77%, что почти на 3 порядка больше, чем в других популяциях.

Экспериментальные модели

Впервые бета-маннозидоз был описан у нубианских овец как тяжелое неврологическое заболевание с демиелинизацией центральной нервной системы (ЦНС) и ранней гибелью животных [49, 60]. Фенотип мутантных овец объясняется присутствием гомозиготной делеции одного нуклеотида в гене β -D-маннозидазы [56]. У овец той же породы с мягким фенотипом бета-маннозидоза выявлен мозаицизм по этой мутации.

Путем направленного разрушения гена *Manba* создана трансгенная «нокаут»-линия мышей с нулевой активностью β -D-маннозидазы [100]. Мутантные мыши жизнеспособны, плодовиты и до года жизни не имеют никаких аномалий поведения. При гистологическом анализе в некоторых органах, включая придатки яичек, печень, почки, щитовидную железу, наблюдали клетки с увеличенным числом вакуолей в цитоплазме, что свидетельствовало о существовании лизосомных накоплений. Однако их количество было невелико. У всех нулевых мутантов вакуолизация цитоплазмы наблюдалась также в клетках ЦНС с варьирующим уровнем и характером распределения вакуолизации в различных отделах мозга. У мутантных мышей оказалась повышена активность альфа-маннозидазы, что можно было интерпретировать как включение некоего компенсаторного механизма. Таким образом, клинические и биохимические фенотипы мышей и овец, имеющих нулевую активность β -D-маннозидазы, значительно различаются.

β -D-маннозидоз описан и у собак. Так, при гистопатологическом анализе трех однопометных щенков породы немецкая овчарка, у которых отмечалась задержка роста, судорожные приступы, атаксия и глухота, наблюдали вакуолизацию во многих клетках ЦНС и висцеральных органов [48]. Биохимический анализ показал отсутствие β -маннозидазы, а при молекулярно-генетическом обследовании была идентифицирована миссенс-мутация в экзоне 4 гена *Manba*. Другая мутация (с.2381dupTATCA) в гене *Manba* была идентифицирована у годовалой беспородной собаки, имеющей прогрессирующее нарушение походки, мышечную слабость и регургитацию съеденной пищи [18]. Концентрация β -маннозосодержащих олигосахаридов в сыворотке крови у животного в 75 раз превышала норму, в то время как активность β -маннозидазы составляла лишь 5%. Таким образом, эти собаки могут использоваться как генетические модели бета-маннозидоза человека для изучения биохимических основ патогенеза и поиска биомаркеров для терапии этого редкого тяжелого заболевания.

Лабораторная диагностика, профилактика и лечение

Группа риска по бета-маннозидозу — дети с задержкой психического развития и прогрессирующей умственной отсталостью. Эти клинические проявления могут сочетаться с тугоухостью и иммунодефицитом.

Подтверждающими биохимическими тестами являются повышенная экскреция с мочой β -маннозосодержащих олигосахаридов и сниженная активность β -маннозидазы в лейкоцитах. Диагноз считается доказанным при идентификации инактивирующих мутаций в гене *MANBA*.

Двухлетние наблюдения за мальчиком с ранней формой бета-маннозидоза после переливания ему пуповинной крови от совместимого донора показали улучшение некоторых клинических и биохимических показателей, что указывает на перспективность трансплантации гемопоэтических стволовых клеток для лечения этого тяжелого заболевания [59]. Однако патогенетических методов лечения бета-маннозидоза до сих пор не описано.

ФУКОЗИДОЗ

Клиника и эпидемиология

Фукозидоз (OMIM 230000) — это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное наследственной недостаточностью лизосомного фермента α -L-фукозидазы, причиной которой являются инактивирующие мутации в гене *FUCA1* [93]. В основе патогенеза заболевания лежит нарушение катаболизма фукогликопротеинов и фукогликолипидов, в результате которого происходит накопление в лизосомах многих типов клеток фукозосодержащих нейтральных полисахаридов и увеличение содержания фукозосодержащих сфинголипидов преимущественно в печени и, в меньшем количестве, в мозге. Фукозосодержащие олигосахариды и гликолипиды, различающиеся по составу и числу (всего 25 типов), в большом количестве экскретируются с мочой. Внутриклеточное накопление субстратов блокированной ферментативной реакции сопровождается увеличением числа и размеров лизосом, которые постепенно переполняют цитоплазму клеток, приводя к их гибели. При морфологическом исследовании аутопсийного материала больных выявляется вакуолизация цитоплазмы клеток печени, поджелудочной железы, периферической и ЦНС. Фукозидоз характеризуется двумя типами вакуолей. Прозрачные вакуоли, соответствующие «пенистой» цитоплазме, в большом количестве присутствуют почти во всех клетках. Темные включения с плотным гранулярным материалом обнаруживаются преимущественно в клетках мозга. Лизосомы, заполненные гликолипидами, выглядят как ламиллярные включения.

Клинические проявления фукозидоза характеризуются поражением ЦНС с развитием умственной отсталости, судорожным синдромом, выраженной мышечной гипотонией, параллельно развиваются симптомы повреждения опорно-двигательного аппарата, включая деформацию позвоночника, изменения костей лицевого черепа, низкорослость. Для фукозидоза, так же как для многих других лизосомных болезней, характерен клинический полиморфизм. Условно выделяют две формы заболевания: тяжелую инфантильную с дебютом в возрасте от 3 до

18 мес. — тип I, и более легкую с началом в возрасте 1–2 лет — тип II [94]. Однако далеко не во всех случаях удается провести разделение между этими двумя типами, так как существует непрерывный клинический спектр переходов от тяжелых до легких форм. Доказано, что все клинические варианты фукозидоза являются аллельными заболеваниями.

При I типе у больного ребенка с момента рождения изредка могут присутствовать пупочные и/или паховые грыжи. Однако чаще первыми клиническими проявлениями заболевания становятся прогрессирующее отставание в психомоторном развитии, постепенное снижение реакции на окружающее, тремор, спастические парезы. В соматическом статусе умеренно выражены черты «гаргоилизма», скелетные деформации по типу мягкого множественного дизостоза. Больные дети подвержены частым респираторным инфекциям и отитам, характерно развитие тугоухости. На втором году жизни становится заметной задержка роста, глубокая умственная отсталость, прогрессирующие неврологические нарушения в виде спастической тетраплегии, гиперрефлексии. Возможен судорожный синдром с характерными изменениями на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). У некоторых детей формируются мягкая непрогрессирующая гепато- или гепатоспленомегалия и кардиомегалия. Скелетные дисплазии представлены овоидной или клювовидной деформацией позвонков, ведущей к формированию кифосколиоза, гипоплазией V поясничного позвонка, гипоплазией или аплазией копчика, широкой грудной клеткой с широкими ребрами и ключицами, тугоподвижностью суставов, деформацией и склерозированием вертлужной впадины. Характерно развитие извитости сосудов конъюнктивы. Иногда на коже появляются ангиокератомы. Диагностический признак — повышенное содержание хлорида натрия в поте. Витальный прогноз неблагоприятный. Заболевание быстро прогрессирует, приводя к полной утрате двигательных и речевых функций. Летальный исход в результате энцефалопатии, прогрессирующей до дегенерационной ригидности, наступает в возрасте до 10 лет.

При II типе фукозидоза неврологическая симптоматика менее выражена и в целом заболевание прогрессирует медленнее. Первыми появляются признаки множественного дизостоза. Лицевой дизморфизм слабо выражен. Умственная отсталость становится очевидной в детском или раннем школьном возрасте, хотя у половины больных в возрасте 10 лет двигательные и речевые функции еще сохраняются. Для данной формы фукозидоза характерна низкорослость, рост взрослого пациента не превышает 135 см. Типично диффузное появление ангиокератом на коже туловища, которые первично возникают на коже гениталий и нижней части живота, а затем постепенно покрывают большую часть тела. Этот симптом может иметь диагностическое значение. Кроме того, кожа детей тонкая и сухая. В возрасте до 10 лет ангиокератомы встречаются у трети больных, между 10 и 20 годами — у 75%,

а после 20 лет — у 85%. Возможно развитие гипо- или ангидроза. Возраст гибели зависит от скорости прогрессирования неврологической симптоматики. Большинство погибает в третьей декаде жизни.

Фукозидоз это очень редкое заболевание, и во всем мире описано немногим более 100 случаев. Наибольшее число заболеваний фукозидозом зарегистрировано в Италии, причем большинство пациентов являются потомками жителей двух соседних деревень в одной из провинций на юге страны [80]. Болезнь также относительно часто встречается среди испанского населения Америки.

Биохимические основы патогенеза

L-фукоза входит в состав ряда сывороточных альбуминов. Ее отщепление от белковой части осуществляется с помощью лизосомального фермента α -L-фукозидазы. Это одна из лизосомных экзогликозидаз, основная функция которой состоит в отщеплении терминального остатка α -L-фукозы в олигосахаридной цепи фукогликопротеинов и фукогликолипидов, широко представленных как внутри клеток, так и на их поверхности (антигены групп крови), а также во внеклеточном матриксе [45]. Генетический дефект α -L-фукозидазы приводит к накоплению в различных органах и тканях фукозосодержащих гликозамингликанов, гликолипидов и олигосахаридов.

У человека существуют, по крайней мере, две полиморфные α -L-фукозидазы. Активность тканевой изоформы — FUCA1 — отсутствует или резко снижена при всех клинических вариантах фукозидоза. Вторая изоформа — FUCA2 — является плазменной и ее активность у больных сохраняется в пределах нормы.

Очень низкая остаточная активность α -L-фукозидазы обнаруживается при всех типах заболевания, однако характер повреждения фермента может быть различен. Так, при обследовании 11 пациентов с фукозидозом, у которых остаточная активность α -L-фукозидазы была менее 5%, оказалось, что в фибробластах 8 человек фермент не синтезируется [47]. У 2 пациентов синтезируется нормальное количество белка-предшественника с молекулярной массой 53 кД, тогда как зрелая форма фермента с молекулярной массой 50 кД практически отсутствует. У одного больного обнаруживалось небольшое количество иммунологических форм α -L-фукозидазы.

У крыс альфа-L-фукозидаза, подобно гемоглобину, является тетрамером, составленным из двух структурно различающихся субъединиц — альфа и бета [20].

Картирование и идентификация гена FUCA1

При семейном анализе было найдено сцепление гена α -L-фукозидазы FUCA1 с локусом Rh, расположенным в коротком плече хромосомы 1 [25]. В дальнейшем были представлены доказательства того, что наиболее вероятная область локализации гена FUCA1 — 1p36.11 [21, 34]. Одновременно был обнаружен псевдоген FUCA1P, картированный методом флуоресцентной гибридизации

in situ в длинном плече хромосомы 2 в области 2q31-q32 [26]. Псевдоген *FUCA1P* имеет 80% гомологии по последовательности с кДНК гена *FUCA1*, но не имеет открытой рамки считывания.

С помощью олигонуклеотидных зондов, синтезированных на основе аминокислотной последовательности α -L-фукозидазы, был проведен скрининг тканеспецифических библиотек печени, плаценты и кишечника человека, что позволило изолировать полноразмерную кДНК гена *FUCA1* [68]. Эта кДНК кодирует белок, состоящий из 483 аминокислот, 22 из которых являются сигнальным пептидом.

Ген *FUCA1* занимает 23 кб геномной ДНК [55]. Его кодирующая часть разделена на 8 экзонов. Он экспрессируется в лимфоцитах, клетках яичек и эпителиальных клетках. Размер мРНК составляет 2,3 кб.

