



ЛИЗОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ. МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ III ТИПА, СИНДРОМ САНФИЛИППО

© В.Н. Горбунова¹, Н.В. Бучинская²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

² Диагностический центр (медико-генетический), Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Горбунова В.Н., Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления. Мукополисахаридоз III типа, синдром Санфилиппо // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 4. – С. 69–81. <https://doi.org/10.17816/PED12469-81>

Поступила: 15.06.2021

Одобрена: 19.07.2021

Принята к печати: 27.08.2021

Обзор посвящен клинической, биохимической и молекулярно-генетической характеристике аутосомно-рецессивного мукополисахаридоза III типа, или синдрома Санфилиппо. Это генетически гетерогенная группа редких, но сходных по характеру течения заболеваний, обусловленных дефицитом одного из четырех лизосомных ферментов, участвующих в деградации гепарансульфата. Все типы мукополисахаридоза III типа характеризуются тяжелой дегенерацией центральной нервной системы в сочетании с мягкими соматическими проявлениями, что объясняется накоплением высоких концентраций гепарансульфата в лизосомах различных клеток, в том числе и центральной нервной системы. Первичный биохимический дефект при самом распространенном типе мукополисахаридоза IIIA, встречающийся с частотой $1 : 10^5$ и составляющий около 60 % всех случаев заболевания, – это недостаточность гепаран-N-сульфатазы, или сульфамидазы. Мукополисахаридоз типа IIIB встречается в 2 раза реже и составляет около 30 % всех случаев синдрома Санфилиппо. Он обусловлен присутствием инактивирующих мутаций в гене лизосомной α -N-ацетилглюкозаминидазы. Мукополисахаридоз IIIC и IIID составляют 4 и 6 % и встречаются с частотой 0,7 и 1,0 : 10^6 соответственно. Причиной мукополисахаридоза IIIC являются инактивирующие мутации в гене мембраносвязанной лизосомной ацетил-КоА:α-глюкозаминид-N-ацетилтрансферазы, или N-ацетилтрансферазы. В основе мукополисахаридозы IIID лежит недостаточность лизосомной N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазы. Обсуждается роль экспериментальных моделей в изучении биохимических основ патогенеза синдрома Санфилиппо и разработке различных терапевтических подходов. Рассматривается возможность неонатального скрининга, ранней диагностики, профилактики и патогенетической терапии этих тяжелых лизосомных болезней. В качестве примера представлен клинический случай диагностики и лечения ребенка с мукополисахаридозом типа IIIB.

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

LYSOSOMAL STORAGE DISEASES. MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE III, SANFILIPPO SYNDROME

© Victoria N. Gorbunova¹, Natalia V. Buchinskaia²

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

² St. Petersburg State Medical Diagnostic Center (Genetic Medical Center), Saint Petersburg, Russia

For citation: Gorbunova VN, Buchinskaia NV. Lysosomal storage diseases. Mucopolysaccharidosis type III, Sanfilippo syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(4):69-81. <https://doi.org/10.17816/PED12469-81>

Received: 15.06.2021

Revised: 19.07.2021

Accepted: 27.08.2021

The review describes the clinical, biochemical and molecular genetic characteristics of autosomal recessive mucopolysaccharidosis type III, or Sanfilippo syndrome. This is a genetically heterogeneous group of rare, but similar in nature, diseases caused by a deficiency of one of the four lysosomal enzymes involved in the degradation of heparan sulfate. All types of mucopolysaccharidosis III are characterized by severe degeneration of the central nervous system in combination with mild somatic manifestations, which is explained by the accumulation of high concentrations of heparan sulfate in the lysosomes of various cells, including the central nervous system. The primary biochemical defect in the most common type of mucopolysaccharidosis IIIA, occurring with a frequency of $1 : 10^5$ and presented in 60% of all cases of the disease, is heparan-N-sulfatase, or sulfamidase deficiency. Mucopolysaccharidosis IIIB type

occurs twice less often and accounts for about 30% of all cases of Sanfilippo syndrome. It is caused by the presence of inactivating mutations in the lysosomal α -N-acetylglucosaminidase gene. Mucopolysaccharidosis IIIC and IIID are 4% and 6%, and occur at frequencies of 0.7 and 1.0 : 10⁶. Mucopolysaccharidosis IIIC is caused by inactivating mutations in the gene of membrane-bound lysosomal acetyl-CoA: α -glucosaminid-N-acetyltransferase, or N-acetyltransferase. Mucopolysaccharidosis IIID is based on the deficiency of lysosomal N-acetylglucosamine-6-sulfatase. The role of experimental models in the study of the biochemical basis of the pathogenesis of Sanfilippo syndrome and the development of various therapeutic approaches are discussed. The possibility of neonatal screening, early diagnosis, prevention and pathogenetic therapy of these severe lysosomal diseases are considered. As an example, a clinical case of diagnosis and treatment of a child with type IIIB mucopolysaccharidosis is presented.

Keywords: review; lysosomal storage disorders; mucopolysaccharidosis type III; pathogenesis; diagnostics; therapy.

В предыдущих номерах журнала была представлена общая классификация лизосомных болезней накопления [2] и более подробная характеристика мукополисахаридозов (МПС) I и II типов [4]. В настоящей статье мы продолжим описание МПС и представим характеристику МПС III типа, или синдрома Санфилиппо. Это генетически гетерогенная группа МПС, состоящая из четырех ауто-сомно-рецессивных заболеваний IIIA, IIIB, IIIC и IIID типов. Все они обусловлены дефицитом разных лизосомных ферментов, участвующих в деградации гепарансульфата. Первичным биохимическим дефектом при типе МПС IIIA является недостаточность гепаран-N-сульфатазы, или сульфамидазы [1, 3, 14]. МПС IIIB типа обусловлен присутствием инактивирующих мутаций в гене лизосомной α -N-ацетилглюкозаминидазы [53, 54]. Причиной МПС IIIC типа являются инактивирующие мутации в гене мембранно-связанной лизосомной ацетил-КоА: α -глюкозаминид-N-ацетилтрансферазы, или N-ацетилтрансферазы [21]. В основе МПС IIID лежит недостаточность лизосомной N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазы [24].

МПС IIIA встречается с частотой 1 : 100 000 и составляет около 60 % всех случаев заболевания. Второй по частоте (1 : 200 000) — МПС IIIB. Он составляет около 30 % всех случаев синдрома Санфилиппо. МПС IIIC и IIID составляют 4 и 6 % соответственно и встречаются с частотой 0,7 и 1,0 : 10⁶ [6].

Клиника и эпидемиология

Болезнь характеризуется тяжелой дегенерацией центральной нервной системы в сочетании с мягкими соматическими проявлениями. При рождении дети не имеют аномалий, и в отличие от других форм МПС, грыжи у них редко присутствуют. Уже на втором году жизни может наблюдаться небольшая задержка психического развития, которой редко придают диагностическое значение. Обычно болезнь дебютирует в возрасте 2–6 лет изменением поведения в виде гиперактивности, агрессивности,

выраженной задержки психического и речевого развития, нарушением сна в сочетании с относительно мягкими соматическими особенностями — широкими густыми бровями (возможен синофриз), жесткими волосами, гирсутизмом, умеренной гепатоспленомегалией, минимальными изменениями клапанов сердца и частыми инфекциями ЛОР-органов [7]. Наиболее ярко особенности фенотипа проявляются у светловолосых детей, имеющих, как правило, густые, темные брови. При развернутой клинической картине синдром Санфилиппо проявляется прогрессирующей деменцией, гиперактивностью с чертами агрессивного поведения, тяжелыми нарушениями сна (ночной сон менее 2 ч), прогрессирующей нейросенсорной тугоухостью, мягкими скелетными аномалиями, характеризующимися рентгенографически двояковыпуклой формой позвонков, толстым сводом черепа, гидроцефалией, сопровождающейся вентрикуломегалией, а также возможным развитием некроза головки бедренной кости. На компьютерной томографии отмечают признаки атрофии коры головного мозга. У больных редко развивается самостоятельная речь, а иногда она полностью отсутствует. По мере развития заболевания умственная отсталость прогрессирует, больные утрачивают приобретенные ранее навыки, у большинства из них появляются судороги. К 6–10 годам развивается тяжелая деградация с потерей социальных навыков и возможности самообслуживания. На терминальной стадии болезни наблюдаются снижение двигательной активности вплоть до полной обездвиженности, кахексия, отсутствие реакции на окружающее. Летальный исход наступает во второй или третьей декаде жизни от прогрессирующей энцефалопатии [5, 6, 11].

