

Новые подходы в диагностике и лечении мукополисахаридоза I типа у детей: клинический случай синдрома Гурлера у ребенка раннего возраста

А.Н. Дакуко^{1,2}, А.Ю. Соболева¹, Е.Б. Павлинова¹, Е.С. Соколова², А.Г. Кунгурцева²

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Ленина, д. 12, г. Омск, 644099, Россия)

² БУЗ Омской области «Областная детская клиническая больница» (ул. Куйбышева, д. 77, г. Омск, 644001, Россия)

Резюме

Синдром Гурлера — это наиболее тяжелая форма метаболического генетического заболевания, мукополисахаридоза типа I (МПС I), вызываемого мутацией гена IDUA, который кодирует фермент α -L-идуронидазу. Несмотря на относительную редкость этой патологии, вопросы своевременной диагностики приобретают большое значение. Среди существующих методов лечения МПС I выделяют ферментозаместительную терапию (ФЗТ) и аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В практике широко используются препараты для внутривенной ФЗТ, такие как ларонидаза; однако при синдроме Гурлера их эффективность ограничена. Эти препараты не способны преодолеть гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что мешает предотвращению прогрессирования неврологических нарушений. В этом случае «золотым стан-

дартом» лечения считается ТГСК. Тем не менее этот метод связан с рядом возможных осложнений, поэтому оптимальным временем его начала считается возраст до 2 лет, когда еще не развилась выраженная клиническая картина заболевания. Раннее проведение ТГСК способствует лучшему сохранению когнитивных функций и уменьшению соматических проявлений. Однако даже своевременное лечение не гарантирует полного избавления от тяжелых последствий болезни. Это подчеркивает необходимость поиска новых стратегий для повышения эффективности терапии, а также развития методов раннего скрининга и использования генно-инженерных технологий. Генная терапия (ГТ) представляется перспективным подходом к лечению МПС, так как она может обеспечить постоянное восполнение дефицитного фермента.

Ключевые слова: мукополисахаридоз I типа, синдром Гурлера, неонатальный скрининг, генная терапия, клинический случай

Для цитирования: Дакуко А.Н., Соболева А.Ю., Павлинова Е.Б., Соколова Е.С., Кунгурцева А.Г. Новые подходы в диагностике и лечении мукополисахаридоза I типа у детей: клинический случай синдрома Гурлера у ребенка раннего возраста. *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2025;3(1):53–61. doi: 10.31146/2949-4664-apps-3-1-52-60

Информация об авторах / Information about the authors

Дакуко Анастасия Николаевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-кардиолог БУЗ Омской области «Областная детская клиническая больница». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8390-343X>

✉ Соболева Алёна Юрьевна, ординатор кафедры госпитальной педиатрии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1225-2330> e-mail: alena20717@gmail.com

Павлинова Елена Борисовна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной педиатрии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6444-1871>

Соколова Елена Сергеевна, врач-кардиолог БУЗ Омской области «Областная детская клиническая больница». ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9506-3654>

Кунгурцева Анна Геннадьевна, зав. педиатрическим отделением БУЗ Омской области «Областная детская клиническая больница». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0025-8656>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Внешнее финансирование не привлекалось.

Anastasia N. Dakuko, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Hospital Pediatrics with a Course of Continuous Professional Education, Omsk State Medical University; Cardiologist, Omsk Regional Children's Clinical Hospital. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8390-343X>

✉ Alena Y. Soboleva, First-Year Resident in Pediatrics, Department of Hospital Pediatrics, with a Continuing Professional Education Course, Omsk State Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-12252330> e-mail: alena20717@gmail.com

Elena B. Pavlina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics with a Continuing Professional Education Course, Omsk State Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-64441871>

Elena S. Sokolova, Cardiologist, Omsk Regional Children's Clinical Hospital. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9506-3654>

Anna G. Kungurtseva, Head of the Pediatric Department, Omsk Regional Children's Clinical Hospital. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0025-8656>

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Funding source

No external funding was attracted.

New approaches to the diagnosis and treatment of mucopolysaccharidos type I in children: A clinical case of Hurler syndrome in a young child

A.N. Dakuko^{1,2}, A.Y. Soboleva¹, E.B. Pavlinova¹, E.S. Sokolova², A.G. Kungurtseva²

¹ Omsk State Medical University (12, Lenin str., Omsk, 644099, Russia)

² Children's Clinical Hospital (77, Kuibyshev str., Omsk, 644001, Russia)

Abstract

Hurler syndrome is the most severe form of mucopolysaccharidosis type I (MPS I). This is a metabolic genetic disorder caused by mutations in the IDUA gene, which encodes the α -L-iduronidase enzyme. Despite its rarity, timely diagnosis is critical. Current treatments for MPS I include enzyme replacement therapy (ERT) and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Intravenous ERT, such as laronidase, although being widely used, exhibits limited effectiveness due to its inability to cross the blood–brain barrier, thus failing to halt neurological deterioration. HSCT remains the gold standard, particularly

when performed before age 2, prior to developing severe clinical manifestations. Early HSCT allows better preservation of cognitive functions and mitigation of somatic symptoms, although carrying risks of complications and not guaranteeing complete recovery. These limitations underscore the need for innovative strategies, including improved early screening methods and genetic engineering technologies. Gene therapy (GT) is a promising approach, having the potential for sustained enzyme production to address the underlying deficiency.