Мутации в гене *FUCA1*

При исследовании ДНК 23 пациентов с фукозидозом методом блот-гибридизации по Саузерну у 5 из них (у 2 с тяжелой и у 3 с легкой формой заболевания) было обнаружено исчезновение находящегося в гене *FUCA1* сайта рестрикции для эндонуклеазы *EcoR1* [93]. При этом *EcoR1*-сайт присутствовал во всех 80 контрольных хромосомах. Было высказано предположение, что исчезновение сайта рестрикции произошло в результате возникновения мутации в гене *FUCA1*, причем у всех пяти больных эта мутация находилась в гомозиготном состоянии. Дальнейшие исследования подтвердили эти предположения. Оказалось, что в данном сайте рестрикции произошла замена С на Т, приведшая к образованию преждевременного стоп-кодона в гене *FUCA1* [55]. Эта нонсенс-мутация (с.1054С>Т (p.Gln352*)) является мажорной и присутствует примерно в 20% семей как с тяжелыми, так и относительно легкими формами фукозидоза.

В дальнейшем были идентифицированы другие мутации в гене *FUCA1* у больных фукозидозом [83, 94, 96, 97]. Большинство из них приводят к полному отсутствию продукта гена *FUCA1*. Так, наряду с мажорной мутацией (с.1054С>Т (p.Gln352*)), описаны другие нонсенс-мутации, а также делеции, сопровождающиеся сдвигом рамки считывания, и мутации, нарушающие процесс сплайсинга. Гораздо реже встречаются миссенс-мутации. Так, из 22 вновь идентифицированных в гене *FUCA1* мутаций 17 приводили к формированию преждевременного стоп-кодона, 1 — к нарушению сплайсинга и только 4 — к заменам аминокислот [95]. Такой спектр крайне тяжелых мутаций нельзя объяснить только повышенной частотой их возникновения. Более вероятным представляется предположение о том, что α -L-фукозидаза устойчива к небольшим повреждениям и может сохранять функциональную активность при определенных аминокислотных заменах. Предполагается, что наблюдаемый клинический полиморфизм фукозидоза объясняется не только типом мутаций в гене *FUCA1* и остаточной активностью дефектного

фермента, но и действием каких-то иных вторичных неизвестных пока факторов.

Экспериментальные модели

На экспериментальной модели собак с недостаточностью α -L-фукозидазы, обусловленной присутствием гомозиготной делеции 14 нуклеотидов в собачьем гене *Fuca1* показано, что гетерологичные трансплантации костного мозга мутантным животным приводят к увеличению активности фермента, как в висцеральных, так и в нейрональных тканях [84]. На этой модели показано, что гетерологичные трансплантации костного мозга мутантным животным приводят к увеличению активности фермента, как в висцеральных, так и в нейрональных тканях. Одновременно снижается уровень накопления фукозосодержащих полисахаридов и липидов в тканях. Полученные результаты позволяют надеяться, что ранние пересадки костного мозга могут предотвратить развитие тяжелых неврологических симптомов у больных фукозидозом.

Лабораторная диагностика и лечение

Группой риска по фукозидозу являются дети с задержкой и последующим регрессом двигательного и психоречевого развития, умственной отсталостью, Гурлер-подобным фенотипом, ангиокератомами и/или телеангиэктазиями на коже и слизистых оболочках, иммунодефицитом. Подтверждающими биохимическими тестами являются повышенная экскреция с мочой фукозосодержащих олигосахаридов и сниженная активность α -L-фукозидазы в лейкоцитах. Диагноз считается доказанным при идентификации инактивирующих мутаций в гене *FUCA1*. Обнаружение двух полиморфных сайтов рестрикции в гене *FUCA1* позволяет проводить пренатальную диагностику фукозидоза в информативных семьях высокого риска [27].

Патогенетических методов лечения фукозидоза не описано.

АСПАРТИЛГЛЮКОЗАМИУРИЯ

Клиника и эпидемиология

Аспартилглюкозаминурия (OMIM 208400) — это тяжелое аутосомно-рецессивное нейродегенеративное заболевание, обусловленное наследственной недостаточностью лизосомной аспартилглюкозаминидазы из-за присутствия инактивирующих мутаций в соответствующем гене — *AGA* [43]. В основе патогенеза заболевания лежит нарушение катаболизма аспартилглюкозамина и его накопление в лизосомах многих типов клеток, прежде всего, в печени, селезенке, щитовидной железе и, в меньшем количестве, в почках и ЦНС. Аспартилглюкозамин и другие гликоаспарагины как продукты частичной деградации N-гликозид-связанных олигосахаридов гликопротеинов в большом количестве экскретируются также с мочой больных.

Характерные клинические проявления заболевания — прогрессирующая умственная отсталость в сочетании со склонностью к респираторным заболеваниям и отитам, скелетные аномалии, нарушения поведения и сна [7, 9, 61]. Характерно формирование пупочных и/или паховых грыж на первом году жизни [37].

Однако чаще первые признаки заболевания в виде частых инфекций верхних и нижних дыхательных путей, отитов и диареи появляются во второй половине или в начале второго года жизни. Постепенно формируются грубые черты лица по типу «гаргоилизма» в сочетании с умеренной макроцефалией, макроглоссией. Характерна гиперплазия альвеолярных отростков, десен, гиперплазия слизистой оболочки ротовой полости. После года жизни становится очевидной задержка роста, у части детей отмечается двигательная неловкость и мышечная гипотония, клиника артрита с формированием контрактур суставов. Гепатомегалия присутствует не во всех случаях. У трети детей развивается кристаллоподобное помутнение хрусталика. Кожа на щеках дряблая, образуются угри, ангиофибромы и розацеа, в целом кожа характеризуется повышенной чувствительностью к солнечному облучению. При рентгенологическом обследовании выявляются мягкие скелетные деформации по типу множественного дизостоза, включающие клювовидную деформацию тел позвонков и утолщение кортикального слоя черепа. Поведенческие нарушения видоизменяются с возрастом: у детей младшего возраста это гиперактивность, тревожность и беспокойство — у подростков с переходом в апатию у взрослых [36]. Особенностью является регресс макроцефалии с постепенным формированием микроцефалии у взрослых пациентов [7].

В 2–3 года у всех детей отмечается задержка речевого развития. После 5 лет постепенно формируется умственная отсталость, которая у взрослых достигает стадии имбецильности. В целом картину психомоторного и интеллектуального развития при аспартилглюкозаминурии можно разделить на 3 периода: период с аномально медленным, но прогрессивным моторным и интеллектуальным развитием от 0 до 13–16 лет; период стабилизации в развитии с медленной утратой ранее приобретенных навыков и знаний; быстрая потеря приобретенных навыков и прогрессирующие интеллектуальные расстройства в возрасте старше 30 лет [7]. При тяжелом течении заболевания интеллектуальные расстройства резко прогрессируют в подростковом возрасте. Пациенты утрачивают способность к обучению, в их словарном запасе остается несколько слов. В поведении часто отмечается гипертормозимость, расторможенность до неуправляемости. Возможны судороги, спастичность, затруднения в передвижении.

В 50% случаев наблюдаются изменения на ЭЭГ. При компьютерной томографии головного мозга выявляются признаки церебральной атрофии. Больные погибают на 3–5-м десятилетии жизни чаще всего от инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей.

Обращает на себя внимание, что, несмотря на разнообразие проявлений аспартилглюкозаминурии, ее клиническая диагностика не всегда может быть проведена эффективно, и некоторые стертые формы заболевания могут быть пропущены [37].

Хотя аспартилглюкозаминурия описана во многих странах мира, включая Пуэрто-Рико [24], палестинское население Израиля [101], Канаду [38] и Японию [99], наибольшее количество больных зарегистрировано в Финляндии [71]. По разным оценкам частота этого заболевания среди финнов составляет 1:18–26 тыс. жителей [11], причем на востоке страны эта частота достигает значения 1:3600 [62]. В Финляндии аспартилглюкозаминурия является третьей по частоте наследственной формой умственной отсталости после синдрома Дауна и синдрома Мартина–Белл.

Биохимические основы патогенеза

Аспартилглюкозаминидаза — ключевой фермент финального шага в катаболизме N-связанных олигосахаридов — расщепления N-гликозидной связи между аспарагином белкового стержня и N-ацетилгалактозамином олигосахаридной цепи гликопротеинов [43]. Сразу после трансляции полипептидная цепь аспартилглюкозаминидазы расщепляется на альфа- и бета-субъединицы [70]. Две альфа- и две бета-цепи формируют конечную гетеротетрамерную структуру фермента, каталитическая активность которого зависит от положения N-терминального треонина, расположенного в глубине воронкообразного активного сайта. Разработанная авторами трехмерная структура каталитически активной аспартилглюкозаминидазы позволяет оценивать возможные последствия мутаций, затрагивающих различные участки фермента.

Картирование и идентификация гена AGA

Впервые локализация гена аспартилглюкозаминидазы (AGA) в хромосоме 4 была определена методом соматической гибридизации [10]. Анализ сцепления, выполненный с использованием цитогенетических маркеров хромосомы 4 в 12 семьях, в которых было 15 больных аспартилглюкозаминурией и 50 гетерозиготных носителей мутаций в гене AGA, выявленных по измерению активности аспартилглюкозаминидазы, позволил уточнить локализацию этого гена в длинном плече хромосомы 4 в области 4q34.3 [40]. Выделение и очистка из печени крысы гомогенной гликозиласпарагиназы — фермента, гомологичного аспартилглюкозаминидазе [85], позволили сконструировать ДНК-зонды, с помощью которых их тканеспецифических библиотек генов человека была изолирована кДНК гена AGA [33]. Эта кДНК кодирует полипептидную цепь, состоящую из 436 аминокислот с молекулярным весом (м. в.) 34,6 кД, которая после трансляции процессируется с образованием двух субъединиц — альфа с м. в. около 19,5 кД и бета с м. в. 15 кД.

Мутации в гене *AGA*

У больных аспартилглюкозаминурией из Финляндии в двух лабораториях была независимо идентифицирована гомозиготная миссенс-мутация с.487T>A (p.Cys163Ser), ответственная за 98% случаев заболевания в этой стране [7, 32, 43]. В финской популяции найдена также другая неоднократно встречающаяся в компаунд-гетерозиготном состоянии с с.487T>A (p.Cys163Ser) мутация — делеция 2 нуклеотидов во втором экзоне гена *AGA* [46]. Мутация с.487T>A (p.Cys163Ser) найдена у норвежских и шведских пациентов, причем у всех 9 больных из 7 семей, проживающих в северной части Норвегии, мутация с.487T>A (p.Cys163Ser) присутствовала в гомозиготном состоянии [86]. При анализе родословных этих семей было выявлено, что все они являются потомками финских иммигрантов, переселившихся в Норвегию из Финляндии в период с 1700 по 1900 г.

По данным литературы, у 12 пациентов не финского происхождения были выявлены другие миссенс-мутации, а также небольшие структурные перестройки и сплайсинговые мутации в гене *AGA*, причем у 11 пациентов эти мутации находились в гомозиготном состоянии, что указывает на возможность их родственного происхождения [43, 44]. В настоящее время в гене *AGA* идентифицировано более 30 различных мутаций у пациентов не финского происхождения [37].

С использованием трехмерной структурной модели аспартилглюкозаминидазы исследовано влияние различных мутаций в гене *AGA* на внутриклеточную стабильность фермента, его созревание, транспорт и каталитическую активность [78]. Показано, что мутации, затрагивающие активные сайты, не только приводят к инактивации фермента, но влияют также на созревание белка-предшественника. Некоторые мутации нарушают процесс димеризации фермента в эндоплазматическом ретикулууме. В зависимости от эффекта мутаций предложено разделять их на легкие, умеренные и тяжелые.