В литературе можно найти описание взрослых пациентов с мягкими формами МПС III с легкими когнитивными нарушениями и даже с нормальным интеллектом. Так, из трех экспертных центров по лизосомным болезням накопления были отображены 12 пациентов с МПС III (11 — с МПС IIIA

и 1 — с МПС ШВ), у которых средний возраст постановки диагноза составил 43 года [35]. В этой группе больных основными проявлениями в дебюте заболевания были в двух случаях дистрофия сетчатки, по одному — кардиомиопатия и снижение интеллекта, часть пациентов были выявлены по результатам семейного скрининга. В 9 из 12 случаев не было диагностировано нарушение когнитивных функций, в среднем, к возрасту 47 лет (от 19 до 74 лет).

При всех типах МПС Ш наблюдается накопление высоких концентраций гепарансульфата в лизосомах практически всех клеток организма. Этим объясняется одновременное вовлечение в патологический процесс многих систем, органов и тканей больного, а также сходный характер течения различных генетических вариантов синдрома Санфилиппо. Характерным диагностическим признаком всех типов МПС Ш является повышенная экскреция с мочой гепарансульфата и других гликозаминогликанов (ГАГ). При этом часто отмечаются случаи ложноотрицательных результатов при определении ГАГ в моче, что требует повторного анализа экскреции ГАГ и проведения ферментной диагностики при соответствующей клинической картине [15]. Ранняя диагностика МПС Ш основана на исследовании сочетания клинических и биохимических проявлений заболевания [21]. Однако наиболее объективный дифференциальный диагноз различных типов синдрома Санфилиппо возможен только с привлечением данных биохимического и молекулярно-генетического анализа.

Наибольшая частота синдрома Санфилиппо зарегистрирована в Германии и Нидерландах — 1 : 20 000 и 1 : 24 000 соответственно [11, 39, 46]. Из 73 изученных в Нидерландах больных МПС Ш около половины имели форму ША, 30 % — ШВ и 19 % — ШС. В Австралии частота заболевания составляет 1 : 56 000–58 000 новорожденных [49]. В других популяциях частота синдрома Санфилиппо не превышает 1 : 300 000 новорожденных [32].

Синдром Санфилиппо А является самым тяжелым и наиболее распространенным типом МПС Ш [6]. Для него характерно более раннее начало заболевания с быстрым прогрессированием симптомов и меньшей продолжительностью жизни. Тип В клинически считается наиболее полиморфным из всех МПС Ш. Синдром Санфилиппо С по тяжести течения занимает промежуточное положение между МПС ША и ШВ. Эта более редкий тип заболевания. Частота МПС ШС в Австралии, Нидерландах и Португалии оценивается как 0,07, 0,12 и 0,21 на 100 000 новорожденных соответственно [22]. Синдром Санфилиппо D является самым редким типом МПС Ш.

Биохимические основы патогенеза МПС Ш

Сульфамидаза, дефектная при МПС ША, — это первый фермент, участвующий в деградации гепарансульфата. Его функцией является отщепление сульфата от аминогруппы терминального остатка глюкозамина в молекуле гепарансульфата [29]. В результате образуются α -глюкозаминидные остатки, отделение которых осуществляется в два этапа. Сначала происходит их N-ацетилирование в присутствии ацетил-КоА: α -глюкозаминид-N-ацетилтрансферазы, дефицитной при МПС ШС. Затем эти остатки гидролизуются под действием α -N-ацетилглюкозаминидазы, отсутствующей у больных МПС ШВ. При типе заболевания ШД дефектной оказывается N-ацетилглюкозамин-6-сульфатаза, участвующая в высвобождении сульфата из N-ацетилглюкозамин-6-сульфатных связей в гепарансульфат-производных олигосахарах. Зрелая сульфамидаза состоит из 482 аминокислот и содержит 5 потенциальных сайтов N-гликозилирования.

Альфа-N-ацетилглюкозаминидаза, дефектная при МПС ШВ, катализирует отщепление терминального N-ацетилглюкозамина в молекуле гепарансульфата. Зрелый белок с молекулярной массой около 80 кД состоит из 720 аминокислот [54].

Основная функция дефектной при МПС ШС ацетил-КоА: α -глюкозаминид-N-ацетилтрансферазы, которая называется также N-ацетилтрансферазой, состоит в ацетилировании аминогруппы терминального остатка глюкозамина в молекуле гепарансульфата после десульфатирования сульфамидазой и перед его гидролизом альфа-N-ацетилглюкозаминидазой. Это единственный лизосомный фермент, не выполняющий функции гидролазы. Реакция может быть разделена на две части: ацетилирование фермента и перенос ацетильной группы на глюкозамин. В этой реакции ацетил-коэнзим А (ацетил-КоА) является донором ацетильной группы, однако мало вероятно, что этот кофактор может устойчиво существовать в кислой и гидролитической среде лизосом. N-ацетилтрансфераза обеспечивает возможность использования клетками при деградации гепарансульфата цитоплазматического кофактора без переноса интактной молекулы через лизосомную мембрану. При этом субстрат и кофактор разделены лизосомной мембраной. Мембранно-ассоциированные белки трудно получать в чистом виде. Предполагается, что N-ацетилтрансфераза — это димер, состоящий из двух субъединиц с молекулярной массой 120 кД, содержащих аспарагин-связанные олигосахариды [21]. При этом только одна из этих субъединиц обладает каталитическими свойствами. N-ацетилтрансфераза

не имеет структурного сходства с какими-либо другими известными прокариотическими или эукариотическими ацетилтрансферазами. Предполагается, что фермент принадлежит к новому структурному классу белков, которые способны транспортировать активированные ацетильные остатки через клеточную мембрану. Это трансмембранный белок с предположительной молекулярной массой 73 кД, состоящий из 656 аминокислот, включая N-терминальный сигнальный пептид. Белок содержит 4 сайта N-гликозилирования и 11 трансмембранных доменов. В соответствии с топологическим моделированием N-терминальный участок этого белка находится внутри лизосомы, а C-терминальный — в цитоплазме.

Лизосомная N-ацетилглюкозамин-6-сульфатаза, недостаточность которой лежит в основе МПС IIIД, катализирует отщепление сульфата от 6-го углеродного атома терминального остатка глюкозамина в молекуле гепарансульфата [30]. Хотя N-ацетилглюкозамин-6-сульфат входит в состав не только гепарансульфата, но и кератансульфата, при данном заболевании нарушена деградация только гепарансульфата, так как β -гексозаминидаза А обходит блок в деградации кератансульфата. Выделение и очистка N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазы из печени человека позволили определить структуру фермента и его каталитические свойства [24]. Идентифицированы 4 изоформы фермента, предположительно различающиеся по характеру процессинга большой субъединицы. N-ацетилглюкозамин-6-сульфатаза с молекулярной массой 72 кД имеет гомологию со стероидными сульфатазами [40]. Фермент содержит несколько сайтов N-гликозилирования и гидрофильный район, богатый основными аминокислотами, в котором может быть локализован внутренний сайт протеолитического расщепления. При процессинге первичный белковый продукт гена расщепляется на две субъединицы — N-терминальную с молекулярной массой 32 кД и C-терминальную — 48 кД.

Картирование и идентификация генов *SGSH*, *NAGLU*, *HGSNAT* и *GNS*

Полноразмерная кДНК гена сульфамидазы (*SGSH*) была изолирована из тканеспецифической библиотеки генов почек человека с помощью синтезированных олигонуклеотидных зондов [43]. Методом флуоресцентной гибридизации *in situ* ген *SGSH* картирован в области 17q25.3. Он состоит из 8 экзонов, распределенных на площади 11 кб геномной ДНК [28]. Ген *SGSH* экспрессируется во всех тканях с образованием трех альтернативно сплайсирующихся транскриптов размерами 3,1; 4,3 и 7,1 кб.