Keywords: mucopolysaccharidosis, Hurler syndrome, neonatal screening, gene therapy

For citation: Dakuko A.N., Soboleva A.Y., Pavlinova E.B., Sokolova E.S., Kungurtseva A.G. New approaches to the diagnosis and treatment of mucopolysaccharidos type I in children: A clinical case of Hurler syndrome in a young child. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2025;3(1):53–61. doi: 10.31146/2949-4664-apps-3-1-52-60

Введение

Мукополисахаридоз I типа (МПС I) представляет собой редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся дефицитом метаболизма гликозаминогликанов (ГАГ), включая гепарансульфат и дерматансульфат, которые впоследствии накапливаются в различных органах тела в результате дефицита фермента α -L-идуронидазы [1, 2]. Среди вариантов МПС I известен синдром Гурлера. У ребенка в процессе жизни в результате нарушения катаболизма накапливаются гепарансульфат и дерматансульфат в тканях, что приводит к поражению костной системы, суставов, глаз, сердца, дыхательной системы и центральной нервной системы (ЦНС). Эта патология крайне тяжелая и имеет плохой прогноз из-за хронически протекающих инфекций, обструкции дыхательных путей и сердечной недостаточности. Промежуточная по тяжести форма — синдром Гурлера — Шейе, а наиболее мягко протекающая форма известна как синдром Шейе [4].

Основная часть

Средняя распространенность синдрома Гурлера в мире составляет около 0,7 на 100 000 живых новорожденных [5]. Редкость болезни, фрагментарные

клинические признаки и вариабельность симптомов диктуют низкую осведомленность врачей и родителей о МПС I, что приводит к несвоевременной диагностике, а когнитивные способности и физические показатели лучше сохраняются при раннем проведении ТГСК [6].

К ранним клиническим проявлениям заболевания относят сердечный шум, сообщающуюся гидроцефалию, тораколюмбальный кифоз, легкую гипотонию, задержку роста и пупочную грыжу [3, 7]. Типичные черты лица: запавшая переносица, пухлые губы, помутнение роговицы, микрогнатия, умеренный гипертрихоз, утолщение кожных покровов [8, 9]. Ретроспективное исследование показало, что патология со стороны дыхательной системы, аспирация при кормлении, отит среднего уха и паховая грыжа манифестируют в первом полугодии жизни ребенка, а остальные признаки появляются в возрасте 6–12 месяцев [10]. Накопление ГАГ в ротоглотке вызывает рост миндалин и аденоидов, способствуя возникновению осложнений вроде хронического тонзиллита и аденоидита на фоне рецидивирующих инфекций. У пациентов нередко выявляется трахеобронхомаляция, приводящая к такому опасному для жизни состоянию, как не-

проходимость дыхательных путей [11]. Со стороны опорно-двигательной системы часто определяется дисплазия тазобедренных суставов, аномалии тазовых костей и деформация бедренных костей [5, 12]. Отложение ГАГ на клапанах сердца может привести к гипертрофии правого и левого желудочка и в последующем к формированию сердечной недостаточности [13]. Помутнение роговицы наблюдается у большинства пациентов с МПС I [14]. Обширный дермальный меланоцитоз (монгольские пятна) характерен для нейронопатических лизосомных заболеваний и может быть результатом аномальной миграции меланоцитов вследствие взаимодействия накопленного субстрата и рецептора фактора роста нервов [9].

Для подтверждения диагноза требуется комплексная лабораторная оценка. Первичный скрининг включает определение ГАГ в моче с использованием диметилметиленового синего. Подтверждающим методом диагностики служит определение активности фермента α -L-идуронидазы в плазме крови, спинномозговой жидкости, лейкоцитах или культуре фибробластов [4, 15]. Исследование также проводится на амниоцитах и ворсинках хориона [16].

Для ранней диагностики проводят пилотные и региональные скрининговые программы в некоторых странах (Тайвань, Италия, Бразилия, Кувейт, США) [17, 18, 19, 20]. Используются методы tandemной масс-спектрометрии и цифровой флуометрии для выявления дефицита фермента [21, 22, 23]. Наиболее информативным является проведение первичного скрининга активности фермента в крови с последующим тестом второго уровня (определение ГАГ или секвенирование гена IDUA) [24, 25]. Молекулярная диагностика МПС I признана важной частью диагностического процесса и является обязательной после биохимических исследований в связи с появлением новых методов лечения и более четких корреляций между генотипом и фенотипом данного заболевания [9, 26].

Широко применяется в практике бинарная классификация пациентов по категориям тяжести. Тяжелые случаи связаны с нулевыми вариантами гена, приводящими к полной утрате активности фермента α -L-идуронидазы (синдром Гурлера). В то время как ослабленные варианты сопряжены с миссенс-мутациями, обеспечивающими частичную его функциональность (синдромы Гурлера — Шейе и Шейе). Сегодня биохимические показатели не всегда позволяют с уверенностью разделить фенотипы. Генотипический анализ дает возможность прогнозировать течение заболевания лишь для части пациентов. В связи с большим разнообразием вариантов гена IDUA и вариантов протекания заболевания необходима международная база данных, которая поможет точнее сопоставлять генотип с клиническими проявлениями [26].

Современные методы лечения мукополисахаридоза типа I включают трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и ферментозаместительную терапию (ФЗТ). ФЗТ ларонидазой (Aldurazyme) одобрена в 2003 году и применяется внутривенно еженедельно в дозе 0,58 мг/кг [27]. Ферментозаместительная терапия является традиционным вариантом лечения пациентов с МПС I. Она может использоваться как в качестве монотерапии, так и в качестве адъювантной терапии до и во время трансплантации у пациентов с тяжелым МПС I [37]. Долгосрочное лечение ларонидазой может привести к устойчивому улучшению, но не к нормализации плазменных и мочевых биомаркеров [38]. На фоне терапии наблюдается регресс гепатоспленомегалии и улучшение функциональных показателей дыхательной системы [37, 38]. Однако при такой терапии фермент практически не проникает через ГЭБ, что приводит к формированию осложнений со стороны центральной нервной системы (ЦНС). Кроме того, у большинства пациентов (90%) происходит выработка антител IgG к ларонидазе, что, в свою очередь, снижает эффективность ФЗТ [38].