Экспериментальные модели

Путем направленного разрушения гена *Aga* в эмбриональных стволовых клетках создана трансгенная «нокаут»-линия мышей с недостаточностью аспартилглюкозаминидазы — *Aga*(–/–), моделирующая аспартилглюкозаминурию человека [50]. В возрасте от 5 до 10 мес. у экспериментальных животных появляются нарушения нейродвигательной координации, а в различных тканях наблюдается вакуолизация лизосом, обусловленная массивными отложениями аспартилглюкозамина. Гипертрофия лизосом особенно заметна в ЦНС, причем в районах наибольшей вакуолизации происходит массивная гибель нейронов, потеря клеток Пуркинье мозжечка, астроглиоз. Тяжелая вакуолизация лизосом наблюдается также в клетках вестибулярного аппарата и улитки. У значительного числа трансгенных мышей более старшего возраста резко увеличены размеры мочевого пузыря, и это увеличение не вызвано обструкцией, но является

следствием нарушений в функционировании периферической нервной системы. С возрастом двигательные расстройства прогрессируют, развивается тяжелая атаксия. Эти нарушения в сочетании с дисфункцией мочевого пузыря и последующим гидронефрозом приводят к преждевременной гибели животных. Таким образом, у *Aga*-дефицитных мышей наблюдаются клинические, гистопатологические и биохимические характеристики аспартилглюкозаминурии.

При аденоассоциированном введении мутантным мышам нормального гена *AGA* происходит коррекция многих патологических проявлений аспартилглюкозаминурии в печени и других висцеральных органах [7, 72]. Снижение уровня накопления аспартилглюкозамина при инъекции подобных генетических конструкций в желудочки мозга происходит и в тканях ЦНС, причем может достигать 40% в зависимости от возраста животного и терапевтического протокола.

Еще более убедительные результаты были получены при использовании вектора AAV9/*AGA*, который вводили мышам линии *Aga*(–/–) либо внутривенно, либо интратекально [23]. После лечения на протяжении 18 мес. наблюдения мутантные животные не имели никаких неврологических аномалий, что доказывает перспективность этого подхода для лечения аспартилглюкозаминурии человека.

Аллогенные трансплантации стволовых клеток мутантным мышам линии *Aga*(–/–) оказались не столь эффективными [8]. Ферментзаместительная терапия, проводимая экспериментальным животным с использованием рекомбинантной аспартилглюкозаминидазы, приводит к коррекции патологических проявлений аспартилглюкозаминурии только в соматических тканях [31]. Снижение накопления аспартилглюкозамина в мозге может происходить при начале лечения в период новорожденности и при введении высоких доз препарата.

Лабораторная диагностика и лечение

В группе риска по аспартилглюкозаминурии находятся дети с задержкой речевого развития, иммунодефицитом, слабо выраженным Гурлер-подобным фенотипом, признаками дисплазии соединительной ткани, прогрессирующей умственной отсталостью, поведенческими аномалиями и судорожными приступами. Подтверждающими биохимическими тестами являются повышенная экскреция с мочой аспартилглюкозамин-содержащих олигосахаридов и сниженная активность аспартилглюкозаминидазы в лейкоцитах. Один из наиболее объективных диагностических тестов заболевания — хроматографическая оценка содержания аспартилглюкозамина в моче [101]. Разработан метод флуориметрической оценки аспартилглюкозаминидазы, пригодный для проведения неонатального скрининга аспартилглюкозаминурии в Финляндии [63]. Диагноз считается доказанным при идентификации инактивирующих мутаций в гене *AGA*.

Патогенетических методов лечения аспартилглюкозаминурии не описано, хотя преклинические испытания генотерапии, выполненной на модельной линии мышей *Aga*(-/-), внушают определенный оптимизм [23].

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ α -N-АЦЕТИЛГАЛАКТОЗАМИНИДАЗЫ. БОЛЕЗНЬ ШИНДЛЕРА. БОЛЕЗНЬ КАНЗАКИ

Клиника и эпидемиология

Недостаточность лизосомной α -N-ацетилгалактозаминидазы (α -NAGA) — это аутосомно-рецессивное заболевание, в основе патогенеза которого лежит нарушение катаболизма гликоконъюгатов: O- и N-связанных гликопептидов и гликопротеинов, а также гликофинголипидов и протеогликанов. В результате недостаточности фермента гликоконъюгатов накапливаются в лизосомах многих типов клеток и в большом количестве экскретируются с мочой. Болезнь отличается высоким клиническим полиморфизмом с тремя главными фенотипами, которые обозначаются как болезнь Шиндлера I (OMIM 609241) младенческого типа, болезнь Канзаки (OMIM 609242) и болезнь Шиндлера III типа (OMIM 609241). Все клинические типы болезни Шиндлера и болезнь Канзаки являются аллельными заболеваниями, так как обусловлены присутствием гомозиготных или компаунд-гетерозиготных мутаций в гене *NAGA* [30].

Младенческий тип I болезни Шиндлера, или нейроаксональная дистрофия, характеризуется ранним началом, в возрасте от 8 до 15 мес., в виде резкой задержки физического, психического и речевого развития. В первые 6 мес. жизни психомоторное развитие ребенка, как правило, в пределах возрастной нормы, затем происходит быстрый регресс навыков. Характерное клиническое проявление заболевания — частые судороги, обычно миоклонического типа. В 16–18 мес. жизни развиваются мышечная гипотония и поражение органа зрения в виде косоглазия, атрофии зрительных нервов, нистагма. К 3–4 годам становится очевидной тяжелая умственная отсталость, формируется декортикационная поза, обусловленная сгибательными контрактурами во всех суставах, гиперрефлексия, отсутствие реакции на окружающее, корковая слепота. При ультраструктурном анализе слизистых оболочек прямой кишки обнаруживаются дистрофические аксоны с тубуловезикулярными включениями, что подтверждает диагноз нейроаксональной дистрофии. Выявляются диффузные изменения на ЭЭГ с очагами пароксизмальной активности, низкими амплитудами и замедленными ответами зрительных, слуховых и соматосенсорных потенциалов. При компьютерной томографии головного мозга обнаруживаются области диффузной атрофии коры, мозжечка и ствола. Больные дети погибают в раннем детстве. Впервые болезнь Шиндлера I

типа была описана у двух мальчиков в немецких семьях, находящихся между собой в отдаленной степени родства [87].

Взрослый тип II недостаточности α -NAGA известен как болезнь Канзаки. Болезнь дебютирует на третьем десятилетии жизни с появления диффузно распространенных ангиокератом на нижних участках туловища в сочетании с мягкими интеллектуальными расстройствами и сенсоневральной тугоухостью. В дальнейшем ангиокератомы медленно распространяются, покрывая спину, лицо и конечности. Телеангиэктазии появляются на губах, слизистой оболочке полости рта и глотки, а также конъюнктиве и глазном дне. Постепенно формируются грубые черты лица — западающая переносица, толстые губы, увеличенный кончик языка. Может развиваться мышечная слабость и снижение чувствительности из-за нарушения проводимости периферических нервов. Психологические опросники/анкеты и тесты, определяющие уровень интеллектуального развития, подтверждают наличие умственной отсталости в стадии дебильности. По данным МРТ головного мозга выявляются области лакунарных инфарктов. Впервые болезнь описана у 46-летней японской женщины с диссеминированными ангиокератомами, многочисленными цитоплазматическими вакуолями в клетках почек и кожи, обусловленными накоплением в лизосомах сиалогликопептидов и экскрецией с мочой большого количества сиалилгликоаминокислот преимущественно O-гликозид-связанных гликопептидов [52].

Тип III болезни Шиндлера по тяжести течения занимает промежуточное положение между типами I и II с мягкими или умеренными неврологическими нарушениями. Первыми проявлениями заболевания в раннем детстве могут быть задержка развития, судороги, кардиомиопатия и гепатомегалия. В некоторых случаях болезнь дебютирует аномалиями поведения с чертами аутизма в виде отказа от общения и обучения социальным навыкам. Впервые этот тип недостаточности α -NAGA был описан у двух сибсов в одной голландской семье [29]. У девочки-пробанда с очень низкой активностью α -NAGA в плазме, лейкоцитах и фибробластах уже в возрасте 11 мес. наблюдались генерализованные судороги и олигосахаридурия. У ее младшего брата, не имевшего симптомов заболевания, была такая же низкая активность α -NAGA. Эта тенденция сохранялась и в дальнейшем. С младенческого возраста у девочки отмечалась выраженная задержка психомоторного развития, тогда как при обследовании ее брата, проведенном в возрасте 3 лет, никаких соматических или неврологических нарушений замечено не было [53].

Недостаточность α -NAGA относится к числу очень редких заболеваний. В мире описаны лишь единичные случаи с каждым из перечисленных выше клинических типов.

Биохимические основы патогенеза

Основной функцией α -NAGA, которая относится к классу лизосомных гликогидролаз, является отщепление

α -N-ацетилгалактозамина от содержащих его глико-конъюгатов.

Картирование и идентификация гена *NAGA*

Впервые принадлежность гена α -NAGA (*NAGA*) к длинному плечу хромосомы 22 была определена методом соматической гибридизации [28, 35]. В дальнейшем было показано, что ген *NAGA* локализован в области 22q13.2, и состоит из 9 экзонов [89].

Полноразмерная кДНК гена *NAGA* впервые была изолирована из тканеспецифической библиотеки генов фибробластов человека [91]. Эта кДНК кодирует белок, состоящий из 411 аминокислоты с 6 потенциальными сайтами N-гликозилирования, 17 первых аминокислот являются сигнальным пептидом. Ген *NAGA* экспрессируется с образованием двух мРНК-транскриптов длиной 3,6 и 2,2 кб. Обнаружен высокий процент сходства по нуклеотидной последовательности между геном *NAGA* и первыми шестью экзонами гена α -галактозидазы A (*GLA*). Предполагается, что оба гена эволюционировали путем дупликации и дивергенции от общей предковой последовательности ДНК. Высокий процент гомологии между продуктами двух генов сохраняется и на аминокислотном уровне [89].

Мутации в гене *NAGA*

Впервые гомозиготная миссенс-мутация с.973G>A (p.Glu325Lys) в гене *NAGA* была идентифицирована у двух мальчиков в родственных немецких семьях, описанных как первые случаи болезни Шиндлера I типа, а также у их дальнего родственника. Остаточная активность α -NAGA у больных мальчиков составляла около 1% [91]. Эта же мутация в гомозиготном состоянии была обнаружена у 3-летнего марокканского мальчика с недостаточностью α -NAGA, рожденного в родственном браке. Примечательно, что его 7-летний брат, не имевший никаких клинических или неврологических проявлений болезни Шиндлера, также был гомозиготен по с.973G>A (p.Glu325Lys), в то время как его здоровая сестра и родители несли эту мутацию в гетерозиготном состоянии [13].

В литературе описан случай сибсов в семье из Голландии, у одного из которых клинически, биохимически и молекулярно-генетически установлен диагноз болезни Шиндлера III типа. Девочка оказалась компаунд-гетерозиготной по двум миссенс-мутациям с.973G>A (p.Glu325Lys) и с.479C>G (p.Ser160Cys) [53]. Остаточная активность α -NAGA у этой пациентки составила около 4%. Такой же генотип был у ее здорового брата с тем же уровнем недостаточности α -NAGA. Вероятно обследование проведено на доклинической стадии, однако и в возрасте 8 лет этот брат оставался здоровым [13].