Полноразмерная кДНК гена альфа-N-ацетилглюкозаминидазы (*NAGLU*) была изолирована из различных тканеспецифических библиотек генов человека с помощью синтезированных олигонуклеотидных зондов [48, 54]. Ген *NAGLU* расположен в области 17q21.2. Он состоит из 6 экзонов, распределенных на площади 8,3 кб геномной ДНК.

Полногеномное сканирование, проведенное с использованием равномерно распределенных по всем хромосомам цитогенетических индексных маркеров в 31 семье из 10 разных стран, в которых всего было 44 больных синдромом Санфилиппо С, показало, что ген *HGSNAT* лизосомной ацетил-КоА:α-глюкозаминид-N-ацетилтрансферазы локализован в хромосоме 8 [10]. Методом позиционного клонирования из интервала в 2,6 сМ (сантиморганы), расположенного между двумя ближайшими маркерами, окружающими искомый ген, была выделена кодирующая последовательность, которую авторы назвали *TMEM76* [48]. При проведении протеомных исследований мышечных белков лизосомной мембраны был идентифицирован неизвестный белок, гомологичный белку человека, кодируемому геном *TMEM76* [21]. Была изолирована полноразмерная экспрессирующаяся последовательность *Tmem76*, кодирующая этот неизвестный мышечный белок. При введении мышечной последовательности *Tmem76* в культивируемые фибробласты больных МПС IIIС наблюдали коррекцию присущего клеткам больных энзиматического дефекта. Таким образом было доказано, что *Tmem76* выполняет функции лизосомной ацетил-КоА:α-глюкозаминид-N-ацетилтрансферазы, а гены *TMEM76* и *HGSNAT* идентичны друг другу. Экспрессирующаяся мышечная последовательность *Tmem76* была использована в качестве зонда для скрининга тканеспецифических библиотек генов человека и изоляции полноразмерной кДНК. Ген *HGSNAT* локализован в области 8p11.1 и содержит 18 экзонов [21]. Он повсеместно экспрессируется с образованием двух типов мРНК размерами 4,5 и 2,1 кб и альтернативно сплайсируется с образованием делетированной изоформы белка, не имеющей 64 аминокислот в трансмембранных доменах 3 и 4 за счет альтернативного вырезания из мРНК экзонов 9 и 10 [48]. Эта изоформа белка, по-видимому, каталитически неактивна.

С использованием данных по аминокислотной последовательности N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазы были сконструированы олигонуклеотидные зонды, с помощью которых была изолирована кДНК гена *G6S* (в дальнейшем названного *GNS*) из тканеспецифической библиотеки генов печени человека [40]. Изолированная кДНК была исполь-

зована в качестве зонда для картирования гена *GNS* в области 12q14 методом гибридизации *in situ* [38]. В дальнейшем данные были подтверждены методом соматической гибридизации. Ген *GNS* содержит 14 экзонов.

Мутации в генах *SGSH*, *NAGLU*, *HGSNAT* и *GNS*

У больных МПС IIIA чаще всего обнаруживаются миссенс-мутации в гене *SGSH* [16, 43]. Среди них замена R245H является наиболее частой и была неоднократно идентифицирована в разных популяциях [14]. Ее частота у больных синдромом Санфилиппо А в Австралии составляет 31 %, в США — 19 %, в Нидерландах превышает 50 % [34, 41]. В европейских популяциях наблюдаются различия по спектру и частотам мутаций в гене *SGSH* [49]. Так, частота мутации R245H у немецких больных достигает 35 %, в то время как у польских больных она обнаруживается только в 3 % случаев. Миссенс-мутация R74C, изменяющая эволюционно-консервативную аминокислоту в активном сайте сульфамидазы, составляет 56 % среди всех мутантных аллелей у больных польского происхождения и только 21 % мутантных аллелей у больных из Германии. В Италии частой является замена S66W, которая составляет 33 % среди всех мутантных аллелей гена *SGSH* [18]. Все 6 больных из Сардинии имели эту мутацию, причем у 5 из них она находилась в гомозиготном состоянии, что указывает на ее происхождение от общего предка. Мутации, встречающиеся с высокими частотами в различных популяциях, такие как R245H, Q380R, S66W, 1080delC, ассоциированы с классическим тяжелым фенотипом [45, 46]. В то же время мутация S298P в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии чаще присутствует у больных с более мягким течением МПС IIIA с длительным сохранением психомоторных функций и большей продолжительностью жизни.

У больных МПС IIIB чаще всего обнаруживаются миссенс-мутации в гене *NAGLU*. Частой миссенс-мутацией оказывается замена аргинина на цистеин в 674-м положении фермента [50, 55]. Описаны также мутации с преждевременной терминацией трансляции — нонсенс-типа и небольшие делеции и инсерции, сопровождающиеся сдвигом рамки считывания. Две мутации — R643C, ассоциированная с более мягким клиническим фенотипом, и R297X вместе составляют около 20 % всех мутантных аллелей у датских больных. Каждая из четырех мутаций — R297X, P521L, R565W и R626X — у австралийских больных встречается с частотами около 6 %. Синдром Санфилиппо В —

наиболее частый тип МПС III в Португалии [33]. Это объясняется распространением в этой популяции за счет «эффекта основателя» миссенс-мутации R234C, составляющей около 32 % всех мутантных аллелей в этой популяции. Анализ гаплотипов показал, что эта мутация имеет относительно недавнее происхождение.

Во многих исследованиях отмечается гетерогенный характер мутаций в гене *HGSNAT* и отсутствие корреляции между генотипом и характером течения МПС IIIC [21, 22, 26]. В некоторых популяциях распространены специфические мутации в гене *HGSNAT*. Так, у больных МПС IIIC из Испании и Марокко частыми являются две структурные мутации — 372–2A-G и 234+1G-A [17]. В Дании частота двух миссенс-мутаций — R344C и S518F — составляет 22 и 29 % соответственно [41].

Все мутации, идентифицированные в гене *GNS* у больных с редким синдромом Санфилиппо D, сопровождаются преждевременной терминацией трансляции, причем каждая из этих мутаций была найдена у больных только в гомозиготном состоянии [19, 27]. Это две нонсенс-мутации и три небольшие структурные перестройки, сопровождающиеся сдвигом рамки считывания.

Экспериментальные модели

Недостаточность гепарансульфата сульфатазы, обусловленная гомозиготной делецией трех нуклеотидов в собачьем гене, гомологичном гену *SGSH* человека, описана у двух взрослых собак породы жесткошерстная такса из одного помета [9, 23]. У обеих собак в возрасте 3 лет наблюдалась атаксия задних конечностей, которая постепенно прогрессировала в течение 1–2 лет до генерализованной спиноцеребеллярной атаксии. При этом когнитивные способности собак сохранялись в пределах нормы. Но по результатам обследования центральной нервной системы выявлена умеренная атрофия кортикального слоя и расширение боковых желудочков головного мозга. Положительный мочевого тест на ГАГ, накопление гепарансульфата во многих тканях и снижение активности сульфамидазы в фибробластах и печени больных собак указывают на то, что эти животные являются адекватной моделью МПС IIIA у человека.

Описана генетическая линия мышей со спонтанно возникшей миссенс-мутацией D31N в гене *Sgsh* [12]. Мутантные мыши умирают в возрасте около 10 мес., у них развивается гепатоспленомегалия и растяжение мочевого пузыря. На гистологических препаратах мозга видны крупные лизосомы с накоплениями гепарансульфата. Активность

сульфамидазы в экстрактах мозга, печени и почек снижена. При исследовании поведения мутантных животных отмечается снижение локомоторной активности уже в возрасте 3 нед. [25]. Другие поведенческие аномалии, касающиеся походки, болевой чувствительности, ответа на геотаксис, появляются после 15 нед. жизни. Порядок появления этих аномалий поведения проливает свет на хронологию патологических изменений в мозге больных мышей и скорость дегенерации аксонов.