Успешная аллогенная ТГСК, проведенная в возрасте до двух лет, может сохранить нейрокогнитивные функции, улучшить некоторые аспекты соматического заболевания и значительно повысить выживаемость. Через год после успешной ТГСК наблюдается уменьшение гепатоспленомегалии, характерного фенотипа лица, скованности суставов, апноэ во сне, заболеваний сердца и улучшается слух [9, 27, 28]. После ТГСК ферментативно компетентные макрофаги донора постепенно замещают макрофаги реципиента, которые нагружены неметаболизированными ГАГ [29]. Однако из-за низкого проникновения фермента в хондрициты и невозможности коррекции или замещения остеоцитов, ТГСК малоэффективна при заболеваниях костей. Данная терапия не способна существенно скорректировать уже сформировавшиеся изменения роговице и сердечных клапанах и ЦНС [30, 31, 32, 33].

Эффективность ТГСК зависит от уровня активности фермента после трансплантации, который связан со статусом донора (носитель/здоров) и типом донорских клеток (пуповинная кровь или костный мозг) и возраст реципиента [34].

Среди перспективных методов терапии можно отметить Valanafusp alpha — форма препарата с возможностью проникновения через ГЭБ, предназначенная для доставки фермента IDUA в клетки мозга для устранения накопления гликозаминогликанов гепарансульфата (ГС) и лизосомальных включений. Основной терапевтической целью Valanafusp alpha является стабилизация когнитивных функций при синдроме Гурлера. Проведенное в 2018 году исследование показало, что у детей плазменный клиренс препарата значительно выше, чем у взрослых.

лых. Авторы пришли к выводу, что данный метод продемонстрировал благоприятный профиль безопасности. Еженедельные внутривенные инфузии Valanafusp alpha стабилизировали функцию ЦНС и соматические проявления заболевания [39, 40]. Эти результаты подтвердили необходимость дальнейшего совершенствования этого препарата.

Еще один перспективный вариант лечения МПС I — генная терапия (ГТ), позволяющая обеспечить постоянную замену фермента [19, 42]. Для устранения неврологических проявлений доставка может быть осуществлена непосредственно в ЦНС (системно или путем введения *ex vivo*) в сочетании с ТГСК. Так можно достичь длительной устойчивой экспрессии фермента без необходимости многократных введений ФЗТ [43].

В пятилетнем исследовании по проведению генной терапии у детей в возрасте до 2 лет с синдромом Гурлера (все пациенты получили аутологичные гемопоэтические стволовые и прогениторные клетки, трансдуцированные *ex vivo* с помощью лентивирусного вектора, кодирующего α -L-идуронидазу (IDUA), после миелоаблативного кондиционирования) было продемонстрировано быстрое и устойчивое приживание генно-скорректированных клеток и супрафизиологическая активность IDUA в крови в течение месяца, которая длительно сохранялась. Уровень экскреции ГАГ у всех исследуемых нормализовался в течение 12 месяцев, снизилось содержание ГАГ в спинномозговой жидкости, что привело к стабилизации когнитивных способностей, снижение суставной скованности и нормализация антропометрических данных [45, 46].

Методы генной терапии *ex vivo* при МПС I были предприняты для усовершенствования ТГСК и снижения вероятности отторжения трансплантата, без рисков, связанных с дозозависимыми реакциями *in vivo*.

Генная терапия *in vivo* менее инвазивна, чем подходы *ex vivo*, и обычно предполагает введение пациенту однократной дозы посредством инъекции. После этого целевые клетки продуцируют корректирующий белок и секретируют его, что обеспечивает возможность перекрестной коррекции с другими немодифицированными клетками. В перспективе терапии МПС I стратегия *in vivo* приемлема ввиду минимальной инвазивности и потенциальных долгосрочных эффектов. Для доставки при ГТ чаще применяются терапевтически модифицированные вирусы, например аденоассоциированные вирусы (AAV). Такие векторы могут вводиться непосредственно в головной или спинной мозг либо системно через кровоток [42]. Векторы AAV, особенно серотипа 9, имеют широкую способность к трансдукции различных тканей и способны проходить через ГЭБ [46].

Отдельные сообщения демонстрируют возможность введения векторов непосредственно в суставы и роговицу. Но эти исследования проводились

исключительно на животных (собаках), у которых была успешно проведена внутрисуставная и внутрироговичная генная терапия для лечения дисплазии суставов и помутнений роговицы, связанных с МПС [47, 48]. Добавление копии IDUA в локус альбумина за счет редактирования генов с использованием нуклеаз цинк-пальцевых нуклеаз (ZFN) улучшило несколько параметров в мышинной модели [49].

Данные методы терапии перспективны, но еще недостаточно изучены. До их внедрения в рутинную практику следует учитывать риски инсерционного мутагенеза и подобрать ту дозировку вирусных векторов, которая позволит избежать их потенциальной токсичности [50].

Клинический случай

В 2024 году в Омской области был диагностирован случай мукополисахаридоза I типа (синдром Гурлера). Возраст девочки на момент последнего обследования — 3 года 3 месяца. Впервые госпитализирована в возрасте 2 лет (24.06.24 г.) в педиатрическое отделение БУЗОО «ОДКБ» с жалобами, со слов мамы, на задержку психоречевого развития, задержку моторного развития (не ходит, не стоит самостоятельно), помутнение роговицы, снижение слуха, тугоподвижность голеностопных суставов, большую окружность головы.

При объективном осмотре состояние средней степени тяжести по заболеванию. Не лихорадит. Сознание ясное. Контакт с ребенком затруднен из-за задержки психоречевого развития. Кожные покровы бледно-розовые, суховаты в области кистей и стоп, чистые. Слизистая небных дужек и задней стенки глотки разрыхлена, чистая. Носовое дыхание затруднено, отделяемое скудное слизистое. Продуктивный кашель (постназальный затек). При аускультации в легких дыхание проводится по всем полям, пуэрильное, хрипов нет. Тоны сердца несколько приглушены, ритм правильный, короткий негрубый систолический шум по левому краю грудины. Живот округлый, мягкий, безболезненный. Обращают на себя внимание типичные для МПС деформации лицевой области «гаргоилизм».