У японской женщины с первым описанным случаем болезни Канзаки была идентифицирована другая миссенс-мутация — R329W, которая также находилась в гомозиготном состоянии [90]. В испанской семье у брата и сестры с болезнью Канзаки была идентифицирована

гомозиготная нонсенс-мутация с.577G>T (p.Glu193*), которая приводит к полному отсутствию α -NAGA. Интересно подчеркнуть, что у трех немецких больных мальчиков с тяжелым младенческим типом α -NAGA-недостаточности не наблюдалось висцеральных лизосомных накоплений и остаточная активность фермента в фибробластах сохранялась на более высоком уровне, чем у двух пациентов с менее тяжелой степенью болезни Канзаки, дебютирующей во взрослом возрасте, но сопровождающейся высоким уровнем вакуолизации клеток [53]. Из этого можно сделать вывод, что нет прямой связи между тяжестью клинической картины и остаточной активностью фермента.

Все эти факты указывают на то, что не только состояние гена *NAGA* и остаточная активность α -NAGA, но и какие-то иные факторы или гены могут оказывать влияние на течение заболевания. Высказано даже предположение, что у пациентов с тяжелым младенческим типом I болезни Шиндлера имеется 2 различных заболевания — недостаточность α -NAGA и нейроаксональная дистрофия [53]. Однако экспериментальных подтверждений этого предположения пока не найдено.

Очевидно, что для недостаточности α -NAGA характерен очень высокий уровень клинического полиморфизма, варьирующий от полного отсутствия клинических проявлений до тяжелой младенческой нейроаксональной дистрофии [13].

Экспериментальные модели

Путем направленного разрушения гена *Naga* создана трансгенная «нокаут»-линия мышей, моделирующая болезнь Шиндлера [92]. Мутантные мыши с нулевой активностью α -NAGA развивались нормально, доживали до взрослого возраста и сохраняли плодовитость. Единственными фенотипическими проявлениями недостаточности α -NAGA у мышей были высокий уровень вакуолизации, наблюдаемый в периферических лимфоцитах, а также широкое распространение аномальных лизосомных накоплений в ЦНС и других органах с фокальными областями аксональных искривлений или сфероидов в головном и спинном мозге [30].

Лабораторная диагностика, профилактика и лечение

Болезнь Шиндлера I типа можно заподозрить у детей с резкой задержкой во втором полугодии или в начале второго года жизни физического, психического и речевого развития и развивающимися в последующем миоклоническими судорогами, косоглазием, атрофией зрительных нервов, мышечной гипотонией, тяжелой умственной отсталостью и декортикационной позой. Основные клинические симптомы болезни Канзаки: появление в третьем десятилетии жизни ангиокератом на коже в сочетании с мягкими интеллектуальными расстройствами и нейросенсорной тугоухостью. В группе риска по болезни Шиндлера III типа находятся дети с ранней задержкой

психомоторного развития, судорогами, кардиомиопатией, гепатомегалией и появляющимися в дальнейшем чертами аутизма. Подтверждающими биохимическими тестами во всех этих случаях являются повышенная экскреция с мочой гликоконъюгатов и сниженная активность α -NAGA в лейкоцитах. При гистологическом анализе обнаруживаются многочисленные цитоплазматические вакуоли в клетках почек, кожи и других органах и тканях. Диагноз считается доказанным при идентификации инактивирующих мутаций в гене *NAGA*.

Патогенетических методов лечения α -NAGA-недостаточности не описано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гликопротеинозы — это группа очень редких лизосомных болезней накопления, характеризующаяся дефектом лизосомных ферментов участвующих в деградации гликопротеинов. Общими для всей группы клиническими признаками являются: скелетная дисплазия, частые острые респираторные вирусные инфекции с поражением верхних дыхательных путей, поражение глаз, гепатоспленомегалия, миоклонии, атаксия, задержка психомоторного развития и симптомы нейродегенерации. Диагностировать заболевание из данной группы крайне сложно ввиду неспецифичности симптомов и крайне низкой частоты встречаемости, что не позволяет ввести данную патологию в стандарты обучения врачей педиатров. Для врача первичного звена важно не установить, а заподозрить заболевание из группы лизосомных болезней накопления и направить на консультацию к врачу-генетику.

В настоящее время нет патогенетического лечения для пациентов с данной группой заболеваний

(за исключением альфа-маннозидоза), но имеются предпосылки и перспективы для разработки ферментзаместительной терапии и трансплантации костного мозга.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: В.Н. Горбунова — концепция статьи, подробное исследование, систематизация и описание данных эпидемиологии, молекулярно-генетических основ и основ патогенеза олигосахаридозов, Н.В. Бучинская, А.О. Вечкасова — анализ иностранных источников и характеристика клиники и лечения олигосахаридозов.

Источники финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

ADDITIONAL INFO

Authors' contributions. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. Personal contribution of each author: V.N. Gorbunova, the concept of the article, detailed research, systematization and description of epidemiological data, molecular genetic bases and bases of pathogenesis of oligosaccharidoses, N.V. Buchinskaya, A.O. Vechkasova, analysis of foreign sources and characteristics of the clinical picture and treatment of oligosaccharidoses.

Funding sources. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аванесян Р.И., Авдеева Т.Г., Алексеева Е.И., и др. Педиатрия: Национальное руководство. Т. 1. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Горбунова В.Н. Наследственные болезни обмена. Лизосомные болезни накопления // Педиатр. 2021. Т. 12, № 2. С. 73–83. doi: 10.17816/PED12273-83 EDN: LTJHVN
3. Горбунова В.Н., Бучинская Н.В., Вечкасова А.О. Лизосомные болезни накопления. Муколипидозы // Педиатр. 2024. Т. 15, № 5. С. 81–98. doi: 10.17816/PED15581-98
4. Семьякина А.Н., Николаева Е.А. Оценка эффективности лечения препаратом велманаса-альфа больных с альфа-маннозидозом // Поликлиника. Орфанные болезни. 2023. № 1. С. 52–56.
5. Семьякина А.Н., Николаева Е.А., Воскобоева Е.Ю., и др. Альфа-маннозидоз у детей: анализ собственных наблюдений, возможности лечения // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. Т. 65, № 4. С. 142–149. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-142-149 EDN: JCTRSK
6. Alkhayat A.H., Kraemer S.A., Leipprandt J.R., et al. Human beta-mannosidase cDNA characterization and first identification of a mutation associated with human beta-mannosidosis // Hum Mol Genet. 1998. Vol. 7, N 1. P. 75–83. doi: 10.1093/hmg/7.1.75
7. Arvio M., Mononen I. Aspartylglycosaminuria: a review // Orphanet J Rare Dis. 2016. Vol. 11, N 1. ID 162. doi: 10.1186/s13023-016-0544-6
8. Arvio M., Sauna-Aho O., Peippo M. Bone marrow transplantation for aspartylglucosaminuria: follow-up study of transplanted and non-transplanted patients // J Pediatr. 2001. Vol. 138, N 2. P. 288–290. doi: 10.1067/mpd.2001.110119
9. Arvio P., Arvio M., Kero M., et al. Overgrowth of oral mucosa and facial skin, a novel feature of aspartylglucosaminuria // J Med Genet. 1999. Vol. 36, N 5. P. 398–404.
10. Aula P., Rapola J., von Koskull H., Ammala P. Prenatal diagnosis and fetal pathology of aspartylglucosaminuria // Am J Med Genet. 1984. Vol. 19, N 2. P. 359–367. doi: 10.1002/ajmg.1320190218
11. Autio S. Aspartylglucosaminuria (AGU). В кн.: Population structure and genetic disorders / A.W. Eriksson, H.R. Forsius, H.R. Nevanlinna, et al editors. New York: Academic Press, 1980. P. 577–582.
12. Bach G., Kohn G., Lasch E.E., et al. A new variant of mannosidosis with increased residual enzymatic activity and mild clinical manifestation // Pediatr Res. 1978. Vol. 12. P. 1010–1015. doi: 10.1203/00006450-197810000-00012

