

Клиническое и молекулярно-генетическое описание нового типа мукополисахаридоза в Якутии

Новгородова С.Н.¹, Гуринова Е.Е.², Сухомясова А.Л.^{1,2}, Аргунова В.М.², Николаева Л.Н.²,
Васильев Ф.Ф.¹, Кондо Х.³, Отомо Т.⁴, Сакаи Н.⁵, Максимова Н.Р.¹

1 — ФГАОУ ВО «Северо – Восточный Федеральный Университет им. М.К. Аммосова»
677000 г. Якутск, ул. Белинского, д 58

2 — ГАУ Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница №1-Национальный центр медицины»
677008, г.Якутск, ул.Сергеляхское шоссе, 4

3 — Госпиталь Японского Красного Креста Киото Дайити
Киото, Япония

4 — Медицинская школа Кавасаки
Курашики, Япония

5 — Университет Осаки
Осака, Япония

Введение. В статье приведены клинические и молекулярно-генетические характеристики нового наследственного заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования – мукополисахаридоз-плюс синдрома, впервые описанного в якутской популяции и в одной турецкой семье. Синдром относится к группе лизосомных заболеваний и был внесен в международную базу наследственных заболеваний OMIM под номером # 617303.

Цель: дать клиническую и молекулярно-генетическую характеристику мукополисахаридоз-плюс синдрома у пациентов, наблюдавшихся в Якутии с 2006 по 2020 год.

Методы. Объектом исследования послужили клинические данные из генетических карт 17 пациентов из 15 якутских семей, наблюдавшихся и состоявших в Республиканском генетическом регистре наследственной и врожденной патологии Медико-генетического центра «Республиканской больницы №1 – Национального центра медицины» в городе Якутске.

Результаты. Клиническая картина у пациентов проявляется типичными признаками мукополисахаридозов, но с более тяжелым течением заболевания, приводящим к ранней младенческой смерти. У всех больных обнаружена мутация p.R498W в гене *VPS33A* в гомозиготном состоянии, у их родителей – в гетерозиготном.

Заключение. Характерным признаком мукополисахаридоз-плюс синдрома является ранняя манифестация, быстро прогрессирующее течение с мультисистемным поражением легких, почек, сердца, центральной нервной и гемопоэтической систем и младенческая смертность.

Ключевые слова: мукополисахаридоз – плюс синдром, МПС-ПС, якуты, *VPS33A*.

Для цитирования: Новгородова С.Н., Гуринова Е.Е., Сухомясова А.Л., Аргунова В.М., Николаева Л.Н., Васильев Ф.Ф., Кондо Х., Отомо Т., Сакаи Н., Максимова Н.Р. Клиническое и молекулярно-генетическое описание нового типа мукополисахаридоза в Якутии. *Медицинская генетика* 2021; 20(6): 33–40.

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.06.33-40

Автор для корреспонденции: Новгородова Сайына Николаевна; **e-mail:** vsaina@yandex.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема научного проекта: «Геномика Арктики: эпидемиология, наследственность, патология», FSRG-2020–0014).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Поступила: 23.05.2021.

Clinical and molecular genetic description of a new type of mucopolysaccharidosis in Yakutia

Novgorodova S.N.¹, Gurinova E.E.², Sukhomyasova A.L.^{1,2}, Argunova V.M.², Nikolaeva L.N.², Vasiliev F.F.¹, Kondo X.³, Otomo T.⁴, Sakai N.⁵, Maksimova N.R.¹

1 — North-Eastern Federal University
58 Belinsky str, Yakutsk, Republic of Sakha (Yakutia), 677027 Russia

2 — Republican Hospital №1 – National Center of Medicine
Sergelyakhyskoe Highway 4, Yakutsk, 677000, Russia

3 — Kyōtodaichi Red Cross Hospital
Kyoto, Japan

4 — Kawasaki Medical School
Kurashiki-City, Japan

5 — Osaka University
Osaka, Japan

Background. This article provides data on the clinical and molecular genetic description of a new hereditary disease with an autosomal recessive inheritance – mucopolysaccharidosis-plus syndrome, first described in the Yakut population and in one Turkish family. The syndrome belongs to the group of lysosomal diseases and was included into the international database of hereditary diseases OMIM under the number # 617303.