Из анамнеза известно, что ребенок во втором браке, второй беременности, в срок, весом 4180 граммов (первый ребенок здоров). Девочка с рождения плохо спала, капризничала. В 3 месяца мама начала отмечать большой прирост окружности головы. Ребенок не держал голову. В 4 месяца после проведенного МРТ головного мозга были выявлены множественные аномалии развития, в том числе гидроцефалия. Было проведено вентрикуло-перитонеальное шунтирование, на фоне которого самочувствие ребенка улучшилось. Однако в 8 месяцев и в 1 год потребовалось повторное шунтирование вследствие нарастания размеров ликворной системы. В возрасте 1 года посредством поведения ЭхоКГ (для выполнения

анестезиологического пособия) был выявлен врожденный порок развития сердца (бicuspidальный аортальный клапан с локальной аортальной регургитацией, недостаточность митрального клапана 2-й степени). Клиническая картина с возрастом прогрессировала. У ортопеда ребенок наблюдается с диагнозом: сгибательная контрактура коленных суставов, эквинусная деформация стоп. Офтальмологом был выставлен диагноз: диффузное легкое помутнение слоев роговицы, врожденная катаракта, парциальная атрофия зрительного нерва. В 2 года детским кардиологом заподозрен МПС I, в связи с чем рекомендована консультация генетика. Посредством проведения энзимодиагностики (13.03.24 г.) обнаружено резкое снижение активности идуронатсульфатазы. Путем выполнения ДНК-анализа гена *IDUA* (27.03.2024 г.) в экзоне 2-го гена обнаружен вариант с.208C>T (pGlu70Ter), в гомозиготном состоянии, описанный как патогенный. На основании этого выставлен заключительный клинический диагноз: МПС I тип, обусловленный вариантом с.208C>T в гомозиготном состоянии в гене *IDUA* (синдром Гурлера). Пациентка была направлена в Российскую детскую клиническую больницу (РДКБ) с целью повести аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Согласно решению консилиума РДКБ, выполнение данной операции оказалось нецелесообразным в связи с высоким риском развития осложнений. На данный момент ребенок получает еженедельную заместительную терапию ларонидазой (альдуразим) в педиатрическом отделении БУЗОО «ОДКБ».

Заключение

В связи с поздней диагностикой заболевания и высоким риском осложнений ребенку не смогли провести

Вклад авторов / Author contribution

Дакуко А.Н. — научная концепция публикации, структурирование материала, техническое редактирование.

Соболева А.Ю. — поиск и анализ литературы, структурирование материала, написание обзора.

Павлинова Е.Б. — обсуждение рукописи, техническое редактирование.

Соколова Е.С. — предоставление клинического случая, обсуждение рукописи.

Кунгурцева А.Г. — обсуждение рукописи.

Литература

1. Kubaski F., de Oliveira Poswar F., Michelin-Tirelli K. et al. Diagnosis of Mucopolysaccharidoses. *Diagnostics*. 2020;10(3):172. doi: 10.3390/diagnostics10030172.
2. Pierzynowska K., Gaffke L., Cyske Z. et al. Oxidative Stress in Mucopolysaccharidoses: Pharmacological Implications. *Molecules*. 2021;26(18):5616. doi: 10.3390/molecules26185616.
3. Hampe C.S., Eisengart J.B., Lund T.C. et al. Mucopolysaccharidosis Type I: A Review of the Natural History and Molecular Pathology. *Cells*. 2020;9(8):1838. doi: 10.3390/cells9081838.

ТГСК, что утяжеляет прогноз заболевания и снижает качество жизни ребенка, несмотря на проведение ФЗТ.

Редкость данной патологии и разрозненная клиническая симптоматика обуславливают низкую осведомленность врачей о синдроме Гурлера, что замедляет старт заместительной терапии и утяжеляет прогноз заболевания в целом.

В настоящее время реализуются региональные пилотные проекты скрининга новорожденных на МПС I типа. Надежные биомаркеры для раннего прогнозирования фенотипа, позволяющие принимать решение о целесообразности терапии, еще не полностью изучены. Ведущую роль в решении данной задачи играет создание международной базы данных с открытым доступом к вариантам нуклеотидной последовательности гена *IDUA* и исследование роли полиморфизмов, влияющих на проявления заболевания. Важен мультидисциплинарный подход к диагностике заболевания и знание специалистами разных специальностей ранних клинических маркеров МПС I типа для включения этой патологии в дифференциальный ряд с другими заболеваниями сердечно-сосудистой, нервной системы и опорно-двигательного аппарата.

Широко применяемые в практике на сегодняшний день методы лечения в виде ФЗТ и ТГСК не гарантируют полного выздоровления и восстановления когнитивных функций. Наилучшую эффективность показало сочетание этих методов лечения.

Изобретение новых методов терапии, включая генно-инженерные препараты и белки слияния, вселяет надежды на более благоприятный прогноз и высокое качество жизни у пациентов МПС I типа. Уже есть сообщения об успешном проведении генной терапии *ex vivo*. Такой подход, как редактирование гена *in vivo*, является перспективным, но пока потенциально небезопасным.

A.N. Dakuko — research design, data structuring, editing.

A.Y. Soboleva — literature review, data structuring, article writing.

E.B. Pavlinova — discussion of the manuscript, editing.

E.S. Sokolova — clinical case presentation, discussion of the manuscript.

A.G. Kungurtseva — discussion of the manuscript.

4. Рылова Н.В., Шакирова А.А., Хусаинова А.Р. и др. Мукополисахаридоз I типа – синдром Гурлера. *Практическая медицина*. 2020;18(1):128–131.
5. Вашакмадзе Н.Д., Костик М.М., Журкова Н.В. и др. Характеристика суставного синдрома у детей с мукополисахаридозом I типа. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(S6):567–575.
6. Aldenhoven M., Wynn R.F., Orchard P.J. et al. Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study. *Blood*. 2015;125(13):2164–2172. doi: 10.1182/blood-2014-11-608075.