13. Bakker H.D., de Sonnaville M.-L.C.S., Vreken P., et al. Human alpha-N-acetylgalactosaminidase (alpha-NAGA) deficiency: no association with neuroaxonal dystrophy? // *Eur J Hum Genet*. 2001. Vol. 9. P. 91–96. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200598
14. Bedilu R., Nummy K.A., Cooper A., et al. Variable clinical presentation of lysosomal beta-mannosidosis in patients with null mutations // *Mol Genet Metab*. 2002. Vol. 77, N 4. P. 282–290. doi: 10.1016/s1096-7192(02)00172-5
15. Berg T., Riise H.M.F., Hansen G.M., et al. Spectrum of mutations in alpha-mannosidosis // *Am J Hum Genet*. 1999. Vol. 64, N 1. P. 77–88. doi: 10.1086/302183
16. Berg T., Tollersrud O.K., Walkley S.U., et al. Purification of feline lysosomal alpha-mannosidase, determination of its cDNA sequence and identification of a mutation causing alpha-mannosidosis in Persian cats // *Biochem J*. 1997. Vol. 328, N 3. P. 863–870. doi: 10.1042/bj3280863
17. Blanz J., Stroobants S., Lullmann-Rauch R., et al. Reversal of peripheral and central neural storage and ataxia after recombinant enzyme replacement therapy in alpha-mannosidosis mice // *Hum Mol Genet*. 2008. Vol. 17, N 22. P. 3437–3445. doi: 10.1093/hmg/ddn237
18. Bolfa P., Wang P., Nair R., et al. Hereditary β -mannosidosis in a dog: Clinicopathological and molecular genetic characterization // *Mol Genet Metab*. 2019. Vol. 128, N 1–2. P. 137–143. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.08.002
19. Borgwardt L., Guffon N., Amraoui Y., et al. Efficacy and safety of Velmanase alfa in the treatment of patients with alpha-mannosidosis: results from the core and extension phase analysis of a phase III multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial // *J Inher Metab Dis*. 2018. Vol. 41, N 6. P. 1215–1223. doi: 10.1007/s10545-018-0185-0
20. Carlsen R.B., Pierce J.G. Purification and properties of an alpha-L-fucosidase from rat epididymis // *J Biol Chem*. 1972. Vol. 247, N 1. P. 23–32. doi: 10.1016/S0021-9258(19)45753-0
21. Carritt B., King J., Welsh H.M. Gene order and localization of enzyme loci on the short arm of chromosome 1 // *Ann Hum Genet*. 1982. Vol. 46, N 4. P. 329–335. doi: 10.1111/j.1469-1809.1982.tb01583.x
22. Ceccarini M.R., Codini M., Conte C., et al. Alpha-mannosidosis: therapeutic strategies // *Int J Mol Sci*. 2018. Vol. 19, N 5. ID 1500. doi: 10.3390/ijms19051500
23. Chen X., Snanoudj-Verber S., Pollard L., et al. Pre-clinical gene therapy with AAV9/AGA in aspartylglucosaminuria mice provides evidence for clinical translation // *Mol Ther*. 2021. Vol. 29, N 3. P. 989–1000. doi: 10.1016/j.ymthe.2020.11.012
24. Chitayat D., Nakagawa S., Marion R.W., et al. Aspartylglucosaminuria in a Puerto Rican family: additional features of a panethnic disorder // *Am J Med Genet*. 1988. Vol. 31, N 3. P. 527–532. doi: 10.1002/ajmg.1320310307
25. Corney G., Fisher R.A.F., Cook P.J.L., et al. Linkage between alpha-fucosidase and the Rhesus blood group // *Ann Hum Genet*. 1977. Vol. 40, N 4. P. 403–405.
26. Coucke P., Mangelschots K., Speleman F., et al. Assignment of the fucosidase pseudogene FUCA1P to chromosome region 2q31-q32 // *Cytogenet Cell Genet*. 1991. Vol. 57, N 2–3. P. 120–122. doi: 10.1159/000133129
27. Darby J.K., Willems P.G., Nakashima P., et al. Restriction analysis of the structural alpha-L-fucosidase gene and its linkage to fucosidosis // *Am J Hum Genet*. 1988. Vol. 43, N 5. P. 749–755.
28. de Groot P.G., Westerveld A., Meera Khan P., Tager J.M. Localization of a gene for human alpha-galactosidase B (= N-acetyl-alpha-D-galactosaminidase) on chromosome 22 // *Hum Genet*. 1978. Vol. 44. P. 305–312. doi: 10.1007/BF00394295
29. de Jong J., van den Berg C., Wijburg H., et al. Alpha-N-acetylgalactosaminidase deficiency with mild clinical manifestations and difficult biochemical diagnosis // *J Pediatr*. 1994. Vol. 125, N 3. P. 385–391. doi: 10.1016/S0022-3476(05)83281-0
30. Desnick R.J., Schindler D. Alpha-N-acetylgalactosaminidase deficiency: Schindler disease. В кн.: *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Vol. III. 8th ed. / C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle, editors. New York: McGraw-Hill, 2001.
31. Dunder U., Valtonen P., Kelo E., Mononen I. Early initiation of enzyme replacement therapy improves metabolic correction in the brain tissue of aspartylglucosaminuria mice // *J Inher Metab Dis*. 2010. Vol. 33, N 5. P. 611–617. doi: 10.1007/s10545-010-9158-7
32. Fisher K.J., Aronson N.N. Characterization of the mutation responsible for aspartylglucosaminuria in three Finnish patients: amino acid substitution cys163-to-ser abolishes the activity of lysosomal glycosylasparaginase and its conversion into subunits // *J Biol Chem*. 1991. Vol. 266, N 18. P. 12105–12113. doi: 10.1016/S0021-9258(18)99071-X
33. Fisher K.J., Tollersrud O.K., Aronson N.N. Cloning and sequence analysis of a cDNA for human glycosylasparaginase: a single gene encodes the subunits of this lysosomal amidase // *FEBS Lett*. 1990. Vol. 269, N 2. P. 440–444. doi: 10.1016/0014-5793(90)81211-6
34. Fowler M.L., Nakai H., Byers M.G., et al. Chromosome 1 localization of the human alpha-L-fucosidase structural gene with a homologous site on chromosome 2 // *Cytogenet Cell Genet*. 1986. Vol. 43, N 1–2. P. 103–108. doi: 10.1159/000132304
35. Geurts van Kessel A.H.M., Westerveld A., de Groot P.G., et al. Regional localization of the genes coding for human ACO2, ARSA, and NAGA on chromosome 22 // *Cytogenet Cell Genet*. 1980. Vol. 28, N 3. P. 169–172. doi: 10.1159/000131527
36. Goodspeed K., Chen X., Tchan M. Aspartylglucosaminuria. В кн.: *GeneReviews* / M.P. Adam, J. Feldman, G.M. Mirzaa, et al editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. P. 1993–2024.
37. Goodspeed K., Feng C., Laine M., Lund T.C. Aspartylglucosaminuria: Clinical presentation and potential therapies // *J Child Neurol*. 2021. Vol. 36, N 5. P. 403–414. doi: 10.1177/0883073820980904
38. Gordon B.A., Rupar C.A., Rip J.W., et al. Aspartylglucosaminuria in a Canadian family // *Clin Invest Med*. 1998. Vol. 21, N 3. P. 114–123.
39. Gowda V.K., Nagarajan B., Suryanarayana S.G., Srinivasan V.M. Familial global developmental delay secondary to β -mannosidosis // *J Pediatr Neurol*. 2021. Vol. 16, N 2. P. 149–152. doi: 10.4103/jpn.JPN_65_20
40. Gron K., Aula P., Peltonen L. Linkage of aspartylglucosaminuria (AGU) to marker loci on the long arm of chromosome 4 // *Hum Genet*. 1990. Vol. 85. P. 233–236. doi: 10.1007/BF00193202
41. Guffon N., Tytki-Szymanska A., Borgwardt L., et al. Recognition of alpha-mannosidosis in paediatric and adult patients: presentation of a diagnostic algorithm from an international working group // *Mol Genet Metab*. 2019. Vol. 126, N 4. P. 470–474. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.01.024
42. Hocking J.D., Jolly R.D., Batt R.D. Deficiency of alpha-mannosidase in Angus cattle: an inherited lysosomal storage disease // *Biochem J*. 1972. Vol. 128, N 1. P. 69–78. doi: 10.1042/bj1280069
43. Ikonen E., Baumann M., Gron K., et al. Aspartylglucosaminuria: cDNA encoding human aspartylglucosaminidase and the missense mutation causing the disease // *EMBO J*. 1991. Vol. 10. P. 51–58. doi: 10.1002/j.1460-2075.1991.tb07920.x
44. Ikonen E., Peltonen L. Mutations causing aspartylglucosaminuria (AGU): a lysosomal accumulation disease // *Hum Mutat*. 1992. Vol. 1, N 5. P. 361–365. doi: 10.1002/humu.1380010503
45. Intra J., Perotti M.-E., Pavesi G., Horner D. Comparative and phylogenetic analysis of alpha-L-fucosidase genes // *Gene*. 2007. Vol. 392, N 1–2. P. 34–46. doi: 10.1016/j.gene.2006.11.002

46. Isoniemi A., Hietala M., Aula P., et al. Identification of a novel mutation causing aspartylglucosaminuria reveals a mutation hotspot region in the aspartylglucosaminidase gene // *Hum Mutat*. 1995. Vol. 5, N 4. P. 318–326. doi: 10.1002/humu.1380050408
47. Johnson K., Dawson G. Molecular defect in processing alpha-fucosidase in fucosidosis // *Biochem Biophys Res Commun*. 1985. Vol. 133, N 1. P. 90–97. doi: 10.1016/0006-291X(85)91845-5
48. Jolly R.D., Dittmer K.E., Garrick D.J., et al. β -mannosidosis in German shepherd dogs // *Vet Pathol*. 2019. Vol. 56, N 5. P. 743–748. doi: 10.1177/0300985819839239
49. Jones M.Z., Dawson G. Caprine beta-mannosidosis: inherited deficiency of beta-D-mannosidase // *J Biol Chem*. 1981. Vol. 256, N 10. P. 5185–5188. doi: 10.1016/S0021-9258(19)69384-1
50. Kaartinen V., Mononen I., Voncken J.W., et al. A mouse model for the human lysosomal disease aspartylglycosaminuria // *Nat Med*. 1996. Vol. 2. P. 1375–1378. doi: 10.1038/nm1296-1375
51. Kaneda Y., Hayes H., Uchida T., et al. Regional assignment of five genes on human chromosome 19 // *Chromosoma*. 1987. Vol. 95. P. 8–12. doi: 10.1007/BF00293835
52. Kanzaki T., Yokota M., Mizuno N., et al. Novel lysosomal glycoamino-acid storage disease with angiokeratoma corporis diffusum // *Lancet*. 1989. Vol. 333, N 8643. P. 875–876. doi: 10.1016/S0140-6736(89)92867-5
53. Keulemans J.L.M., Reuser A.J.J., Kroos M.A., et al. Human alpha-N-acetylgalactosaminidase (alpha-NAGA) deficiency: new mutations and the paradox between genotype and phenotype // *J Med Genet*. 1996. Vol. 33, N 6. P. 458–464. doi: 10.1136/jmg.33.6.458
54. Kleijer W.J., Hu P., Thoomes R., et al. Beta-mannosidase deficiency: heterogeneous manifestation in the first female patient and her brother // *J Inherit Metab Dis*. 1990. Vol. 13, N 6. P. 867–872. doi: 10.1007/BF01800211
55. Kretz K.A., Cripe D., Carson J.S., et al. Structure and sequence of the human alpha-L-fucosidase gene and pseudogene // *Genomics*. 1992. Vol. 12, N 2. P. 276–280. doi: 10.1016/0888-7543(92)90374-2
56. Leipprandt J.R., Kraemer S.A., Haithcock B.E., et al. Caprine beta-mannosidase: sequencing and characterization of the cDNA and identification of the molecular defect of caprine beta-mannosidosis // *Genomics*. 1996. Vol. 37, N 1. P. 51–56. doi: 10.1006/geno.1996.0519
57. Liao Y.-F., Lal A., Moremen K.W. Cloning, expression, purification, and characterization of the human broad specificity lysosomal acid alpha-mannosidase // *J Biol Chem*. 1996. Vol. 271, N 45. P. 28348–28358. doi: 10.1074/jbc.271.45.28348
58. Lund A.M., Borgwardt L., Cattaneo F., et al. Comprehensive long-term efficacy and safety of recombinant human alpha-mannosidase (velmanase alfa) treatment in patients with alpha-mannosidosis // *J Inherit Metab Dis*. 2018. Vol. 41, N 6. P. 1225–1233. doi: 10.1007/s10545-018-0175-2
59. Lund T.C., Miller W.P., Eisengart J.B., et al. Biochemical and clinical response after umbilical cord blood transplant in a boy with early childhood-onset beta-mannosidosis // *Mol Genet Genomic Med*. 2019. Vol. 7, N 7. ID e00712. doi: 10.1002/mgg3.712
60. Malachowski J.A., Jones M.Z. Beta-mannosidosis: lesions of the distal peripheral nervous system // *Acta Neuropath*. 1983. Vol. 61. P. 95–100. doi: 10.1007/BF00697387
61. Mononen I., Fisher K.J., Kaartinen V., Aronson N.N. Aspartylglycosaminuria: protein chemistry and molecular biology of the most common lysosomal storage disorder of glycoprotein degradation // *FASEB J*. 1993. Vol. 7, N 13. P. 1247–1256. doi: 10.1096/fasebj.7.13.8405810
62. Mononen I., Heisterkamp N., Kaartinen V., et al. Aspartylglycosaminuria in the Finnish population: identification of two point mutations in the heavy chain of glycoasparaginase // *PNAS*. 1991. Vol. 88, N 7. P. 2941–2945. doi: 10.1073/pnas.88.7.2941
63. Mononen I., Ylikangas P., Mononen T., Savolainen K. Neonatal detection of aspartylglycosaminuria // *Lancet*. 1994. Vol. 343, N 8908. P. 1297–1298. doi: 10.1016/S0140-6736(94)92187-3
64. Mynarek M., Tolar J., Albert M.H., et al. Allogeneic hematopoietic SCT for alpha-mannosidosis: an analysis of 17 patients // *Bone Marrow Transplant*. 2012. Vol. 47, N 3. P. 352–359. doi: 10.1038/bmt.2011.99
65. Naumchik B.M., Gupta A., Flanagan-Steet H., et al. The role of hematopoietic cell transplant in the glycoprotein diseases // *Cells*. 2020. Vol. 9, N 6. ID 1411. doi: 10.3390/cells9061411
66. Nebes V.L., Schmidt M.C. Human lysosomal alpha-mannosidase: isolation and nucleotide sequence of the full-length cDNA // *Biochem Biophys Res Commun*. 1994. Vol. 200, N 1. P. 239–245. doi: 10.1006/bbrc.1994.1440
67. Nilssen O., Berg T., Riise H.M.F., et al. Alpha-mannosidosis: functional cloning of the lysosomal alpha-mannosidase cDNA and identification of a mutation in two affected siblings // *Hum Mol Genet*. 1997. Vol. 6, N 5. P. 717–726. doi: 10.1093/hmg/6.5.717
68. Occhiodoro T., Beckmann K.R., Morris C.P., Hopwood J.J. Human alpha-L-fucosidase: complete coding sequence from cDNA clones // *Biochem Biophys Res Commun*. 1989. Vol. 164, N 1. P. 439–445. doi: 10.1016/0006-291X(89)91739-7
69. Ockerman P.A., Autio S., Norder N.E. Diagnosis of mannosidosis // *Lancet*. 1973. Vol. 301, N 7796. P. 207–208. doi: 10.1016/S0140-6736(73)90045-7
70. Oinonen C., Tikkanen R., Rouvinen J., Peltonen L. Three-dimensional structure of human lysosomal aspartylglucosaminidase // *Nat Struct Biol*. 1995. Vol. 2. P. 1102–1108. doi: 10.1038/nsb1295-1102
71. Palo J., Mattsson K. Eleven new cases of aspartylglycosaminuria // *J Ment Defic Res*. 1970. Vol. 14, N 2. P. 168–173. doi: 10.1111/j.1365-2788.1970.tb01111.x
72. Peltola M., Kyttälä A., Heinonen O., et al. Adenovirus-mediated gene transfer results in decreased lysosomal storage in brain and total correction in liver of aspartylglucosaminuria (AGU) mouse // *Gene Ther*. 1998. Vol. 5, N 10. P. 1314–1321. doi: 10.1038/sj.gt.3300740
73. Phillips D., Hennermann J.B., Tytki-Szymanska A., et al. Use of the Bruininks-Oseretsky test of motor proficiency (BOT-2) to Assess efficacy of velmanase alfa as enzyme therapy for alpha-mannosidosis // *Mol Genet Metab Rep*. 2020. Vol. 23. ID 100586. doi: 10.1016/j.jymgmr.2020.100586
74. Riise H.M.F., Berg T., Nilssen O., et al. Genomic structure of the human lysosomal alpha-mannosidase gene (MANB) // *Genomics*. 1997. Vol. 42, N 2. P. 200–207. doi: 10.1006/geno.1997.4668
75. Riise Stensland H.M.F., Persichetti E., Sorriso C., et al. Identification of two novel beta-mannosidosis-associated sequence variants: biochemical analysis of beta-mannosidase (MANBA) missense mutations // *Mol Genet Metab*. 2008. Vol. 94, N 4. P. 476–480. doi: 10.1016/j.jymgme.2008.04.010
76. Rísquez-Cuadro R., Matsumoto R., Ortega-Caballero F., et al. Pharmacological chaperones for the treatment of α -mannosidosis // *J Med Chem*. 2019. Vol. 62, N 12. P. 5832–5843. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b00153
77. Roces D.P., Lullmann-Rauch R., Peng J., et al. Efficacy of enzyme replacement therapy in alpha-mannosidosis mice: a preclinical animal study // *Hum Mol Genet*. 2004. Vol. 13, N 18. P. 1979–1988. doi: 10.1093/hmg/ddh220
78. Saarela J., Laine M., Oinonen C., et al. Molecular pathogenesis of a disease: structural consequences of aspartylglucosaminuria mutations // *Hum Mol Genet*. 2001. Vol. 10, N 9. P. 983–995. doi: 10.1093/hmg/10.9.983
79. Safka B.D., Varga L., Uhrova Meszarosova A., et al. Variant c.2158-2A>G in MANBA is an important and frequent cause of hereditary hearing loss and beta-mannosidosis among the Czech and Slovak Roma population — evidence for a new ethnic-specific variant // *Orphanet J Rare Dis*. 2020. Vol. 15, N 1. ID 222. doi: 10.1186/s13023-020-01508-3