Aim. To describe clinical and molecular genetic characteristics of mucopolysaccharidosis-plus syndrome in patients observed in Yakutia from 2006 to 2020.

Methods. The material for the study was clinical data from genetic records of 17 patients from 15 Yakut families, who were observed and registered in the «Republican genetic register of hereditary and congenital pathology of the Medical Genetic Center of the Republic hospital No. 1 – National Center of Medicine» in Yakutsk city.

Results. The clinical phenotype is manifested by typical clinical signs of mucopolysaccharidosis, but with a more severe course of the disease, leading to early infant death of patients. Mucopolysaccharidosis-plus syndrome cannot be diagnosed enzymatically. All patients were found to have a specific p.R498W mutation in the VPS33A gene in a homozygous state, and in their parents in a heterozygous state.

Conclusions. A characteristic sign of mucopolysaccharidosis plus syndrome is early manifestation and infant mortality, as well as multisystem damage to organs: lungs, kidneys, heart, central nervous and hemopoietic systems.

Key words: mucopolysaccharidosis – plus syndrome, MPS-PS, Yakuts, VPS33A

For citation: Novgorodova S.N., Gurinova E.E., Sukhomyasova A.L., Argunova V.M., Nikolaeva L.N., Vasiliev F.F., Kondo X., Otomo T., Sakai N., Maksimova N.R. Clinical and molecular genetic description of a new type of mucopolysaccharidosis in Yakutia. *Meditsinskaya genetika [Medical genetics]* 2021; 20(6): 33-40. (In Russian).

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.06.33-40

Corresponding author: Sayyna N. Novgorodova; **e-mail:** vsaina@yandex.ru

Funding. The research is conducted under the state target program of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: project FSRG-2020-0014 «Genomic of Arctic: epidemiology, hereditary and pathology».

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Accepted: 23.05.2021.

Введение

Мукополисахаридозы (МПС) — группа наследственных болезней обмена веществ, относящихся к лизосомным болезням накопления и обусловленных нарушением обмена кислых гликозаминогликанов (ГАГ, мукополисахаридов) вследствие недостаточности лизосомных ферментов обмена ГАГ. Описано 7 типов и 13 подтипов МПС и соответствующий им дефицит 11 ферментов, каждый из которых катализирует одну из реакций распада ГАГ. Все типы МПС (за исключением типа II) наследуются аутосомно-рецессивно и с равной частотой встречаются у мальчиков и девочек. МПС II — это X- сцепленное ре-

цессивное заболевание, которое развивается у мальчиков, хотя описаны отдельные случаи и у девочек. Патогенез МПС связан с накоплением различных типов ГАГ в клетках. Клиническая картина характеризуется лицевым дисморфизмом, гепатоспленомегалией, поражением сердца, дыхательной системы, изменениями скелета, неврологической симптоматикой, гематологическими и офтальмологическими изменениями. В итоге заболевание приводит к инвалидизации. Сроки наблюдения этих пациентов пожизненные [1–3].

У якутских пациентов была заподозрена ранее не описанная болезнь накопления с аутосомно-рецес-

сивным типом наследования и описаны клинические симптомы у детей, наблюдавшихся в Якутии с 2000 года [4]. В 2017 году была выявлена молекулярно-генетическая причина нового редкого аутосомно-рецессивного синдрома, встречавшегося в якутской и турецкой популяциях и клинически схожего с другими типами МПС, но имевшего особенности проявления, такие как врожденные пороки сердца, почечные и кроветворные расстройства и смерть в раннем младенческом возрасте [5–7]. Новое заболевание было внесено в международную базу данных OMIM под номером # 617303 и ему было дано название мукополисахаридоз-плюс синдром (МПС-ПС). У пациентов из якутской и турецкой популяций была обнаружена одинаковая мутация в гене *VPS33A*: NM_022916.4: c.1492C>T, NP_075067.2: p.Arg498Trp, в дальнейшем именуемая p.R498W. В данной статье мы приводим полное клиническое и молекулярно-генетическое описание всех 17 пациентов с МПС-ПС, наблюдавшихся в Якутии.