Показано, что в клетках мозга мутантных мышей нарушены процессы слияния аутофагосом и лизосом, снижена способность деградации агрегированных белков, отмечается накопление убиквитин-положительных включений и увеличение количества нефункциональных митохондрий [44]. Сходные нарушения найдены также в мышечной модели множественной сульфатазной недостаточности. Авторы предполагают, что нарушение аутофагии может быть общим механизмом нейродегенеративных процессов при лизосомных болезнях накопления.

Создание трансгенной линии мышей с инактивированным геном *Naglu* оказало большое влияние на понимание молекулярных механизмов патогенеза МПС IIIВ [31, 35]. (*Naglu*^{-/-})-мутанты плодовиты, рождаются без видимых фенотипических аномалий. Однако продолжительность жизни у них сокращена до 8–12 мес., при этом в их печени и почках наблюдаются массивные накопления гепарансульфата. Наряду с полным отсутствием активности альфа-N-ацетилглюкозаминидазы происходит вторичное снижение активности некоторых других лизосомных ферментов. Многие клетки мутантных животных, такие как макрофаги, эпителиальные клетки и нейроны, вакуолизированы, причем эти изменения прогрессивно нарастают. В вакуолях, наряду с накоплениями ГАГ, присутствуют большие плейоморфные включения, особенно заметные в нейронах мозга. Гиперактивное поведение мутантов проявляется с 4–5-месячного возраста. Таким образом, линия мышей с инактивированным геном *Naglu* является адекватной моделью МПС IIIВ и активно используется для разработки методов терапии этого тяжелейшего заболевания [35].

В отличие от соматических клеток мутантных мышей, в которых накапливается преимущественно гепарансульфат, в нейронах, наряду с гепарансульфатом, аккумулируются неродственные метаболиты, включая субъединицу С митохондриальной аденозинтрифосфатсинтазы — SCMAS, выявляемую методом пептидных отпечатков [42]. Кроме того, в лизосомах микроглиальных клеток накапливается GM3-ганглиозид. В препаратах, ис-

пользованных для криоэлектронной микроскопии и подготовленных далее для стандартной процедуры электронной микроскопии, исчезают SCMAS, но в тех же местах появляются «зебра-тела», известные, но недостаточно изученные включения в головном мозге больных МПС.

Лабораторная диагностика и лечение

В настоящее время для диагностики синдрома Санфилиппо у детей с клиническими проявлениями МПС на первом этапе определяют содержание ГАГ в моче и проводят их качественную оценку. При выявлении аномальной экскреции ГАГ на следующем этапе проводят ферментную диагностику для определения типа МПС III. Подтверждающим тестом служит идентификация мутаций в одном из генов *SGSH*, *NAGLU*, *HGSNAT* или *GNS* [5, 8].

Важным компонентом помощи детям с МПС III является симптоматическая терапия, включающая психолого-педагогическую и медикаментозную коррекцию поведения, реабилитационные методики, физиотерапию и хирургическую помощь [6, 37].

Во многих медицинских центрах применяли различные подходы для патогенетического лечения МПС III, начиная с трансплантации гематопоэтических стволовых клеток и субстратредуцирующей терапии до гораздо более перспективных методов ферментной замещающей и генной терапии с использованием аденоассоциированных или лентивирусных векторов [36, 47, 51]. Некоторые из этих подходов прошли успешные преклинические испытания.

Субстратредуцирующая терапия МПС III основана на использовании препарата сои (Сойфем, или генистеин). Главный эффект препарата — снижение синтеза ГАГ. Генистеин [4',5,7-trihydroxyisoflavone или 5,7-dihydroxy-3(4-hydroxyphenyl)-4H-1-benzopyran-4-one] — это растительный эстроген. Для синтеза гепарансульфата и дерматансульфата необходимы фолликулостимулирующий гормон или эпидермальный фактор роста. Эпидермальный фактор роста запускает каскад реакций, приводящих к синтезу ГАГ, а генистеин выступает в роли ингибитора этого фактора, снижая, таким образом, продукцию ГАГ. Эффективность этого метода была показана в исследовании на культурах клеток фибробластов пациентов с МПС. В качестве группы контроля были использованы фибробласты больных МПС, получавших ферментную заместительную терапию α -L-идуронидазой. Были получены сходные результаты: в обоих случаях происходило снижение уровня ГАГ [38]. Некоторые пациенты отмечают выраженные прибавки массы тела на фоне приема препарата.

Перспективным препаратом для ферментной заместительной терапии МПС IIIA является созданная с использованием методов геной инженерии рекомбинантная сульфамидаза, имеющая такие же кинетические свойства, как и нативный фермент [13]. В культуре клеток рекомбинантная и нативная сульфамидаза функционируют в качестве 115 кД димера, состоящего из мажорной и минорной субъединиц с молекулярной массой 63 и 57 кД соответственно и идентичными N-терминальными остатками. Их эндоцитоз в культуре фибробластов больных МПС IIIA осуществляется с помощью маннозо-6-фосфатного рецептора [52].

Наряду с этим разрабатываются экспериментальные методы терапии, основанные на стратегии мРНК и геного редактирования. Очевидно, что эффективность лечения МПС III с использованием любых стратегий определяется ранней диагностикой заболевания до начала развития тяжелых неврологических нарушений. Поэтому в последние годы во многих лабораториях мира большое внимание уделяется разработке алгоритмов ранней диагностики МПС III [20] и созданию новых скринирующих программ, направленных на выявление заболевания в период новорожденности или в первый год жизни [51, 52].

Описание клинического случая МПС IIIВ

Из анамнеза: девочка от первой беременности, протекавшей без осложнений, от первых срочных родов. Преждевременное излитие вод. При рождении масса 3050 г, длина 48 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. В первые сутки жизни отмечалось постепенное развитие дыхательной недостаточности, в возрасте 4 сут жизни переведена в отделение патологии новорожденных. Диагноз: «Гипоксически-ишемическая энцефалопатия смешанного генеза, синдром двигательных нарушений, вегетовисцеральный синдром, подострый период». Сопутствующий диагноз: «Гемолитическая болезнь новорожденных по резус-фактору, легкое течение, анемическая форма. Ранняя неонатальная гипогликемия. Тимомегалия. Открытое овальное окно».

В первый месяц жизни на нейросонографии выявлено уплотнение перивентрикулярных зон, к трем месяцам — нормализация картины нейросонографии. При осмотре в возрасте 1 мес. отмечались крупные черты лица (рис. 1).

До 1 года психомоторное развитие по возрасту, пошла в 11 мес. В 1 г. 9 мес. мама отмечала повышенную капризность девочки, нарушение ночного сна. Объективно голова гидроцефальной формы (окружность 50 см), легкая асимметрия носогубных складок, вросшие ресницы. Заключение

невролога: «Резидуально-органическое поражение центральной нервной системы. Гипертензионно-гидроцефальный синдром. Синдром двигательных нарушений». В возрасте двух лет проведена аденомотомия. В 2 г. 2 мес. осмотрена неврологом: речь — отдельные слова (около 10 слов), понимание речи хорошее, но общается только с мамой. Заключение невролога: «Моторная алалия на фоне резидуально-органического поражения центральной нервной системы». В 2,5 года словарный запас около 20 слов, фразовая речь отсутствует. Моторно неловкая, часто спотыкается, падает. В 2 г. 11 мес. регресс речевого развития (не говорит), частичное понимание обращенной речи, вновь появление нарушений ночного сна, навыки самообслуживания развиты частично. В 3 года объективно грубые черты лица, широкие брови, кисть широкая, но контрактур суставов не отмечается (рис. 2).

В 3 г. 9 мес. девочка впервые осмотрена генетиком, заподозрен и подтвержден диагноз МПС на основании повышения экскреции ГАГ мочи (повышение экскреции гепарансульфата), а также типичного для заболевания фенотипа. Проведена энзимодиагностика: выявлен дефицит фермента N-ацетил- α -D-глюкозаминидаза — 17,30 нМ/мл (норма 257,90–611 нМ/мл/24 ч) — результат, характерный для МПС IIIВ. Молекулярно-генетическое исследование не проводили.