80. Sangiorgi S., Mochi M., Beretta M., et al. Genetic and demographic characterization of a population with high incidence of fucosidosis // *Hum Hered.* 1982. Vol. 32, N 2. P. 100–105. doi: 10.1159/000153267
81. Santoro L., Zampini L., Padella L., et al. Early biochemical effects of velmanase alfa in a 7-month-old infant with alpha-mannosidosis // *JIMD Rep.* 2020. Vol. 55, N 1. P. 15–21. doi: 10.1002/jmd2.12144
82. Sedel F., Friderici K., Nummy K., et al. Atypical Gilles de la Tourette syndrome with beta-mannosidase deficiency // *Arch Neurol.* 2006. Vol. 63, N 1. P. 129–131. doi: 10.1001/archneur.63.1.129
83. Seo H.-C., Wilems P.J., O'Brien J.S. Six additional mutations in fucosidosis: three nonsense mutations and three frameshift mutations // *Hum Mol Genet.* 1993. Vol. 2, N 8. P. 1205–1208. doi: 10.1093/hmg/2.8.1205
84. Taylor R.M., Farrow B.R.H., Stewart G.J., Healy P.J. Enzyme replacement in nervous tissue after allogeneic bone-marrow transplantation for fucosidosis in dogs // *Lancet.* 1986. Vol. 328, N 8510. P. 772–774. doi: 10.1016/S0140-6736(86)90299-0
85. Tollersrud O.K., Aronson N.N. Purification and characterization of rat liver glycosylasparaginase // *Biochem J.* 1989. Vol. 260, N 1. P. 101–108. doi: 10.1042/bj2600101
86. Tollersrud O.K., Nilssen O., Tranebjaerg L., Borud O. Aspartylglucosaminuria in Northern Norway: a molecular and genealogical study // *J Med Genet.* 1994. Vol. 31, N 5. P. 360–363. doi: 10.1136/jmg.31.5.360
87. van Diggelen O.P., Schindler D., Willemsen R., et al. Alpha-N-acetyl-galactosaminidase deficiency, a new lysosomal storage disorder // *J Inherit Metab Dis.* 1988. Vol. 11, N 4. P. 349–357. doi: 10.1007/BF01800424
88. Walkley S.U., Thrall M.A., Dobrenis K., et al. Bone marrow transplantation corrects the enzyme defect in neurons of the central nervous system in a lysosomal storage disease // *PNAS.* 1994. Vol. 91, N 8. P. 2970–2974. doi: 10.1073/pnas.91.8.2970
89. Wang A.M., Desnick R.J. Structural organization and complete sequence of the human alpha-N-acetylgalactosaminidase gene: homology with the alpha-galactosidase A gene provides evidence for evolution from a common ancestral gene // *Genomics.* 1991. Vol. 10, N 1. P. 133–142. doi: 10.1016/0888-7543(91)90493-X
90. Wang A.M., Kanzaki T., Desnick R.J. The molecular lesion in the alpha-N-acetylgalactosaminidase gene that causes angiokeratoma corporis diffusum with glycopeptiduria // *J Clin Invest.* 1994. Vol. 94, N 2. P. 839–845. doi: 10.1172/JCI117404
91. Wang A.M., Schindler D., Desnick R.J. Schindler disease: the molecular lesion in the alpha-N-acetylgalactosaminidase gene that causes an infantile neuroaxonal dystrophy // *J Clin Invest.* 1990. Vol. 86, N 5. P. 1752–1756. doi: 10.1172/JCI114901
92. Wang A.M., Stewart C.L., Desnick R.J. Schindler disease: generation of a murine model by targeted disruption of the alpha-N-acetylgalactosaminidase gene // *Pediatr Res.* 1994. Vol. 35. P. 115A only.
93. Willems P.G., Darby J.K., DiCioccio R.A. Identification of a mutation in structural alpha-L-fucosidase gene in fucosidosis // *Am J Hum Genet.* 1988. Vol. 43. P. 756–763.
94. Willems P.G., Gatti R., Darby J.K., et al. Fucosidosis revisited: a review of 77 patients // *Am J Med Genet.* 1991. Vol. 38, N 1. P. 111–131. doi: 10.1002/ajmg.1320380125
95. Willems P.J., Seo H.-C., Coucke P., et al. Spectrum of mutations in fucosidosis // *Eur J Hum Genet.* 1999. Vol. 7. P. 60–67. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200272
96. Williamson M., Cragg H., Grant J., et al. A 5-prime splice site mutation in fucosidosis // *J Med Genet.* 1993. Vol. 30. P. 218–223. doi: 10.1136/jmg.30.3.218
97. Yang M., Allen H., DiCioccio R.A. A mutation generating a stop codon in the alpha-L-fucosidase gene of a fucosidosis patients // *Biochem Biophys Res Commun.* 1992. Vol. 189, N 2. P. 1063–1068. doi: 10.1016/0006-291X(92)92312-L
98. Yoon S.Y., Hunter J.E., Chawla S., et al. Global CNS correction in a large brain model of human alpha-mannosidosis by intravascular gene therapy // *Brain.* 2020. Vol. 143, N 7. P. 2058–2072. doi: 10.1093/brain/awaa161
99. Yoshida K., Ikeda S.-i., Yanagisawa N., et al. Two Japanese cases with aspartylglycosaminuria: clinical and morphological features // *Clin Genet.* 1991. Vol. 40, N 4. P. 318–325. doi: 10.1111/j.1399-0004.1991.tb03102.x
100. Zhu M., Lovell K.L., Patterson J.S., et al. Beta-mannosidosis mice: a model for the human lysosomal storage disease // *Hum Mol Genet.* 2006. Vol. 15, N 3. P. 493–500. doi: 10.1093/hmg/ddi465
101. Zlotogora J., Ben-Neriah Z., Abu-Libdeh B.Y., Zeigler M. Aspartylglucosaminuria among Palestinian Arabs // *J Inherit Metab Dis.* 1997. Vol. 20, N 6. P. 799–802. doi: 10.1023/A:1005371802085

REFERENCES

1. Avanesyan RI, Avdeeva TG, Alexeeva EI, et al. *Pediatrics: national guidelines.* Vol. 1. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.)
2. Gorbunova VN. Congenital metabolic diseases. Lysosomal storage diseases. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2021;12(2):73–83. doi: 10.17816/PED12273-83 EDN: LTJHVN
3. Gorbunova VN, Buchinskaia NV, Vechkasova AO. Lysosomal storage diseases. Mucopolidosis. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(5):81–98. doi: 10.17816/PED15581-98
4. Semyachkina AN, Nikolaeva EA. Evaluating treatment effectiveness of velmanase-alpha in patients with alpha-mannosidosis. *Polyclinic. Orphan diseases.* 2023;1(1):52–56.
5. Semyachkina AN, Nikolaeva EA, Voskoboeva EYu, et al. Alpha-mannosidosis in children: analysis of the observations and treatment options. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2020;65(4):142–149. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-142-149 EDN: JCTRSK
6. Alkhayt AH, Kraemer SA, Leipprandt JR, et al. Human beta-mannosidase cDNA characterization and first identification of a mutation associated with human beta-mannosidosis. *Hum Mol Genet.* 1998;7(1):75–83. doi: 10.1093/hmg/7.1.75
7. Arvio M, Mononen I. Aspartylglycosaminuria: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):162. doi: 10.1186/s13023-016-0544-6
8. Arvio M, Sauna-Aho O, Peippo M. Bone marrow transplantation for aspartylglucosaminuria: follow-up study of transplanted and non-transplanted patients. *J Pediatr.* 2001;138(2):288–290. doi: 10.1067/mpd.2001.110119
9. Arvio P, Arvio M, Kero M, et al. Overgrowth of oral mucosa and facial skin, a novel feature of aspartylglucosaminuria. *J Med Genet.* 1999;36(5):398–404.
10. Aula P, Rapola J, von Koskull H, Ammala P. Prenatal diagnosis and fetal pathology of aspartylglucosaminuria. *Am J Med Genet.* 1984;19(2):359–367. doi: 10.1002/ajmg.1320190218
11. Autio S. Aspartylglucosaminuria (AGU). In: Eriksson AW, Forsius HR, Nevanlinna HR, et al editors. *Population structure and genetic disorders.* New York: Academic Press; 1980. P. 577–582.
12. Bach G, Kohn G, Lasch EE, et al. A new variant of mannosidosis with increased residual enzymatic activity and mild clinical manifestation. *Pediatr Res.* 1978;12:1010–1015. doi: 10.1203/00006450-197810000-00012