Методы

В настоящее исследование было включено клинико-генетическое описание 17 пациентов, учтенных в Республиканском генетическом регистре наследственной и врожденной патологии медико-генетического центра Республиканской больницы №1 – Национального центра медицины в г. Якутске. Материалом для молекулярно-генетического исследования послужили образцы ДНК пациентов с МПС-ПС, их

родственников и 203 якутов, взятых из банка ДНК научно-исследовательской лаборатории «Молекулярная медицина и генетика человека» Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, с информированного письменного согласия больных и родственников. Работа выполнялась на базе Центра коллективного пользования Арктического инновационного центра ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова». Проведение данного исследования было одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике (протокол № 14 от 21 мая 2018 года решение № 1).

Результаты

Мы проанализировали генетические карты 17 больных с МПС-ПС из 15 семей. Все дети умерли в возрасте до 3 лет, за исключением одного, который умер в возрасте 3 лет и 4 месяцев. Все дети родились в якутских семьях от молодых родителей, в которых супруги не состояли в родстве. Родители двух больных детей были сибсами (рис. 1).

Среди 17 пациентов 9 лиц было женского и 8 мужского пола. Анализ родословных позволил установить, что все родители здоровы, в 2-х семьях родился второй ребенок и в одной семье – третий ребенок с проявлениями МПС-ПС, что подтверждает аутосомно-рецессивный тип наследования. По происхождению 15 семей были выходцами из Вилюйской (8), Центральной (8), Северной (1) групп районов Якутии.

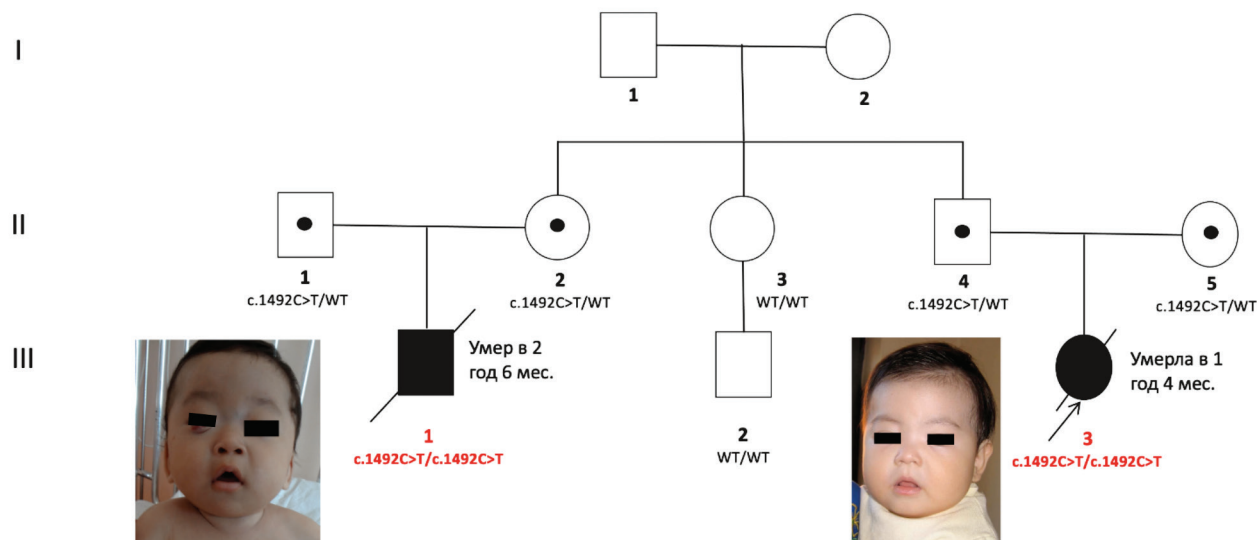


Рис.1. Родословная семьи I. МПС-ПС синдром у III-1 и III-2 – гомозигот по мутации c.1492C>T. Их родители (II-1, II-2, II-4, II-5) – гетерозиготные носители мутации c.1492C>T. II-2 и II-4 являются сибсами (брат и сестра).

Половина детей (9) родились от второй и более беременности. В 4 из 17 случаев беременность осложнялась угрозой прерывания, по данным УЗИ не выявлялась патология внутриутробного развития. Все дети родились в срок, в большинстве случаев (87,5%) роды были физиологическими, за исключением 12,5% случаев оперативных родов. Оценка по Апгар была в диапазоне ≥ 7 . Рост и вес при рождении у всех детей были в пределах нормы (≥ 2880 гр, ≥ 51 см). Возраст первичного обращения пациентов к врачу-генетику варьировал от 3 до 9 месяцев. Средний возраст манифестации заболевания МПС-ПС составляет 4 месяца с момента рождения. Причинами направления к врачу-генетику являлись острые респираторные заболевания (11), пороки сердца (4), тугоподвижность суставов (2). Основные клинические и функциональные показатели представлены в **таблице**.