7. Gupta R., Goyal M., Tiwari R., Bhandari A. Ventriculo-peritoneal shunt and bilateral herniotomies in mucopolysaccharidosis type I: A surgical challenge. *Saudi Journal for Health Sciences*. 2024;13(2):156–161. doi: 10.4103/sjhs.sjhs_65_24.
8. Канкасова М.Н., Мохова О.Г., Поздеева О.С. Гепатолиенальный синдром в практике педиатра. *Практическая медицина*. 2017;10(111):16–21.
9. Kubaski F., de Oliveira Poswar F., Michelin-Tirelli K. et al. Mucopolysaccharidosis Type I. *Diagnostics*. 2020; 10(3):161. doi: 10.3390/diagnostics10030161
10. Galimberti C., Madeo A., Di Rocco M. et al. Mucopolysaccharidoses: early diagnostic signs in infants and children. *Ital J Pediatr*. 2018;44 (Suppl 2). 133. doi: 10.1186/s13052-018-0550-5.
11. Arn P., Bruce I.A., Wraith J.E. et al. Airway-related symptoms and surgeries in patients with mucopolysaccharidosis I. *Annals of Otolaryngology & Laryngology*. 2015;124(3):198–205. doi: 10.1177/0003489414550154.
12. Schmidt M., Breyer S., Löbel U. et al. Musculoskeletal manifestations in mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome) following hematopoietic stem cell transplantation. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2016; 11:93. doi: 10.1186/s13023-016-0470-7.
13. Pillai N.R., Ahmed A., Vanyo T., Whitley C.B. Early Neonatal Cardiac Phenotype in Hurler Syndrome: Case Report and Literature Review. *Genes*. 2022;13(8):1293. doi: 10.3390/genes13081293
14. Tomatsu S., Pitz S., Hampel U. Ophthalmological Findings in Mucopolysaccharidoses. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(9):1467. doi: 10.3390/jcm8091467
15. Lin H-Y., Lee C-L., Lo Y-T. et al. An At-Risk Population Screening Program for Mucopolysaccharidoses by Measuring Urinary Glycosaminoglycans in Taiwan. *Diagnostics*. 2019;9(4):140. doi: 10.3390/diagnostics9040140
16. Leal A.F., Nieto W.G., Candelo E. et al. Hematological Findings in Lysosomal Storage Disorders: A Perspective from the Medical Laboratory. *EJIFCC*. 2022;33(1):28–42. Published 2022 Apr 11.
17. Lin S.P., Lin H.Y., Wang T.J. et al. A pilot newborn screening program for Mucopolysaccharidosis type I in Taiwan. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:147. doi: 10.1186/1750-1172-8-147.
18. Alsharhan H., Haider M.Z., Qadoura B. et al. Enzymatic testing for mucopolysaccharidosis type I in Kuwaiti newborns: a preliminary study toward newborn screening. *Frontiers in Pediatrics*. 2024;12. doi: 10.3389/fped.2024.1376053.
19. Gragnaniello V., Cazzorla C., Guerardi D. et al. Light and Shadows in Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders: Eight Years of Experience in North-east Italy. *International Journal of Neonatal Screening*. 2024;10(1):3. doi: 10.3390/ijns10010003.
20. Ames E.G., Fisher R., Kleyn M., Ahmad A. Current Practices for U.S. Newborn Screening of Pompe Disease and MPSI. *International Journal of Neonatal Screening*. 2020;6(3):72. doi: 10.3390/ijns6030072.
21. Burlina A.B., Gragnaniello V. Newborn screening of mucopolysaccharidosis type I. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2022;59(4):257–277. doi: 10.1080/10408363.2021.2021846.
22. Donati M.A., Pasquini E., Spada M. et al. Newborn screening in mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr*. 2018;44:25–34. doi: 10.1186/s13052-018-0552-3
23. Peck D.S., Lacey J.M., White A.L. et al. Incorporation of Second-Tier Biomarker Testing Improves the Specificity of Newborn Screening for Mucopolysaccharidosis Type I. *International Journal of Neonatal Screening*. 2020;6(1):10. doi: 10.3390/ijns6010010
24. Clarke L.A., Dickson P., Ellinwood N.M., Klein T.L. Newborn Screening for Mucopolysaccharidosis I: Moving Forward Learning from Experience. *International Journal of Neonatal Screening*. 2020;6(4):91. doi: 10.3390/ijns6040091.
25. Clarke L.A., Atherton A.M., Burton B.K. et al. Mucopolysaccharidosis type I newborn screening: best practices for diagnosis and management. *The Journal of pediatrics*. 2017;182:363–370. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.11.036.
26. Clarke L.A., Giugliani R., Guffon N. et al. Genotype-phenotype relationships in mucopolysaccharidosis type I (MPS I): Insights from the International MPS I Registry. *Clinical genetics*. 2019;96(4):281–289. doi: 10.1111/cge.13583.
27. Михайлова С.В., Слатецкая А.Н., Пристанскова Е.А. и др. Мукополисахаридоз I типа: современные подходы к терапии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2019;17(4):35–42.
28. Eisengart J.B., Rudser K.D., Xue Y. et al. Long-term outcomes of systemic therapies for Hurler syndrome: an international multicenter comparison. *Genetics in Medicine*. 2018;20(12):1423–1429. doi: https://doi.org/10.1038/gim.2018.29.
29. Вшакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Журкова Н.В. и др. Результаты ферментозаместительной терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с синдромом Гурлер: клинические случаи. *Вопросы современной педиатрии*. 2019;18(3):196–202.
30. Бабушкин А.Э., Хуснутдинова Э.Г., Рыскулова Э.К. и др. Редкие случаи мукополисахаридоза I типа у детей с синдромом Гурлера и Гурлера — Шейе. *Российский офтальмологический журнал*. 2018;11(1):53–58.
31. Kunin-Batson A.S., Shapiro E.G., Rudser K.D. et al. Long-term cognitive and functional outcomes in children with mucopolysaccharidosis (MPS)-IH (Hurler syndrome) treated with hematopoietic cell transplantation. *JIMD Reports*. 2016;29:95–102. doi: 10.1007/8904_2015_521
32. Gardin A., Castelle M., Pichard S. et al. Long term follow-up after haematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidosis type IH: a retrospective study of 51 patients. *Bone Marrow Transplantation*. 2023;58(3):295–302. doi: 10.1007/8904_2015_521.