После 4,5 лет отмечается дальнейший регресс навыков (перестала самостоятельно одеваться, умываться, ходить в туалет). В 5 лет 2 мес. проведено паховое и пупочное грыжесечение. В 6 лет стала более возбудима, часто кричит, сохраняются нарушения сна. С 6,5 лет периодически отмечаются судороги, неврологом диагностирована симптоматическая эпилепсия. При осмотре сохраняется специфический фенотип, обращает на себя внимание сочетание светлых волос и темных широких бровей, моторно неловкая, эмоционально лабильная, обращенную речь не понимает (рис. 3).

При осмотре в 8 лет (госпитализирована для комплексного обследования в стационар): рост 118 см, вес 19 кг. Контакт с ребенком затруднен, негативно относится к осмотру, на просьбы не реагирует. Психомоторное развитие: ходит, сидит, говорит отдельные слоги и звуки, мать узнает, агрессии нет, поведение полевое. Девочка имеет характерный для МПС фенотип: большая голова гидроцефальной формы, гипертелоризм, широкие брови, высокий лоб, низко расположенные уши, макроглоссия, готическое небо, деформация зубов, широкие диастемы, короткая шея; грудная клетка широкая. Отмечаются сгибательно-разгибательные контрактуры в локтевых суставах, минимальные

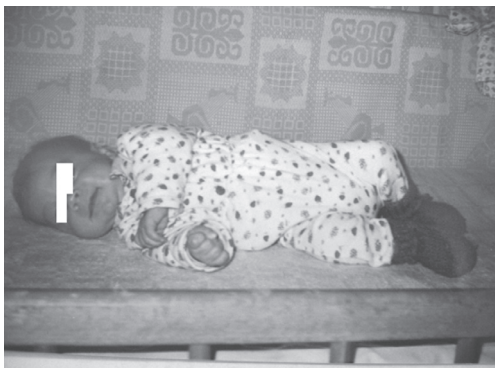


Рис. 1. Фото девочки с мукополисахаридозом IIIВ типа в возрасте 1 мес.

Fig. 1. Girl with mucopolysaccharidosis type III at the age of 1 month



Рис. 2. Фото девочки с мукополисахаридозом IIIВ в возрасте 3 лет

Fig. 2. Girl with mucopolysaccharidosis type III at the age of 3 years



Рис. 3. Фото девочки с мукополисахаридозом IIIВ в возрасте 6 лет

Fig. 3. Girl with mucopolysaccharidosis type III at the age of 6 years

в коленных суставах. Кисть широкая, движения в лучезапястных, межфаланговых суставах не ограничены. Кожные покровы чистые. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, имеется пупочная грыжа небольшого размера (1,5 см в диаметре). Печень, селезенка не увеличены. Выписана с диа-

гнозом: «МПС IIIВ типа (синдром Санфилиппо). Смешанная гидроцефалия по атрофическому типу. *Coxae valgum*. Сгибательные контрактуры локтевых и коленных суставов. Малая аномалия сердца: дополнительная хорда левого желудочка».

В качестве субстратредуцирующей терапии девочке назначен Сойфем по 5 таблеток 1 раз в день, длительно. Рекомендации мама выполняла. На фоне терапии отмечалось медленное прогрессирование заболевания. В возрасте 12 лет ребенок погиб от неврологических нарушений в структуре основного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МПС III типа является примером орфанного заболевания, стоящего на пороге активной разработки и внедрения специфической и эффективной терапии. Разработанные ранее подходы субстратредуцирующей терапии постепенно отходят на второй план, уступая место более эффективным методам лечения. В настоящее время активное внимание уделяется вопросам ранней диагностики заболевания, разработке скрининговых программ, распространению знаний о заболевании во врачебной среде, что поможет в дальнейшем более эффективно применять разработанные новые методики терапии и оказывать своевременную и адекватную помощь пациентам с МПС III типа.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Источник финансирования. Не указан.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии: Руководство по клинической лабораторной диагностике. В 2 т. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
2. Горбунова В.Н. Наследственные болезни обмена. Лизосомные болезни накопления // Педиатр. 2021. Т. 12, № 2. С. 73–78. DOI: 10.17816/PED12273-83

3. Горбунова В.Н., Баранов В.С. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний. Санкт-Петербург: Специальная Литература, 1997. 287 с.
4. Горбунова В.Н., Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления. Мукополисахаридозы I и II типов // Педиатр. 2021. Т. 12, № 3. С. 69–83. DOI: 10.17816/PED12369-83
5. Мукополисахаридоз III типа у детей. Клинические рекомендации. Утверждены Минздравом России. Москва: 2016. 30 с.
6. Методические рекомендации по ранней диагностике мукополисахаридозов. Ассоциация медицинских генетиков. Москва: 2019. 56 с.
7. Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С., и др. Синдром Санфилиппо // Вестник РАМН. 2015. Т. 70, № 4. С. 419–427. DOI: 10.15690/vramn.v70.i4.1407
8. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с мукополисахаридозом III типа. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Союз педиатров России. Москва: 2015. 13 с.
9. Aronovich E.L., Carmichael K.P., Morizono H., et al. Canine heparan sulfate sulfamidase and the molecular pathology underlying Sanfilippo syndrome type A in Dachshunds // Genomics. 2000. Vol. 68, No. 1. P. 80–84. DOI: 10.1006/geno.2000.6275
10. Ausseil J., Loredó-Ostí J.C., Verner A., et al. Localisation of a gene for mucopolysaccharidosis IIIC to the pericentromeric region of chromosome 8 // J Med Genet. 2004. Vol. 41, No. 12. P. 941–944. DOI: 10.1136/jmg.2004.021501
11. Beck M. Incidence and clinical variability of Sanfilippo disease in Germany. 4th MPS Symposium. 1996. Wolongong; Australia.
12. Bhattacharyya R., Gliddon B., Beccar T., et al. A novel missense mutation in lysosomal sulfamidase is the basis of MPS III A in a spontaneous mouse mutant // Glycobiology. 2001. Vol. 11, No. 1. P. 99–103. DOI: 10.1093/glycob/11.1.99
13. Bielicki J., Hopwood J.J., Melville E.L., Anson D.S. Recombinant human sulphamidase: expression, amplification, purification and characterization // Biochem J. 1998. Vol. 329 (Pt 1) P. 145–150. DOI: 10.1042/bj3290145
14. Blanch L., Weber B., Guo X.H., et al. Molecular defects in Sanfilippo syndrome type A // Hum Mol Genet. 1997. Vol. 6, No. 5. P. 787–791. DOI: 10.1093/hmg/6.5.787
15. Bodamer O.A., Giugliani R., Wood T. The laboratory diagnosis of mucopolysaccharidosis III (Sanfilippo syndrome): A changing landscape // Mol Genet Metab. 2014. Vol. 113, No. 1–2. P. 34–41. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.07.013
16. Bunge S., Ince H., Steglich C., et al. Identification of 16 sulfamidase gene mutations including the common R74C in patients with mucopolysaccharidosis type IIIA (Sanfilippo A) // Hum Mutat. 1997. Vol. 10, No. 6. P. 479–485. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1997)10:6<479::AID-HUMU10>3.0.CO;2-X
17. Canals I., Elalaoui S.C., Pineda M., et al. Molecular analysis of Sanfilippo syndrome type C in Spain: seven novel HGSNAT mutations and characterization of the mutant alleles // Clin Genet. 2011. Vol. 80, No. 4. P. 367–374. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2010.01525.x
18. Di Natale P., Balzano N., Esposito S., Villani G.R.D. Identification of molecular defects in Italian Sanfilippo A patients including 13 novel mutations // Hum Mutat. 1998. Vol. 11, No. 4. P. 313–320. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1998)11:4<313::AID-HUMU9>3.0.CO;2-P
19. Elcioglu N.H., Pawlik P., Colak B., et al. A novel loss-of-function mutation in the GNS gene causes Sanfilippo syndrome type D // Genet Counsel. 2009. Vol. 20, No. 2. P. 133–139.
20. Escolar M., Bradshaw J., Byers V.Th., et al. Development of a Clinical Algorithm for the Early Diagnosis of Mucopolysaccharidosis III // Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening. 2020. Vol. 8. DOI: 10.1590/2326-4594-JIEMS-2020-0002
21. Fan X., Zhang H., Zhang S., et al. Identification of the gene encoding the enzyme deficient in mucopolysaccharidosis IIIC (Sanfilippo disease type C) // Am J Hum Genet. 2006. Vol. 79, No. 4. P. 738–744. DOI: 10.1086/508068
22. Feldhammer M., Durand S., Mrazova L., et al. Sanfilippo syndrome type C: mutation spectrum in the heparan sulfate acetyl-CoA: alpha-glucosaminide N-acetyltransferase (HGSNAT) gene // Hum Mutat. 2009. Vol. 30, No. 6. P. 918–925. DOI: 10.1002/humu.20986
23. Fischer A., Carmichael K.P., Munnell J.F., et al. Sulfamidase deficiency in a family of dachshunds: a canine model of mucopolysaccharidosis IIIA (Sanfilippo A) // Pediat Res. 1998. Vol. 44, No. 1. P. 74–82. DOI: 10.1203/00006450-199807000-00012
24. Freeman C., Clements P.R., Hopwood J.J. Human liver N-acetylglucosamine-6-sulphate sulphatase: purification and characterization // Biochem J. 1987. Vol. 246, No. 2. P. 347–354. DOI: 10.1042/bj2460347
25. Hemsley K.M., Hopwood J.J. Development of motor deficits in a murine model of mucopolysaccharidosis type IIIA (MPS-III A) // Behav Brain Res. 2005. Vol. 158, No. 2. P. 191–199. DOI: 10.1016/j.bbr.2004.08.019
26. Hrebicek M., Mrazova L., Seyrantepe V., et al. Mutations in TMEM76 cause mucopolysaccharidosis IIIC (Sanfilippo C syndrome) // Am J Hum Genet. 2006. Vol. 79, No. 5. P. 807–819. DOI: 10.1086/508294
27. Jansen A.C.M., Cao H., Kaplan P., et al. Sanfilippo syndrome type D: natural history and identification of 3 novel mutations in the GNS gene // Arch Neurol. 2007. Vol. 64, No. 11. P. 1629–1634. DOI: 10.1001/archneur.64.11.1629
28. Karageorgos L.E., Guo X.H., Blanch L., et al. Structure and sequence of the human sulphamidase