У всех пациентов с МПС-ПС формируется гурлероподобный фенотип: грубые черты лица (макрогlossия, короткий нос и шея, увеличенные лобные бугры, запавшая, широкая переносица, периорбитальный отек, широкие и густые брови), телекант, густые волосы, большие округлые щеки. Кожные покровы были плотные на ощупь.

Нарушения опорно-двигательного аппарата являются патогномоничным симптомом. Вовлечение кост-

ной системы наблюдалось у 100% пациентов и проявлялось тугоподвижностью и контрактурами крупных и мелких суставов, деформациями кистей по типу «когтистых лап», глубокими ладонными бороздами. У всех больных наблюдались кифоз (грудной, поясничный), лордоз (поясничный), деформация грудной клетки (бочкообразная, килевидная). Характерный фенотип больных представлен на **рис. 2 и 3**.

Нарушения дыхательной системы наблюдались у всех детей до достижения возраста 12 месяцев. Это были шумное дыхание, одышка, сухие и влажные хрипы, бронхиальная обструкция и респираторные инфекции, которые часто переходили в бронхопневмонии.

Патология сердечно-сосудистой системы имела у всех наблюдавшихся детей. Выявлялась врожденная патология сердечно-сосудистой системы с поражением клапанного аппарата сердца (трикуспидальный, митральный), которая сопровождалась тахикардией, гипертонией, систолическим шумом в сердце, наблюдались кардиомегалия (желудочковая гипертрофия), врожденные пороки сердца (открытый артериальный проток, артериоз, дефект межпредсердной перегородки), легочная гипертензия. Эхокардиография обычно выявляет дефект межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток или гипертрофическую кардиомиопатию.



Рис. 2. Характерный фенотип 10 якутских больных с МПС-ПС: голова брахицефальной формы, густые волосы, грубые черты лица, широкие густые брови, выраженные лобные бугры, запавшая широкая переносица, периорбитальный отек, телекант, короткий нос, длинный филтр, большие округлые щеки, широкая и короткая шея.

Основные клинико-функциональные показатели больных с МПС-ПС (n=17)

Симптом	Частота, %
Лицевые дисморфии	
Грубые черты лица	100
Макростомия, макроглоссия	100
Отечные веки, экзофтальм	100
Запавшая широкая переносица	50
Короткий нос с открытыми клепреди ноздрями	43,75
Гипертелоризм	31,25
Густые длинные брови	25
Увеличенные лобные бугры	18,75
Патология нервной системы	
Умеренная задержка психомоторного развития	81,2
Субатрофия зрительного нерва	68,75
Патология кожи и костной системы	
Уплотнение кожи	100
Гидроцефальная голова	100
Короткая шея	100
Деформация грудной клетки (бочкообразная)	100
Лордоз поясничного отдела	100
Кифоз/кифосколиоз	100
Тугоподвижность и контрактура крупных и мелких суставов	100
«Когтистая» кисть	100
Дисплазия головки бедренных костей	31,25
Соответствие костного возраста паспортному	18,75
Внутренние органы	
Большой живот	100
Гепатоспленомегалия	100
Почечная недостаточность	81,2
Нефромегалия	37,5
Выраженная протеинурия 2–3 г/сут	31,25
Патология сердечно-сосудистой системы	
Легочная гипертензия	100
Врожденные пороки сердца (ДМПП, ДМЖП, ОАП)	100
Сердечная недостаточность	68,7
Гипертрофическая кардиомиопатия	56,2
Постнатально выявленная патология CCC	35
Анемия	100
Гемопэтические расстройства	100

У всех детей наблюдалась задержка психомоторного развития: только один ребенок смог самостоятельно ходить, ни один ребенок не заговорил. Также у пациентов отмечались гидроцефалия, нистагм, гипотония, слабые сухожильные рефлексы. По МРТ и КТ головного мозга выявлены выраженная задержка миелинизации в периферическом белом веществе и кальцификация в базальных ганглиях.