13. Bakker HD, de Sonnaville M-LCS, Vreken P, et al. Human alpha-N-acetyl-galactosaminidase (alpha-NAGA) deficiency: no association with neuroaxonal dystrophy? *Eur J Hum Genet*. 2001;9:91–96. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200598
14. Bedilu R, Nummy KA, Cooper A, et al. Variable clinical presentation of lysosomal beta-mannosidosis in patients with null mutations. *Mol Genet Metab*. 2002;77(4):282–290. doi: 10.1016/s1096-7192(02)00172-5
15. Berg T, Riise HMF, Hansen GM, et al. Spectrum of mutations in alpha-mannosidosis. *Am J Hum Genet*. 1999;64(1):77–88. doi: 10.1086/302183
16. Berg T, Tollersrud OK, Walkley SU, et al. Purification of feline lysosomal alpha-mannosidase, determination of its cDNA sequence and identification of a mutation causing alpha-mannosidosis in Persian cats. *Biochem J*. 1997;328(3):863–870. doi: 10.1042/bj3280863
17. Blanz J, Stroobants S, Lullmann-Rauch R, et al. Reversal of peripheral and central neural storage and ataxia after recombinant enzyme replacement therapy in alpha-mannosidosis mice. *Hum Mol Genet*. 2008;17(22):3437–3445. doi: 10.1093/hmg/ddn237
18. Bolfa P, Wang P, Nair R, et al. Hereditary β -mannosidosis in a dog: Clinicopathological and molecular genetic characterization. *Mol Genet Metab*. 2019;128(1–2):137–143. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.08.002
19. Borgwardt L, Guffon N, Amraoui Y, et al. Efficacy and safety of Vel-manase alfa in the treatment of patients with alpha-mannosidosis: results from the core and extension phase analysis of a phase III multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(6):1215–1223. doi: 10.1007/s10545-018-0185-0
20. Carlsen RB, Pierce JG. Purification and properties of an alpha-L-fucosidase from rat epididymis. *J Biol Chem*. 1972;247(1):23–32. doi: 10.1016/S0021-9258(19)45753-0
21. Carritt B, King J, Welsh HM. Gene order and localization of enzyme loci on the short arm of chromosome 1. *Ann Hum Genet*. 1982;46(4):329–335. doi: 10.1111/j.1469-1809.1982.tb01583.x
22. Ceccarini MR, Codini M, Conte C, et al. Alpha-mannosidosis: therapeutic strategies. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1500. doi: 10.3390/ijms19051500
23. Chen X, Snanoudj-Verber S, Pollard L, et al. Pre-clinical gene therapy with AAV9/AGA in aspartylglucosaminuria mice provides evidence for clinical translation. *Mol Ther*. 2021;29(3):989–1000. doi: 10.1016/j.ymthe.2020.11.012
24. Chitayat D, Nakagawa S, Marion RW, et al. Aspartylglucosaminuria in a Puerto Rican family: additional features of a panethnic disorder. *Am J Med Genet*. 1988;31(3):527–532. doi: 10.1002/ajmg.1320310307
25. Corney G, Fisher RAF, Cook PJL, et al. Linkage between alpha-fucosidase and the Rhesus blood group. *Ann Hum Genet*. 1977;40(4):403–405.
26. Coucke P, Mangelschots K, Speleman F, et al. Assignment of the fucosidase pseudogene FUCA1P to chromosome region 2q31–q32. *Cytogenet Cell Genet*. 1991;57(2–3):120–122. doi: 10.1159/000133129
27. Darby JK, Willems PG, Nakashima P, et al. Restriction analysis of the structural alpha-L-fucosidase gene and its linkage to fucosidosis. *Am J Hum Genet*. 1988;43(5):749–755.
28. de Groot PG, Westerveld A, Meera Khan P, Tager JM. Localization of a gene for human alpha-galactosidase B (= N-acetyl-alpha-D-galactosaminidase) on chromosome 22. *Hum Genet*. 1978;44:305–312. doi: 10.1007/BF00394295
29. de Jong J, van den Berg C, Wijburg H, et al. Alpha-N-acetyl-galactosaminidase deficiency with mild clinical manifestations and difficult biochemical diagnosis. *J Pediatr*. 1994;125(3):385–391. doi: 10.1016/S0022-3476(05)83281-0
30. Desnick RJ, Schindler D. Alpha-N-acetylgalactosaminidase deficiency: Schindler disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Vol. III. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
31. Dunder U, Valtonen P, Kelo E, Mononen I. Early initiation of enzyme replacement therapy improves metabolic correction in the brain tissue of aspartylglucosaminuria mice. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(5):611–617. doi: 10.1007/s10545-010-9158-7
32. Fisher KJ, Aronson NN. Characterization of the mutation responsible for aspartylglucosaminuria in three Finnish patients: amino acid substitution cys163-to-ser abolishes the activity of lysosomal glycosylasparaginase and its conversion into subunits. *J Biol Chem*. 1991;266(18):12105–12113. doi: 10.1016/S0021-9258(18)99071-X
33. Fisher KJ, Tollersrud OK, Aronson NN. Cloning and sequence analysis of a cDNA for human glycosylasparaginase: a single gene encodes the subunits of this lysosomal amidase. *FEBS Lett*. 1990;269(2):440–444. doi: 10.1016/0014-5793(90)81211-6
34. Fowler ML, Nakai H, Byers MG, et al. Chromosome 1 localization of the human alpha-L-fucosidase structural gene with a homologous site on chromosome 2. *Cytogenet Cell Genet*. 1986;43(1–2):103–108. doi: 10.1159/000132304
35. Geurts van Kessel AHM, Westerveld A, de Groot PG, et al. Regional localization of the genes coding for human ACO2, ARSA, and NAGA on chromosome 22. *Cytogenet Cell Genet*. 1980;28(3):169–172. doi: 10.1159/000131527
36. Goodspeed K, Chen X, Tchan M. Aspartylglucosaminuria. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaz GM, et al editors. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. P. 1993–2024.
37. Goodspeed K, Feng C, Laine M, Lund TC. Aspartylglucosaminuria: Clinical presentation and potential therapies. *J Child Neurol*. 2021;36(5):403–414. doi: 10.1177/0883073820980904
38. Gordon BA, Rupa CA, Rip JW, et al. Aspartylglucosaminuria in a Canadian family. *Clin Invest Med*. 1998;21(3):114–123.
39. Gowda VK, Nagarajan B, Suryanarayana SG, Srinivasan VM. Familial global developmental delay secondary to β -mannosidosis. *J Pediatr Neurosci*. 2021;16(2):149–152. doi: 10.4103/jpn.JPN_65_20
40. Gron K, Aula P, Peltonen L. Linkage of aspartylglucosaminuria (AGU) to marker loci on the long arm of chromosome 4. *Hum Genet*. 1990;85:233–236. doi: 10.1007/BF00193202
41. Guffon N, Tytki-Szymanska A, Borgwardt L, et al. Recognition of alpha-mannosidosis in paediatric and adult patients: presentation of a diagnostic algorithm from an international working group. *Mol Genet Metab*. 2019;126(4):470–474. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.01.024
42. Hocking JD, Jolly RD, Batt RD. Deficiency of alpha-mannosidase in Angus cattle: an inherited lysosomal storage disease. *Biochem J*. 1972;128(1):69–78. doi: 10.1042/bj1280069
43. Ikonen E, Baumann M, Gron K, et al. Aspartylglucosaminuria: cDNA encoding human aspartylglucosaminidase and the missense mutation causing the disease. *EMBO J*. 1991;10:51–58. doi: 10.1002/j.1460-2075.1991.tb07920.x
44. Ikonen E, Peltonen L. Mutations causing aspartylglucosaminuria (AGU): a lysosomal accumulation disease. *Hum Mutat*. 1992;1(5):361–365. doi: 10.1002/humu.1380010503
45. Intra J, Perotti M-E, Pavesi G, Horner D. Comparative and phylogenetic analysis of alpha-L-fucosidase genes. *Gene*. 2007;392(1–2):34–46. doi: 10.1016/j.gene.2006.11.002
46. Isoniemi A, Hietala M, Aula P, et al. Identification of a novel mutation causing aspartylglucosaminuria reveals a mutation hotspot region in the aspartylglucosaminidase gene. *Hum Mutat*. 1995;5(4):318–326. doi: 10.1002/humu.1380050408
47. Johnson K, Dawson G. Molecular defect in processing alpha-fucosidase in fucosidosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 1985;133(1):90–97. doi: 10.1016/0006-291X(85)91845-5
48. Jolly RD, Dittmer KE, Garrick DJ, et al. β -mannosidosis in German shepherd dogs. *Vet Pathol*. 2019;56(5):743–748. doi: 10.1177/0300985819839239