- gene // *DNA Res.* 1996. Vol. 3, No. 4. P. 269–271. DOI: 10.1093/dnares/3.4.269
29. Kresse H., Neufeld E.F. The Sanfilippo A corrective factor: purification and mode of action // *J Biol Chem.* 1972. Vol. 247, No. 7. P. 2164–2170.
30. Kresse H., Paschke E., von Figura K., et al. Sanfilippo disease type D: N-acetylglucosamine-6-sulphate sulphatase required for heparan sulphate degradation // *Proc Nat Acad Sci.* 1980. Vol. 77, No. 11. P. 6822–6826. DOI: 10.1073/pnas.77.11.6822
31. Li H.H., Yu W.H., Rozengurt N., et al. Mouse model of Sanfilippo syndrome type B produced by targeted disruption of the gene encoding alpha-N-acetylglucosaminidase // *Proc Nat Acad Sci.* 1999. Vol. 96, No. 25. P. 14505–14510. DOI: 10.1073/pnas.96.25.14505
32. Lowry R.B., Applegarth D.A., Toone J.R., et al. An update on the frequency of mucopolysaccharide syndromes in British Columbia // *Hum Genet.* 1990. Vol. 85, No. 3. P. 389–390. DOI: 10.1007/BF00206770
33. Mangas M., Nogueira C., Prata M.J., et al. Molecular analysis of mucopolysaccharidosis type IIIB in Portugal: evidence of a single origin for a common mutation (R234C) in the Iberian Peninsula // *Clin Genet.* 2008. Vol. 73, No. 3. P. 251–256. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2007.00951.x
34. Nelson J., Crowhurst J., Carey B., Greed L. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia // *Am J Med Genet.* 2003. Vol. 123A, No. 3. P. 310–313. DOI: 10.1002/ajmg.a.20314
35. Nijmeijer S.C.M., van den Born L.I., Kievit A.J.A. The attenuated end of the phenotypic spectrum in MPS III: from late onset stable cognitive impairment to a non-neuropathic phenotype // *Orphanet J Rare Dis.* 2019. Vol. 14, No. 1. P. 249. DOI: 10.1186/s13023-019-1232-0
36. Ohmi K., Greenberg D.S., Rajavel K.S., et al. Activated microglia in cortex of mouse models of mucopolysaccharidoses I and IIIB // *Proc Nat Acad Sci.* 2003. Vol. 100, No. 4. P. 1902–1907. DOI: 10.1073/pnas.252784899
37. Pearse Y., Iacovino M. A Cure for Sanfilippo Syndrome? A Summary of Current Therapeutic Approaches and their Promise // *Med Res Arch.* 2020. Vol. 8, No. 2. P. 10.18103/mra.v8i2.2045. DOI: 10.18103/mra.v8i2.2045
38. Piotrowska E., Jakóbkiewicz-Banecka J., Barańska S., et al. Genistein-mediated inhibition of glycosaminoglycan synthesis as a basis for gene expression-targeted isoflavone therapy for mucopolysaccharidoses // *Eur J Hum Genet.* 2006. Vol. 14, No. 7. P. 846–852. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201623
39. Robertson D.A., Callen D.F., Baker E.G., et al. Chromosomal localization of the gene for human glucosamine-6-sulphatase to 12q14 // *Hum Genet.* 1988. Vol. 79. P. 175–178. DOI: 10.1007/BF00280560
40. Robertson D.A., Freeman C., Nelson P.V., et al. Human glucosamine-6-sulphatase cDNA reveals homology with steroid sulphatase // *Biochem Biophys Res Commun.* 1988. Vol. 157, No. 1. P. 218–224. DOI: 10.1016/s0006-291x(88)80035-4
41. Ruijter G.J., Valstar M.J., van de Kamp J.M., et al. Clinical and genetic spectrum of Sanfilippo type C (MPS IIIC) disease in The Netherlands // *Mol Genet Metab.* 2008. Vol. 93, No. 2. P. 104–111. DOI: 10.1016/j.ymgme.2007.09.011
42. Ryazantsev S., Yu W.H., Zhao H.Z., et al. Lysosomal accumulation of SCMAS (subunit c of mitochondrial ATP synthase) in neurons of the mouse model of mucopolysaccharidosis III B // *Molec Genet Metab.* 2007. Vol. 90, No. 4. P. 393–401. DOI: 10.1016/j.ymgme.2006.11.006
43. Scott H.S., Blanch L., Guo X.H., et al. Cloning of the sulfamidase gene and identification of mutations in Sanfilippo A syndrome // *Nature Genet.* 1995. Vol. 11, No. 4. P. 465–467. DOI: 10.1038/ng1295-465
44. Settembre C., Fraldi A., Jahreiss L., et al. A block of autophagy in lysosomal storage disorders // *Hum Molec Genet.* 2008. Vol. 17, No. 1. P. 119–129. DOI: 10.1093/hmg/ddm289
45. Valstar M.J., Neijs S., Bruggenwirth H.T., et al. Mucopolysaccharidosis type IIIA: clinical spectrum and genotype-phenotype correlations // *Ann Neurol.* 2010. Vol. 68, No. 6. P. 876–887. DOI: 10.1002/ana.22092
46. Van de Kamp J.J.P., Niermeijer M.F., von Figura K., Giesberts M.A.H. Genetic heterogeneity and clinical variability in the Sanfilippo syndrome (types A, B and C) // *Clin Genet.* 1981. Vol. 20, No. 2. P. 152–160. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1981.tb01821.x
47. Vellodi A., Young E., New M., et al. Bone marrow transplantation for Sanfilippo disease type B // *J Inher Metab Dis.* 1992. Vol. 15, No. 6. P. 911–918. DOI: 10.1007/BF01800232
48. Weber B., Blanch L., Clements P.R., et al. Cloning and expression of the gene involved in Sanfilippo B syndrome (mucopolysaccharidosis III B) // *Hum Mol Genet.* 1996. Vol. 5, No. 6. P. 771–777. DOI: 10.1093/hmg/5.6.771
49. Weber B., Guo X.H., Wraith J.E., et al. Novel mutations in Sanfilippo A syndrome: implication for enzyme function // *Hum Mol Genet.* 1997. Vol. 6, No. 9. P. 1573–1579. DOI: 10.1093/hmg/6.9.1573
50. Weber B., Guo X.H., Kleijer W.J., et al. Sanfilippo type B syndrome (mucopolysaccharidosis III B): allelic heterogeneity corresponds to the wide spectrum of clinical phenotypes // *Europ J Hum Genet.* 1999. Vol. 7, No. 1. P. 34–44. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200242
51. Yilmaz B.S., Davison J., Jones S.A., Julien Baruteau J., et al. Novel therapies for mucopolysaccharidosis type III // *J Inher Metab D.* 2020. Vol. 44, No. 1. P. 129–147. DOI: 10.1002/jimd.12316
52. Yogalingam G., Hopwood J.J. Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type IIIA and IIIB: diagnostic, clinical, and biological implications //