33. Azario I., Pievani A., Del Priore F. et al. Neonatal umbilical cord blood transplantation halts skeletal disease progression in the murine model of MPS-I. *Scientific Reports*. 2017;7(1):9473. doi: 10.1038/s41598-017-09958-9.
34. Loeb A.M., Pattwell S.S., Meshinchi S. et al. Donor bone marrow-derived macrophage engraftment into the central nervous system of patients following allogeneic transplantation. *Blood Advances*. 2023;7(19):5851–5859. doi: 10.1182/bloodadvances.2023010409.
35. Hampe C.S., Wesley J., Lund T.C., Orchard P.J. et al. Mucopolysaccharidosis Type I: Current Treatments, Limitations, and Prospects for Improvement. *Biomolecules*. 2021;11(2):189. doi: 10.3390/biom11020189.
36. Gupta A., Downey M., Shanley R. et al. Reduced-toxicity (BuFlu) conditioning is better tolerated but has a higher second transplantation rate compared to myeloablative conditioning (BuCy) in children with inherited metabolic disorders. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2020;26(3):486–492. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.11.014.
37. Намазова-Баранова Л.С., Вашакмадзе Н.Д., Бабайкина М.А. и др. Эффективность современных методов лечения пациентов с мукополисахаридозом I типа. *Педиатрическая фармакология*. 2014;11(6):76–79.
38. Jameson E., Jones S., Remington T. Enzyme replacement therapy with laronidase (Aldurazyme®) for treating mucopolysaccharidosis type I. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;6:Art. No.: CD009354. doi: 10.1002/14651858.CD009354.pub5.
39. Giugliani R., Giugliani L., de Oliveira Poswar F. et al. Neurocognitive and somatic stabilization in pediatric patients with severe Mucopolysaccharidosis Type I after 52 weeks of intravenous brain-penetrating insulin receptor antibody-iduronidase fusion protein (valanafusp alpha): an open label phase 1–2 trial. *Orphanet journal of rare diseases*. 2018;13:110. doi: 10.1186/s13023-018-0849-8.
40. Pardridge W.M., Boado R.J., Giugliani R. et al. Plasma Pharmacokinetics of Valanafusp Alpha, a Human Insulin Receptor Antibody-Iduronidase Fusion Protein, in Patients with Mucopolysaccharidosis Type I. *BioDrugs*. 2018;32:169–176. doi: 10.1007/s40259-018-0264-7.
41. Fraldi A., Serafini M., Sorrentino N.C. et al. Gene therapy for mucopolysaccharidoses: *in vivo* and *ex vivo* approaches. *Italian journal of pediatrics*. 2018;44(Suppl 2):130. doi: 10.1186/s13052-018-0565-y.
42. Ellison S., Parker K. H., Bigger B. Advances in therapies for neurological lysosomal storage disorders. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2023;46(5):874–905. doi: 10.1002/jimd.12615.
43. Wu X., He X., Liu F. et al. Development and clinical translation of *ex vivo* gene therapy. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2022;20:2986–3003. doi: 10.1016/j.csbj.2022.06.015.
44. Gentner B., Tucci F., Galimberti S. et al. Ex vivo hematopoietic stem cell gene therapy for mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome). *Molecular Genetics and Metabolism*. 2021;132:42–43. doi: hdl.handle.net/2158/1302347.
45. Gentner B., Tucci F., Galimberti S., Fumagalli F. et al. Hematopoietic stem-and progenitor-cell gene therapy for Hurler syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(21):1929–1940. doi: 10.1056/NEJMoa2106596.
46. Belur L.R., Romero M., Lee J., Podetz-Pedersen K.M. et al. Comparative effectiveness of intracerebroventricular, intrathecal, and intranasal routes of AAV9 vector administration for genetic therapy of neurologic disease in murine mucopolysaccharidosis type I. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2021;14:618360. doi: 10.3389/fnmol.2021.618360.
47. Wang R.Y.J., Kan S.H., Zhang H. et al. Intra-articular AAV9 α -L-iduronidase gene replacement in the canine model of mucopolysaccharidosis type I. *Advances in Cell and Gene Therapy*. 2023;2023(1):7419017. doi: 10.1155/2023/7419017.
48. Miyadera K., Conatser L., Llanga T.A. et al. Intrastromal gene therapy prevents and reverses advanced corneal clouding in a canine model of mucopolysaccharidosis I. *Molecular Therapy*. 2020;28(6):1455–1463. doi: 10.1016/j.ymthe.2020.04.004.
49. Harmatz P., Prada C.E., Burton B.K. et al. First-in-human *in vivo* genome editing via AAV-zinc-finger nucleases for mucopolysaccharidosis I/II and hemophilia B. *Molecular Therapy*. 2022;30(12):3587–3600. doi: 10.1016/j.ymthe.2022.10.010.
50. Hordeaux J., Hinderer C., Goode T. et al. Toxicology study of intra-cisterna magna adeno-associated virus 9 expressing human alpha-L-iduronidase in rhesus macaques. *Molecular Therapy Methods & Clinical Development*. 2018;10:79–88. doi: 10.1016/j.omtm.2018.06.003.