Внутренние органы: у 17 пациентов отмечались гепатоспленомегалия, дискинезия желчевыводящих протоков, пиелозктазия, нефромегалия, уплотнение почечного синуса и повышенная эхогенность, диарейный синдром. Биопсия почки, проведенная одному ребенку, показала сегментарный склероз, перигломерулярный фиброз и воспалительный процесс клеточной инфильтрации.

Со стороны *органов кроветворения* у детей отмечались тяжелая анемия, требующая гемотрансфузии, коагулопатия с геморрагическим синдромом.

У пациентов отмечалась патология слуха кондуктивного характера, чаще всего проявляющаяся тугоухостью.

Патология органов зрения: нистагм, субатрофия зрительного нерва, ангиопатия сетчатки. Гипопигментация сетчатки была замечена на фотографии глазного дна. Электронная микроскопия биоптата конъюнктивы у одного пациента выявила ранние и поздние эндосомы в эндотелиальных клетках, миелиновые фигуры и увеличенные митохондрии.

По лабораторным исследованиям крови у пациентов выявляли анемию, тромбоцитопению и лейкопению, раннюю гипопроотеинемию, повышение трансаминаз. По анализам мочи у всех пациентов отмечались

вторичный нефротический синдром, выраженная протеинурия (2–3 г/сут), повышенная экскреция мочевой кислоты и повышенный уровень ГАГ, особенно гепаран- и дерматансульфата.

По данным рентгенографии костный возраст грудного ребенка превышал биологический примерно на 2,5 года, были описаны эхопризнаки дисплазии тазобедренных суставов, истончение коркового слоя кости, расширение метафиза, неравномерная порозная структура костей таза, периостальная деформация тазового кольца, веслообразные ребра.

Прогноз при МПС-ПС неблагоприятный, через 6–12 месяцев после манифестации заболевания все пациенты умерли от кардиореспираторной недостаточности. Средняя продолжительность жизни больных с МПС-ПС составила 1,8 года. В результате патологоанатомического и гистологического исследований обнаружены церебральная кальцификация, гипопластический костный мозг, гипопигментация сетчатки, аномалии в линиях эритроидных клеток, нарушение миелинизации нервных клеток, почечная патология с церебральной кальцификацией, которые не отмечены у пациентов с другими типами МПС.

Так как клиническая картина заболевания была сходна с многими наследственными заболеваниями обмена веществ, у пациентов были исключены другие типы МПС, альфа-маннозидоз, муколипидоз тип II/III, галактосиалидоз, ганглиозидозы, фукозидоз, множественная сульфатазная недостаточность, неинфекционные полиартриты.

Чтобы идентифицировать ген заболевания и мутацию, было проведено полногеномное секвенирова-



Рис. 3. Характерный внешний вид детей из 3 разных семей (А – девочка 1 год, Б – девочка 1 год 6 мес., В – мальчик 1 год и 4 мес.) с МПС-ПС: большая голова относительно туловища, широкая и короткая шея, деформация грудной клетки по типу бочкообразной, поясничный кифоз.

ние с использованием технологии массового параллельного секвенирования на базе Университета Осаки (Япония) в одной якутской семье. После применения критериев фильтрации был идентифицирован только один гомозиготный вариант, изменяющий белок, — с.1492C>T (p.Arg498Trp; далее p.R498W) в гене *VPS33A*. Используя прямое секвенирование по Сэнгеру, у всех пациентов была подтверждена новая найденная мутация p.Arg498Trp в гене *VPS33A* в гомозиготном состоянии и в гетерозиготном состоянии у всех родителей пациентов (рис.4). Вариант R498W был предсказан, как вызывающий заболевание, несколькими основными алгоритмами (оценка CADD v1.3 35, оценка SIFT 0,001, оценка Polyphen2 1, оценка Mutation Taster 1). Частота этого аллеля составляет 1 из 59 004 среди различных этнических групп в базе данных ExAC (chr12: 122717464 G / A) [5].

С целью создания метода быстрой молекулярно-генетической диагностики мутации с.1492C>T в гене *VPS33A*, был разработан набор с использованием полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР РВ) с полиморфным маркером *rs767748011* гена *VPS33A*. Измерение сигнала флуоресценции проводили на втором этапе реакции (60 °C — 0:20). Нами проанализировано 202 образцов ДНК индивидов якутской национальности и выявлена чрезвычайно высокая частота мутантного аллеля — 1:81. Расчетная частота заболевания в РС(Я) — 1:12000 новорожденных.