- Hum Mutat. 2001. Vol. 18, No. 4. P. 264–281. DOI: 10.1002/humu.1189
53. Zhao H.G., Lopez R., Rennecker J., Neufeld E.F. Sanfilippo syndrome type B: cDNA and gene encoding human α -N-acetylglucosaminidase // *Am J Hum Genet.* 1994. Vol. 55 (Suppl. 3). P. A252.
 54. Zhao H.G., Li H.H., Bach G., et al. The molecular basis of Sanfilippo syndrome type B // *Proc Nat Acad Sci.* 1996. Vol. 93, No. 12. P. 6101–6105. DOI: 10.1073/pnas.93.12.6101
 55. Zhao H.G., Aronovich E.L., Whitley C.B. Genotype-phenotype correspondence in Sanfilippo syndrome type B // *Am J Hum Genet.* 1998. Vol. 62, No. 1. P. 53–63. DOI: 10.1086/301682
- ### REFERENCES
1. Alekseev VV, Alipov AN, Andreev VA, et al. *Medicinskie laboratornye tekhnologii: Rukovodstvo po klinicheskoy laboratornoj diagnostike. V 2-h t.* Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ.)
 2. Gorbunova VN. Congenital metabolic diseases. *Lysosomal Storage Diseases. Pediatrician (St. Petersburg).* 2021;12(2):73–83. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED12273-83
 3. Gorbunova VN, Baranov VS. *Vvedenie v molekulyarnuyu diagnostiku i genoterapiyu nasledstvennyh zabolevanij.* Saint Petersburg: Special'naya Literatura; 1997. 287 p. (In Russ.)
 4. Gorbunova VN, Buchinskaia NV. Lysosomal storage diseases: mucopolysaccharidosis type I and II. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2021;12(3):69–83. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED12369-83
 5. *Mukopolisaharidoz III tipa u detej. Klinicheskie rekomendacii utverzhdeny Minzdravom Rossii.* Moscow: 2016. 30 p. (In Russ.)
 6. *Metodicheskie rekomendatsii po ranney diagnostike mukopolisaharidozov. Assotsiatsiya meditsinskikh genetikov.* Moscow: 2019. 56 p. (In Russ.)
 7. Osipova LA, Kuzenkova LM, Namazova-Baranova LS, et al. Sanfilippo syndrome. *Annals of the Russian Academy of Medical sciences.* 2015;70(4):419–427. (In Russ.) DOI: 10.15690/vramn.v70.i4.1407
 8. *Federal'nye klinicheskie rekomendacii po okazaniyu medicinskoj pomoshhi detjam s mukopolisaharidozom III tipa. Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. Sojuz pediatrov Rossii.* 2015. 13 p. (In Russ.)
 9. Aronovich EL, Carmichael KP, Morizono H, et al. Canine heparan sulfate sulfamidase and the molecular pathology underlying Sanfilippo syndrome type A in Dachshunds. *Genomics.* 2000;68(1):80–84. DOI: 10.1006/geno.2000.6275
 10. Ausseil J, Loredó-Osti JC, Verner A, et al. Localisation of a gene for mucopolysaccharidosis IIIC to the pericentromeric region of chromosome 8. *J Med Genet.* 2004;41(12):941–944. DOI: 10.1136/jmg.2004.021501
 11. Beck M. Incidence and clinical variability of Sanfilippo disease in Germany. 4th MPS Symposium. 1996. Wollongong; Australia.
 12. Bhattacharyya R, Gliddon B, Beccar T, et al. A novel missense mutation in lysosomal sulfamidase is the basis of MPS III A in a spontaneous mouse mutant. *Glycobiology.* 2001;11(1):99–103. DOI: 10.1093/glycob/11.1.99
 13. Bielicki J, Hopwood JJ, Melville EL, Anson DS. Recombinant human sulphamidase: expression, amplification, purification and characterization. *Biochem J.* 1998;329(Pt 1):145–150. DOI: 10.1042/bj3290145
 14. Blanch L, Weber B, Guo XH, et al. Molecular defects in Sanfilippo syndrome type A. *Hum Mol Genet.* 1997;6(5):787–791. DOI: 10.1093/hmg/6.5.787
 15. Bodamer OA, Giugliani R, Wood T. The laboratory diagnosis of mucopolysaccharidosis III (Sanfilippo syndrome): A changing landscape. *Mol Genet Metab.* 2014;113(1–2):34–41. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.07.013
 16. Bunge S, Ince H, Steglich C, et al. Identification of 16 sulfamidase gene mutations including the common R74C in patients with mucopolysaccharidosis type IIIA (Sanfilippo A). *Hum Mutat.* 1997;10(6):479–485. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1997)10:6<479::AID-HUMU10>3.0.CO;2-X
 17. Canals I, Elalaoui SC, Pineda M, et al. Molecular analysis of Sanfilippo syndrome type C in Spain: seven novel HGSNAT mutations and characterization of the mutant alleles. *Clin Genet.* 2011;80(4):367–374. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2010.01525.x
 18. Di Natale P, Balzano N, Esposito S, Villani GRD. Identification of molecular defects in Italian Sanfilippo A patients including 13 novel mutations. *Hum Mutat.* 1998;11(4):313–320. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1998)11:4<313::AID-HUMU9>3.0.CO;2-P
 19. Elcioglu NH, Pawlik P, Colak B, et al. A novel loss-of-function mutation in the GNS gene causes Sanfilippo syndrome type D. *Genet Counsel.* 2009;20(2):133–139.
 20. Escolar M, Bradshaw J, Byers VTh, et al. Development of a Clinical Algorithm for the Early Diagnosis of Mucopolysaccharidosis III. *J Inborn Errors Metabol Screen.* 2020;8. DOI: 10.1590/2326-4594-JIEMS-2020-0002
 21. Fan X, Zhang H, Zhang S, et al. Identification of the gene encoding the enzyme deficient in mucopolysaccharidosis IIIC (Sanfilippo disease type C). *Am J Hum Genet.* 2006;79(4):738–744. DOI: 10.1086/508068
 22. Feldhammer M, Durand S, Mrazova L, et al. Sanfilippo syndrome type C: mutation spectrum in the heparan sulfate acetyl-CoA: α -glucosaminide N-acetyltransferase (HGSNAT) gene. *Hum Mutat.* 2009;30(6):918–925. DOI: 10.1002/humu.20986
 23. Fischer A, Carmichael KP, Munnell JF, et al. Sulfamidase deficiency in a family of dachshunds:

- a canine model of mucopolysaccharidosis IIIA (Sanfilippo A). *Pediatr Res.* 1998;44(1):74–82. DOI: 10.1203/00006450-199807000-00012
24. Freeman C, Clements PR, Hopwood JJ. Human liver N-acetylglucosamine-6-sulphate sulphatase: purification and characterization. *Biochem J.* 1987;246(2): 347–354. DOI: 10.1042/bj2460347
 25. Hemsley KM, Hopwood JJ. Development of motor deficits in a murine model of mucopolysaccharidosis type IIIA (MPS-III A). *Behav Brain Res.* 2005;158(2): 191–199. DOI: 10.1016/j.bbr.2004.08.019
 26. Hrebicek M, Mrazova L, Seyrantepe V, et al. Mutations in TMEM76 cause mucopolysaccharidosis IIIC (Sanfilippo C syndrome). *Am J Hum Genet.* 2006;79(5):807–819. DOI: 10.1086/508294
 27. Jansen ACM, Cao H, Kaplan P, et al. Sanfilippo syndrome type D: natural history and identification of 3 novel mutations in the *GNS* gene. *Arch Neurol.* 2007;64(11): 1629–1634. DOI: 10.1001/archneur.64.11.1629
 28. Karageorgos LE, Guo XH, Blanch L, et al. Structure and sequence of the human sulphamidase gene. *DNA Res.* 1996;3(4):269–271. DOI: 10.1093/dnares/3.4.269
 29. Kresse H, Neufeld EF. The Sanfilippo A corrective factor: purification and mode of action. *J Biol Chem.* 1972;247(7):2164–2170.
 30. Kresse H, Paschke E, von Figura K, et al. Sanfilippo disease type D: N-acetylglucosamine-6-sulphate sulphatase required for heparan sulphate degradation. *Proc Nat Acad Sci.* 1980;77(11):6822–6826. DOI: 10.1073/pnas.77.11.6822
 31. Li HH, Yu WH, Rozengurt N, et al. Mouse model of Sanfilippo syndrome type B produced by targeted disruption of the gene encoding alpha-N-acetylglucosaminidase. *Proc Nat Acad Sci.* 1999;96(25):14505–14510. DOI: 10.1073/pnas.96.25.14505
 32. Lowry RB, Applegarth DA, Toone JR, et al. An update on the frequency of mucopolysaccharide syndromes in British Columbia. *Hum Genet.* 1990;85(3): 389–390. DOI: 10.1007/BF00206770
 33. Mangas M, Nogueira C, Prata MJ, et al. Molecular analysis of mucopolysaccharidosis type IIIB in Portugal: evidence of a single origin for a common mutation (R234C) in the Iberian Peninsula. *Clin Genet.* 2008;73(3): 251–256. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2007.00951.x
 34. Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. *Am J Med Genet.* 2003;123A(3):310–313. DOI: 10.1002/ajmg.a.20314
 35. Nijmeijer SCM, van den Born LI, Kievit AJA. The attenuated end of the phenotypic spectrum in MPS III: from late onset stable cognitive impairment to a non-neuropathic phenotype. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):249. DOI: 10.1186/s13023-019-1232-0
 36. Ohmi K, Greenberg DS, Rajavel KS, et al. Activated microglia in cortex of mouse models of mucopolysaccharidoses I and IIIB. *Proc Nat Acad Sci.* 2003;100(4): 1902–1907. DOI: 10.1073/pnas.252784899
 37. Pearse Y, Iacovino M. A Cure for Sanfilippo Syndrome? A Summary of Current Therapeutic Approaches and their Promise. *Med Res Arch.* 2020;8(2):10.18103/mra.v8i2.2045. DOI: 10.18103/mra.v8i2.2045
 38. Piotrowska E, Jakóbkiewicz-Banecka J, Barańska S, et al. Genistein-mediated inhibition of glycosaminoglycan synthesis as a basis for gene expression-targeted isoflavone therapy for mucopolysaccharidoses. *Eur J Hum Genet.* 2006;14(7):846–852. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201623
 39. Robertson DA, Callen DF, Baker EG, et al. Chromosomal localization of the gene for human glucosamine-6-sulphatase to 12q14. *Hum Genet.* 1988;79(2):175–178. DOI: 10.1007/BF00280560
 40. Robertson DA, Freeman C, Nelson PV, et al. Human glucosamine-6-sulphatase cDNA reveals homology with steroid sulphatase. *Biochem Biophys Res Commun.* 1988;157(1):218–224. DOI: 10.1016/s0006-291x(88)80035-4
 41. Ruijter GJ, Valstar MJ, van de Kamp JM, et al. Clinical and genetic spectrum of Sanfilippo type C (MPS IIIC) disease in The Netherlands. *Mol Genet Metab.* 2008;93(2): 104–111. DOI: 10.1016/j.yimgme.2007.09.011
 42. Ryazantsev S, Yu WH, Zhao HZ, et al. Lysosomal accumulation of SCMAS (subunit c of mitochondrial ATP synthase) in neurons of the mouse model of mucopolysaccharidosis III B. *Molec Genet Metab.* 2007;90(4): 393–401. DOI: 10.1016/j.yimgme.2006.11.006
 43. Scott HS, Blanch L, Guo XH, et al. Cloning of the sulphamidase gene and identification of mutations in Sanfilippo A syndrome. *Nature Genet.* 1995;11(4): 465–467. DOI: 10.1038/ng1295-465
 44. Settembre C, Fraldi A, Jahreiss L, et al. A block of autophagy in lysosomal storage disorders. *Hum Molec Genet.* 2008;17(1):119–129. DOI: 10.1093/hmg/ddm289
 45. Valstar MJ, Neijls S, Bruggenwirth HT, et al. Mucopolysaccharidosis type IIIA: clinical spectrum and genotype-phenotype correlations. *Ann Neurol.* 2010;68(6):876–887. DOI: 10.1002/ana.22092
 46. Van de Kamp JJP, Niermeijer MF, von Figura K, Giesberts MAH. Genetic heterogeneity and clinical variability in the Sanfilippo syndrome (types A, B and C). *Clin Genet.* 1981;20(2):152–160. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1981.tb01821.x
 47. Vellodi A, Young E, New M, et al. Bone marrow transplantation for Sanfilippo disease type B. *J Inher Metab Dis.* 1992;15(6):911–918. DOI: 10.1007/BF01800232
 48. Weber B., Blanch L., Clements P.R., et al. Cloning and expression of the gene involved in Sanfilippo B syn-

- drome (mucopolysaccharidosis III B). *Hum Mol Genet.* 1996;5(6):771–777. DOI: 10.1093/hmg/5.6.771
49. Weber B, Guo XH, Wraith JE, et al. Novel mutations in Sanfilippo A syndrome: implication for enzyme function. *Hum Mol Genet.* 1997;6(9):1573–1579. DOI: 10.1093/hmg/6.9.1573
50. Weber B, Guo XH, Kleijer WJ, et al. Sanfilippo type B syndrome (mucopolysaccharidosis III B): allelic heterogeneity corresponds to the wide spectrum of clinical phenotypes. *Europ J Hum Genet.* 1999;7(1):34–44. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200242
51. Yilmaz BS, Davison J, Jones SA, Julien Baruteau J, et al. Novel therapies for mucopolysaccharidosis type III // *J Inherit Metab D.* 2020;44(1):129–147. DOI: 10.1002/jimd.12316
52. Yogalingam G, Hopwood JJ. Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type IIIA and IIIB: diagnostic, clinical, and biological implications. *Hum Mutat.* 2001;18(4):264–281. DOI: 10.1002/humu.1189
53. Zhao HG, Lopez R, Rennecker J, Neufeld EF. Sanfilippo syndrome type B: cDNA and gene encoding human a-N-acetylglucosaminidase. *Am J Hum Genet.* 1994;55(Suppl. 3):A252.
54. Zhao HG, Li HH, Bach G, et al. The molecular basis of Sanfilippo syndrome type B. *Proc Nat Acad Sci.* 1996;93(12):6101–6105. DOI: 10.1073/pnas.93.12.6101
55. Zhao HG, Aronovich EL, Whitley CB. Genotype-phenotype correspondence in Sanfilippo syndrome type B. *Am J Hum Genet.* 1998;62(1):53–63. DOI: 10.1086/301682

◆ Информация об авторах

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

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

◆ Information about the authors

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

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