References

1. Kubaski F., de Oliveira Poswar F., Michelin-Tirelli K. et al. Diagnosis of Mucopolysaccharidoses. *Diagnostics*. 2020;10(3):172. doi: 10.3390/diagnostics10030172.
2. Pierzynowska K., Gaffke L., Cyske Z. et al. Oxidative Stress in Mucopolysaccharidoses: Pharmacological Implications. *Molecules*. 2021;26(18):5616. doi: 10.3390/molecules26185616.
3. Hampe C.S., Eisengart J.B., Lund T.C. et al. Mucopolysaccharidosis Type I: A Review of the Natural History and Molecular Pathology. *Cells*. 2020;9(8):1838. doi: 10.3390/cells9081838.
4. Rylova N.V., Shakirova A.A., Khusainova A.R. et al. Mucopolysaccharidosis type I - Hurler syndrome. *Practical Medicine*. 2020;18(1):128–131 (In Russ).
5. Vashakmadze N.D., Kostik M.M., Zhurkova N.V. et al. Characteristics of joint syndrome in children with mucopolysaccharidosis type I. *Questions of Modern Pediatrics*. 2021;20(S6):567–575 (In Russ).

6. Aldenhoven M., Wynn R.F., Orchard P.J. et al. Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study. *Blood*. 2015;125(13):2164–2172. doi: 10.1182/blood-2014-11-608075.
7. Gupta R., Goyal M., Tiwari R., Bhandari A. Ventriculo-peritoneal shunt and bilateral herniotomies in mucopolysaccharidosis type I: A surgical challenge. *Saudi Journal for Health Sciences*. 2024;13(2):156–161. doi: 10.4103/sjhs.sjhs_65_24.
8. Kankasova M.N., Mokhova O.G., Pozdeeva O.S. Hepatolienal syndrome in pediatric practice. *Pract Med*. 2017;10(111):16–21 (In Russ.).
9. Kubaski F., de Oliveira Poswar F., Michelin-Tirelli K. et al. Mucopolysaccharidosis Type I. *Diagnostics*. 2020;10(3):161. doi: 10.3390/diagnostics10030161
10. Galimberti C., Madeo A., Di Rocco M. et al. Mucopolysaccharidoses: early diagnostic signs in infants and children. *Ital J Pediatr*. 2018;44 (Suppl 2). 133. doi: 10.1186/s13052-018-0550-5.
11. Arn P., Bruce I.A., Wraith J.E. et al. Airway-related symptoms and surgeries in patients with mucopolysaccharidosis I. *Annals of Otolaryngology & Laryngology*. 2015;124(3):198–205. doi: 10.1177/0003489414550154.
12. Schmidt M., Breyer S., Löbel U. et al. Musculoskeletal manifestations in mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome) following hematopoietic stem cell transplantation. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2016;11:93. doi: 10.1186/s13023-016-0470-7.
13. Pillai N.R., Ahmed A., Vanyo T., Whitley C.B. Early Neonatal Cardiac Phenotype in Hurler Syndrome: Case Report and Literature Review. *Genes*. 2022;13(8):1293. doi: 10.3390/genes13081293
14. Tomatsu S., Pitz S., Hampel U. Ophthalmological Findings in Mucopolysaccharidoses. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(9):1467. doi: 10.3390/jcm8091467
15. Lin H.-Y., Lee C.-L., Lo Y.-T. et al. An At-Risk Population Screening Program for Mucopolysaccharidoses by Measuring Urinary Glycosaminoglycans in Taiwan. *Diagnostics*. 2019;9(4):140. doi: 10.3390/diagnostics9040140
16. Leal A.F., Nieto W.G., Candelo E. et al. Hematological Findings in Lysosomal Storage Disorders: A Perspective from the Medical Laboratory. *EJIFCC*. 2022;33(1):28–42. Published 2022 Apr 11.
17. Lin S.P., Lin H.Y., Wang T.J. et al. A pilot newborn screening program for Mucopolysaccharidosis type I in Taiwan. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:147. doi: 10.1186/1750-1172-8-147.
18. Alsharhan H., Haider M.Z., Qadoura B. et al. Enzymatic testing for mucopolysaccharidosis type I in Kuwaiti newborns: a preliminary study toward newborn screening. *Frontiers in Pediatrics*. 2024;12. doi: 10.3389/fped.2024.1376053.
19. Gragnaniello V., Cazzorla C., Gualdi D. et al. Light and Shadows in Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders: Eight Years of Experience in North-east Italy. *International Journal of Neonatal Screening*. 2024;10(1):3. doi: 10.3390/ijns10010003.
20. Ames E.G., Fisher R., Kleyn M., Ahmad A. Current Practices for U.S. Newborn Screening of Pompe Disease and MPSI. *International Journal of Neonatal Screening*. 2020;6(3):72. doi: 10.3390/ijns6030072.
21. Burlina A.B., Gragnaniello V. Newborn screening of mucopolysaccharidosis type I. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2022;59(4):257–277. doi: 10.1080/10408363.2021.2021846.
22. Donati M.A., Pasquini E., Spada M. et al. Newborn screening in mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr*. 2018;44:25–34. doi: 10.1186/s13052-018-0552-3
23. Peck D.S., Lacey J.M., White A.L. et al. Incorporation of Second-Tier Biomarker Testing Improves the Specificity of Newborn Screening for Mucopolysaccharidosis Type I. *International Journal of Neonatal Screening*. 2020;6(1):10. doi: 10.3390/ijns6010010
24. Clarke L.A., Dickson P., Ellinwood N.M., Klein T.L. Newborn Screening for Mucopolysaccharidosis I: Moving Forward Learning from Experience. *International Journal of Neonatal Screening*. 2020;6(4):91. doi: 10.3390/ijns6040091.
25. Clarke L.A., Atherton A.M., Burton B.K. et al. Mucopolysaccharidosis type I newborn screening: best practices for diagnosis and management. *The Journal of pediatrics*. 2017;182:363–370. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.11.036.
26. Clarke L.A., Giugliani R., Guffon N. et al. Genotype-phenotype relationships in mucopolysaccharidosis type I (MPS I): Insights from the International MPS I Registry. *Clinical genetics*. 2019;96(4):281–289. doi: 10.1111/cge.13583.
27. Mikhaylova S.V., Slatetskaya A.N., Pristanskova E.A. et al. Mucopolysaccharidosis type I: modern approaches to therapy. *Questions of Hematology/Oncology and Immunopathology in Pediatrics*. 2019;17(4):35–42 (In Russ.).
28. Eisengart J.B., Rudser K.D., Xue Y. et al. Long-term outcomes of systemic therapies for Hurler syndrome: an international multicenter comparison. *Genetics in Medicine*. 2018;20(12):1423–1429. doi: https://doi.org/10.1038/gim.2018.29.
29. Vashakmadze N.D., Namazova-Baranova L.S., Zhurkova N.V. et al. Results of enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation in patients with Hurler syndrome: clinical cases. *Questions of Modern Pediatrics*. 2019;18(3):196–202 (In Russ.).
30. Babushkin A.E., Khusnutdinova E.G., Ryskulova E.K. et al. Rare cases of type I mucopolysaccharidosis in children with Hurler and Hurler-Scheie syndromes. *Russian Ophthalmological Journal*. 2018;11(1):53–58 (In Russ.).
31. Kunin-Batson A.S., Shapiro E.G., Rudser K.D. et al. Long-term cognitive and functional outcomes in children with mucopolysaccharidosis (MPS)-IH (Hurler syndrome) treated with hematopoietic cell