Обсуждение

Ген *VPS33A* расположен на хромосоме 12q24.31, содержит 13 экзонов. Мутация находится в 12 экзоне, который кодирует домен 2 белка *VPS33A*. На сегодняшний день только p.R498W была описана как му-

тация, которая приводит к развитию этого заболевания и накоплению гепарансульфата в моче и плазме больных. Повышение концентрации гепарансульфата может быть связано с тяжестью течения заболевания и использовано для селективного скрининга на заболевание. По этим результатам предположили, что дисфункция белка *VPS33A* приводит к накоплению ГАГ и вызывает МПС-подобный фенотип. Однако накопление субстратов не было вызвано снижением активности лизосомных ферментов. Продукт гена *VPS33A* является основной субъединицей комплекса HOPS. Комплекс HOPS участвует как в эндосомно-лизосомном слиянии, так и в работе аутофагосомы-лизосомы. Нокдаун гена *VPS33A* влияет на эндоцитарные и аутофагические пути [5-7]. Активность ферментов, участвующих в метаболизме ГАГ, у пациентов была в пределах нормы. Экстремально высокая частота мутации, вероятно, обусловлена эффектом основателя.

Клиническое течение у пациентов схоже с другими типами МПС. Характерными признаками МПС-ПС является ранняя манифестация заболевания и ранняя младенческая смертность, мультисистемное поражение органов. По литературным данным средний возраст начала заболевания других форм МПС составляет 6 месяцев, иногда позже — с 18 месяцев [1]. Дифференциальный диагноз нужно проводить со всеми типами МПС, ганглиодозами, болезнью Гоше, муколипидозами, болезнью Нимана-Пика (типы А, В, С), наследственным амилоидозом, синдромом Жакена, маннозидозами, болезнью Помпе, болезнью Фабри, болезнью Краббе, сиалидозом, фукозидозом. Для МПС-ПС характерно быстрое прогрессирование и летальный исход в младенческом возрасте. Прогноз неблагоприятный, большинство пациентов умерло от кардиореспираторной недостаточности в возрасте от 9–40 месяцев.

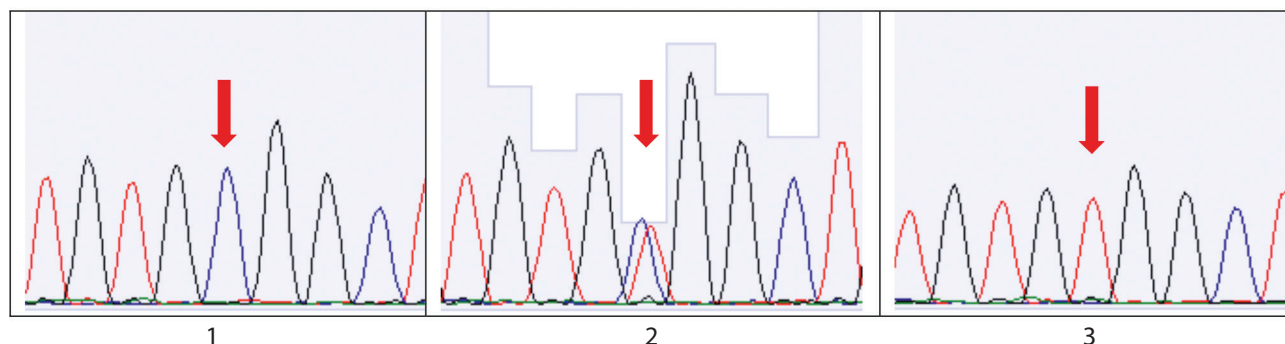


Рис 4. Результаты прямого секвенирования по Сэнгеру (стрелкой указано положение мутации 1 – дикий тип, 2 – гетерозиготное носительство мутации с.1492C>T/WT, 3 – гомозиготность по мутации с.1492C>T).

Родители пациентов с МПС-ПС являются гетерозиготными носителями мутации p.R498W. Семьи с уточненным диагнозом МПС-ПС являются группой высокого риска повторного рождения больных детей. Медико-генетическое консультирование с применением молекулярно-генетического тестирования на носительство мутации p.R498W в гене *VPS33A* позволит проводить своевременную диагностику МПС-ПС, а также его профилактику.