49. Jones MZ, Dawson G. Caprine beta-mannosidosis: inherited deficiency of beta-D-mannosidase. *J Biol Chem*. 1981;256(10):5185–5188. doi: 10.1016/S0021-9258(19)69384-1
50. Kaartinen V, Mononen I, Voncken JW, et al. A mouse model for the human lysosomal disease aspartylglucosaminuria. *Nat Med*. 1996;2:1375–1378. doi: 10.1038/nm1296-1375
51. Kaneda Y, Hayes H, Uchida T, et al. Regional assignment of five genes on human chromosome 19. *Chromosoma*. 1987;95:8–12. doi: 10.1007/BF00293835
52. Kanzaki T, Yokota M, Mizuno N, et al. Novel lysosomal glycoaminic acid storage disease with angiokeratoma corporis diffusum. *Lancet*. 1989;333(8643):875–876. doi: 10.1016/S0140-6736(89)92867-5
53. Keulemans JLM, Reuser AJJ, Kroos MA, et al. Human alpha-N-acetyl-galactosaminidase (alpha-NAGA) deficiency: new mutations and the paradox between genotype and phenotype. *J Med Genet*. 1996;33(6):458–464. doi: 10.1136/jmg.33.6.458
54. Kleijer WJ, Hu P, Thoomes R, et al. Beta-mannosidase deficiency: heterogeneous manifestation in the first female patient and her brother. *J Inher Metab Dis*. 1990;13(6):867–872. doi: 10.1007/BF01800211
55. Kretz KA, Cripe D, Carson JS, et al. Structure and sequence of the human alpha-L-fucosidase gene and pseudogene. *Genomics*. 1992;12(2):276–280. doi: 10.1016/0888-7543(92)90374-2
56. Leipprandt JR, Kraemer SA, Haithcock BE, et al. Caprine beta-mannosidase: sequencing and characterization of the cDNA and identification of the molecular defect of caprine beta-mannosidosis. *Genomics*. 1996;37(1):51–56. doi: 10.1006/geno.1996.0519
57. Liao Y-F, Lal A, Moremen KW. Cloning, expression, purification, and characterization of the human broad specificity lysosomal acid alpha-mannosidase. *J Biol Chem*. 1996;271(45):28348–28358. doi: 10.1074/jbc.271.45.28348
58. Lund AM, Borgwardt L, Cattaneo F, et al. Comprehensive long-term efficacy and safety of recombinant human alpha-mannosidase (velmanase alfa) treatment in patients with alpha-mannosidosis. *J Inher Metab Dis*. 2018;41(6):1225–1233. doi: 10.1007/s10545-018-0175-2
59. Lund TC, Miller WP, Eisengart JB, et al. Biochemical and clinical response after umbilical cord blood transplant in a boy with early childhood-onset beta-mannosidosis. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(7):e00712. doi: 10.1002/mggg.3712
60. Malachowski JA, Jones MZ. Beta-mannosidosis: lesions of the distal peripheral nervous system. *Acta Neuropath*. 1983;61:95–100. doi: 10.1007/BF00697387
61. Mononen I, Fisher KJ, Kaartinen V, Aronson NN. Aspartylglucosaminuria: protein chemistry and molecular biology of the most common lysosomal storage disorder of glycoprotein degradation. *FASEB J*. 1993;7(13):1247–1256. doi: 10.1096/fasebj.7.13.8405810
62. Mononen I, Heisterkamp N, Kaartinen V, et al. Aspartylglucosaminuria in the Finnish population: identification of two point mutations in the heavy chain of glycoasparaginase. *PNAS*. 1991;88(7):2941–2945. doi: 10.1073/pnas.88.7.2941
63. Mononen I, Ylikangas P, Mononen T, Savolainen K. Neonatal detection of aspartylglucosaminuria. *Lancet*. 1994;343(8908):1297–1298. doi: 10.1016/S0140-6736(94)92187-3
64. Mynarek M, Tolar J, Albert MH, et al. Allogeneic hematopoietic SCT for alpha-mannosidosis: an analysis of 17 patients. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(3):352–359. doi: 10.1038/bmt.2011.99
65. Naumchik BM, Gupta A, Flanagan-Steet H, et al. The role of hematopoietic cell transplant in the glycoprotein diseases. *Cells*. 2020;9(6):1411. doi: 10.3390/cells9061411
66. Nebes VL, Schmidt MC. Human lysosomal alpha-mannosidase: isolation and nucleotide sequence of the full-length cDNA. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994;200(1):239–245. doi: 10.1006/bbrc.1994.1440
67. Nilssen O, Berg T, Riise HMF, et al. Alpha-mannosidosis: functional cloning of the lysosomal alpha-mannosidase cDNA and identification of a mutation in two affected siblings. *Hum Mol Genet*. 1997;6(5):717–726. doi: 10.1093/hmg/6.5.717
68. Occhiodoro T, Beckmann KR, Morris CP, Hopwood JJ. Human alpha-L-fucosidase: complete coding sequence from cDNA clones. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989;164(1):439–445. doi: 10.1016/0006-291X(89)91739-7
69. Ockerman PA, Autio S, Norder NE. Diagnosis of mannosidosis. *Lancet*. 1973;301(7796):207–208. doi: 10.1016/S0140-6736(73)90045-7
70. Oinonen C, Tikkanen R, Rouvinen J, Peltonen L. Three-dimensional structure of human lysosomal aspartylglucosaminidase. *Nat Struct Biol*. 1995;2:1102–1108. doi: 10.1038/nsb1295-1102
71. Palo J, Mattsson K. Eleven new cases of aspartylglucosaminuria. *J Ment Defic Res*. 1970;14(2):168–173. doi: 10.1111/j.1365-2788.1970.tb01111.x
72. Peltola M, Kyttälä A, Heinonen O, et al. Adenovirus-mediated gene transfer results in decreased lysosomal storage in brain and total correction in liver of aspartylglucosaminuria (AGU) mouse. *Gene Ther*. 1998;5(10):1314–1321. doi: 10.1038/sj.gt.3300740
73. Phillips D, Hennermann JB, Tytki-Szymanska A, et al. Use of the Bruininks-Oseretsky test of motor proficiency (BOT-2) to Assess efficacy of velmanase alfa as enzyme therapy for alpha-mannosidosis. *Mol Genet Metab Rep*. 2020;23:100586. doi: 10.1016/j.jymgmr.2020.100586
74. Riise HMF, Berg T, Nilssen O, et al. Genomic structure of the human lysosomal alpha-mannosidase gene (MANB). *Genomics*. 1997;42(2):200–207. doi: 10.1006/geno.1997.4668
75. Riise Stensland HMF, Persichetti E, Sorriso C, et al. Identification of two novel beta-mannosidosis-associated sequence variants: biochemical analysis of beta-mannosidase (MANBA) missense mutations. *Mol Genet Metab*. 2008;94(4):476–480. doi: 10.1016/j.jymgme.2008.04.010
76. Rísquez-Cuadro R, Matsumoto R, Ortega-Caballero F, et al. Pharmacological chaperones for the treatment of α -mannosidosis. *J Med Chem*. 2019;62(12):5832–5843. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b00153
77. Roces DP, Lullmann-Rauch R, Peng J, et al. Efficacy of enzyme replacement therapy in alpha-mannosidosis mice: a preclinical animal study. *Hum Mol Genet*. 2004;13(18):1979–1988. doi: 10.1093/hmg/ddh220
78. Saarela J, Laine M, Oinonen C, et al. Molecular pathogenesis of a disease: structural consequences of aspartylglucosaminuria mutations. *Hum Mol Genet*. 2001;10(9):983–995. doi: 10.1093/hmg/10.9.983
79. Safka BD, Varga L, Uhrova Meszarosova A, et al. Variant c.2158-2A>G in MANBA is an important and frequent cause of hereditary hearing loss and beta-mannosidosis among the Czech and Slovak Roma population — evidence for a new ethnic-specific variant. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):222. doi: 10.1186/s13023-020-01508-3
80. Sangiorgi S, Mochi M, Beretta M, et al. Genetic and demographic characterization of a population with high incidence of fucosidosis. *Hum Hered*. 1982;32(2):100–105. doi: 10.1159/000153267
81. Santoro L, Zampini L, Padella L, et al. Early biochemical effects of velmanase alfa in a 7-month-old infant with alpha-mannosidosis. *JIMD Rep*. 2020;55(1):15–21. doi: 10.1002/jmd2.12144
82. Sedel F, Friderici K, Nummy K, et al. Atypical Gilles de la Tourette syndrome with beta-mannosidase deficiency. *Arch Neurol*. 2006;63(1):129–131. doi: 10.1001/archneur.63.1.129
83. Seo H-C, Wilems PJ, O'Brien JS. Six additional mutations in fucosidosis: three nonsense mutations and three frameshift mutations. *Hum Mol Genet*. 1993;2(8):1205–1208. doi: 10.1093/hmg/2.8.1205

84. Taylor RM, Farrow BRH, Stewart GJ, Healy PJ. Enzyme replacement in nervous tissue after allogeneic bone-marrow transplantation for fucosidosis in dogs. *Lancet*. 1986;328(8510):772–774. doi: 10.1016/S0140-6736(86)90299-0
85. Tollersrud OK, Aronson NN. Purification and characterization of rat liver glycosylasparaginase. *Biochem J*. 1989;260(1):101–108. doi: 10.1042/bj2600101
86. Tollersrud OK, Nilssen O, Tranebjaerg L, Borud O. Aspartylglucosaminuria in Northern Norway: a molecular and genealogical study. *J Med Genet*. 1994;31(5):360–363. doi: 10.1136/jmg.31.5.360
87. van Diggelen OP, Schindler D, Willemsen R, et al. Alpha-N-acetylgalactosaminidase deficiency, a new lysosomal storage disorder. *J Inher Metab Dis*. 1988;11(4):349–357. doi: 10.1007/BF01800424
88. Walkley SU, Thrall MA, Dobrenis K, et al. Bone marrow transplantation corrects the enzyme defect in neurons of the central nervous system in a lysosomal storage disease. *PNAS*. 1994;91(8):2970–2974. doi: 10.1073/pnas.91.8.2970
89. Wang AM, Desnick RJ. Structural organization and complete sequence of the human alpha-N-acetylgalactosaminidase gene: homology with the alpha-galactosidase A gene provides evidence for evolution from a common ancestral gene. *Genomics*. 1991;10(1):133–142. doi: 10.1016/0888-7543(91)90493-X
90. Wang AM, Kanzaki T, Desnick RJ. The molecular lesion in the alpha-N-acetylgalactosaminidase gene that causes angiokeratoma corporis diffusum with glycopeptiduria. *J Clin Invest*. 1994;94(2):839–845. doi: 10.1172/JCI117404
91. Wang AM, Schindler D, Desnick RJ. Schindler disease: the molecular lesion in the alpha-N-acetylgalactosaminidase gene that causes an infantile neuroaxonal dystrophy. *J Clin Invest*. 1990;86(5):1752–1756. doi: 10.1172/JCI114901
92. Wang AM, Stewart CL, Desnick RJ. Schindler disease: generation of a murine model by targeted disruption of the alpha-N-acetylgalactosaminidase gene. *Pediatr Res*. 1994;35:115A only.
93. Willems PG, Darby JK, DiCioccio RA. Identification of a mutation in structural alpha-L-fucosidase gene in fucosidosis. *Am J Hum Genet*. 1988;43:756–763.
94. Willems PG, Gatti R, Darby JK, et al. Fucosidosis revisited: a review of 77 patients. *Am J Med Genet*. 1991;38(1):111–131. doi: 10.1002/ajmg.1320380125
95. Willems PJ, Seo H-C, Coucke P, et al. Spectrum of mutations in fucosidosis. *Eur J Hum Genet*. 1999;7:60–67. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200272
96. Williamson M, Cragg H, Grant J, et al. A 5-prime splice site mutation in fucosidosis. *J Med Genet*. 1993;30:218–223. doi: 10.1136/jmg.30.3.218
97. Yang M, Allen H, DiCioccio RA. A mutation generating a stop codon in the alpha-L-fucosidase gene of a fucosidosis patients. *Biochem Biophys Res Commun*. 1992;189(2):1063–1068. doi: 10.1016/0006-291X(92)92312-L
98. Yoon SY, Hunter JE, Chawla S, et al. Global CNS correction in a large brain model of human alpha-mannosidosis by intravascular gene therapy. *Brain*. 2020;143(7):2058–2072. doi: 10.1093/brain/awaa161
99. Yoshida K, Ikeda S-i, Yanagisawa N, et al. Two Japanese cases with aspartylglucosaminuria: clinical and morphological features. *Clin Genet*. 1991;40(4):318–325. doi: 10.1111/j.1399-0004.1991.tb03102.x
100. Zhu M, Lovell KL, Patterson JS, et al. Beta-mannosidosis mice: a model for the human lysosomal storage disease. *Hum Mol Genet*. 2006;15(3):493–500. doi: 10.1093/hmg/ddi465
101. Zlotogora J, Ben-Neriah Z, Abu-Libdeh BY, Zeigler M. Aspartylglucosaminuria among Palestinian Arabs. *J Inher Metab Dis*. 1997;20(6):799–802. doi: 10.1023/A:1005371802085

ОБ АВТОРАХ

***Виктория Николаевна Горбунова**, д-р биол. наук, профессор кафедры медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; e-mail: vngor@mail.ru

Наталья Валерьевна Бучинская, канд. мед. наук, врач-педиатр, врач-генетик консультативного отделения, СПб ГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия; ассистент кафедры госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-2335-3023; eLibrary SPIN: 4820-4246; e-mail: nbuchinskaia@gmail.com

Анастасия Олеговна Вечкасова, врач-генетик консультативного отделения, СПб ГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0004-8775-9630; eLibrary SPIN: 2642-3514; e-mail: vechkasova.nastia@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Victoria N. Gorbunova**, PhD, Dr. Sci. (Biology), Professor, Department of Medical Genetics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; e-mail: vngor@mail.ru

Natalia V. Buchinskaia, MD, PhD, pediatrician, geneticist, Consulting Department, Medical Diagnostic Center (Genetic medical center), Saint Petersburg, Russia; Assistant, Department of Hospital Pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-2335-3023; eLibrary SPIN: 4820-4246; e-mail: nbuchinskaia@gmail.com

Anastasia O. Vechkasova, geneticist, Consulting Department, Saint Petersburg State Medical Diagnostic Center (Genetic medical center), Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0004-8775-9630; eLibrary SPIN: 2642-3514; e-mail: vechkasova.nastia@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author