С целью выявления популяционно-генетических механизмов накопления МПС-ПС будет продолжено исследование по построению гаплотипов в локусах исследуемого заболевания в якутской популяции.

Литература

1. Краснополяская К. Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. М.: РОО «Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат», 2005. 364 с.
2. Краснов М.В., Краснов В.М., Григорьева М.Н. и др. Мукополисахаридозы у детей. Практическая медицина. 2010; 6(45):38–40.
3. Семячкина А. Н. Мукополисахаридозы у детей: клиника, диагностика, лечение, социальная адаптация и профилактика. Медицинская генетика. 2005; 4(6): 264
4. Гуринова Е. Е., Максимова Н.Р., Сухомьясова А.Л. Клиническое описание редкого аутосомно-рецессивного синдрома у якутских детей. Якутский медицинский журнал. 2014; 2(46):12–14
5. Kondo H., Maksimova N., Otomo T., Kato H., Imai A., Asano Y., Kobayashi K., Nojima S., Nakaya A., Hamada Y., Irahara K., Gurinova E., Sukhomiasova A., Nogovicina A., Savvina M., Yoshimori T., Ozono K., Sakai N. Mutation in VPS33A affects metabolism of glycosaminoglycans: a new type of mucopolysaccharidosis with severe systemic symptoms. Hum Mol Genet. 2017 Jan 1;26(1):173–183. doi: 10.1093/hmg/ddw377.
6. Dursun Ali, Yalnizoglu Dilek, Gerdane Omer F., et al. A probable new syndrome with the storage disease phenotype caused by the VPS33A gene mutation. *Clinical Dysmorphology*. 2017 26(1):1–12
7. Vasilev F., Sukhomiasova A., Otomo T.. Mucopolysaccharidosis-Plus Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020;21(2):421. Published 2020 Jan 9. doi:10.3390/ijms21020421

References

1. Krasnopol'skaya K. D. Nasledstvennyye bolezni obmena veshchestv. Spravochnoye posobiye dlya vrachey [Hereditary metabolic diseases. A reference manual for doctors]. Moscow: Center for Social Adaptation and Rehabilitation of Children «Fohat», 2005. 364 p. (In Russ).
2. Krasnov M.V., Krasnov V.M, Grigoryeva M.N., et al. Mukopolisakharidozy u detey [Mucopolysaccharidoses in children]. *Prakticheskaya meditsina* [Practical Medicine]. 2010;6(45):38–40. (In Russ).
3. Semyachkina A. N. Mukopolisakharidozy u detey: klinika, diagnostika, lecheniye, sotsial'naya adaptatsiya i profilaktika [Mucopolysaccharidosis in children: clinical picture, diagnosis, treatment, social adaptation and prevention]. *Meditsinskaya genetika* [Medical genetics]. 2005; 4(6): 264. (In Russ).
4. Gurinova Ye.Ye., Maksimova N.R., Sukhomiasova A.L. Klinicheskoye opisaniye redkogo autosomno – retsessivnogo sindroma u yakutskikh detey [Clinical description of a rare autosomal recessive syndrome in the Yakut children]. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal* [Yakut Medical Journal]. 2014; 2(46): 12–14 (In Russ).
5. Kondo H., Maksimova N., Otomo T., Kato H., Imai A., Asano Y., Kobayashi K., Nojima S., Nakaya A., Hamada Y., Irahara K., Gurinova E., Sukhomiasova A., Nogovicina A., Savvina M., Yoshimori T., Ozono K., Sakai N. Mutation in VPS33A affects metabolism of glycosaminoglycans: a new type of mucopolysaccharidosis with severe systemic symptoms. *Hum Mol Genet*. 2017 Jan 1;26(1):173–183. doi: 10.1093/hmg/ddw377.
6. Dursun Ali, Yalnizoglu Dilek, Gerdane Omer F., et al. A probable new syndrome with the storage disease phenotype caused by the VPS33A gene mutation. *Clinical Dysmorphology*. 2017 26(1):1–12
7. Vasilev F., Sukhomiasova A., Otomo T.. Mucopolysaccharidosis-Plus Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020;21(2):421. Published 2020 Jan 9. doi:10.3390/ijms21020421