- transplantation. *JIMD Reports*. 2016;29:95–102. doi: 10.1007/8904_2015_521
32. Gardin A., Castelle M., Pichard S. et al. Long term follow-up after haematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidosis type IH: a retrospective study of 51 patients. *Bone Marrow Transplantation*. 2023;58(3):295–302. doi: 10.1007/8904_2015_521.
 33. Azario I., Pievani A., Del Priore F. et al. Neonatal umbilical cord blood transplantation halts skeletal disease progression in the murine model of MPS-I. *Scientific Reports*. 2017; 7(1):9473. doi: 10.1038/s41598-017-09958-9.
 34. Loeb A.M., Pattwell S.S., Meshinchi S. et al. Donor bone marrow-derived macrophage engraftment into the central nervous system of patients following allogeneic transplantation. *Blood Advances*. 2023;7(19):5851–5859. doi: 10.1182/bloodadvances.2023010409.
 35. Hampe C.S., Wesley J., Lund T.C., Orchard P.J. et al. Mucopolysaccharidosis Type I: Current Treatments, Limitations, and Prospects for Improvement. *Biomolecules*. 2021;11(2):189. doi: 10.3390/biom11020189.
 36. Gupta A., Downey M., Shanley R. et al. Reduced-toxicity (BuFlu) conditioning is better tolerated but has a higher second transplantation rate compared to myeloablative conditioning (BuCy) in children with inherited metabolic disorders. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2020;26(3):486–492. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.11.014
 37. Namazova-Baranova L.S., Vashakmadze N.D., Babaykina M.A. et al. Effectiveness of Modern Treatment Methods for Patients with Mucopolysaccharidosis Type I. *Pediatric Pharmacology*. 2014;11(6):76–79 (In Russ.).
 38. Jameson E., Jones S., Remington T. Enzyme replacement therapy with laronidase (Aldurazyme®) for treating mucopolysaccharidosis type I. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;6:Art. No.: CD009354. doi: 10.1002/14651858.CD009354.pub5.
 39. Giugliani R., Giugliani L., de Oliveira Poswar F. et al. Neurocognitive and somatic stabilization in pediatric patients with severe Mucopolysaccharidosis Type I after 52 weeks of intravenous brain-penetrating insulin receptor antibody-iduronidase fusion protein (valanafusp alpha): an open label phase 1–2 trial. *Orphanet journal of rare diseases*. 2018;13:110. doi: 10.1186/s13023-018-0849-8.
 40. Pardridge W.M., Boado R.J., Giugliani R. et al. Plasma Pharmacokinetics of Valanafusp Alpha, a Human Insulin Receptor Antibody-Iduronidase Fusion Protein, in Patients with Mucopolysaccharidosis Type I. *BioDrugs*. 2018;32:169–176. doi: 10.1007/s40259-018-0264-7.
 41. Fraldi A., Serafini M., Sorrentino N.C. et al. Gene therapy for mucopolysaccharidoses: *in vivo* and *ex vivo* approaches. *Italian journal of pediatrics*. 2018;44(Suppl 2):130. doi: 10.1186/s13052-018-0565-y.
 42. Ellison S., Parker K. H., Bigger B. Advances in therapies for neurological lysosomal storage disorders. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2023;46(5):874–905. doi: 10.1002/jimd.12615.
 43. Wu X., He X., Liu F. et al. Development and clinical translation of *ex vivo* gene therapy. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2022;20:2986–3003. doi: 10.1016/j.csbj.2022.06.015.
 44. Gentner B., Tucci F., Galimberti S. et al. Ex vivo hematopoietic stem cell gene therapy for mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome). *Molecular Genetics and Metabolism*. 2021;132:42–43. doi: hdl.handle.net/2158/1302347.
 45. Gentner B., Tucci F., Galimberti S., Fumagalli F. et al. Hematopoietic stem-and progenitor-cell gene therapy for Hurler syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(21):1929–1940. doi:10.1056/NEJMoa2106596.
 46. Belur L.R., Romero M., Lee J., Podetz-Pedersen K.M. et al. Comparative effectiveness of intracerebroventricular, intrathecal, and intranasal routes of AAV9 vector administration for genetic therapy of neurologic disease in murine mucopolysaccharidosis type I. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2021;14:618360. doi: 10.3389/fnmol.2021.618360.
 47. Wang R.Y.J., Kan S.H., Zhang H. et al. Intra-articular AAV9 α -L-iduronidase gene replacement in the canine model of mucopolysaccharidosis type I. *Advances in Cell and Gene Therapy*. 2023;2023(1):7419017. doi: 10.1155/2023/7419017.
 48. Miyadera K., Conatser L., Llanga T.A. et al. Intrastromal gene therapy prevents and reverses advanced corneal clouding in a canine model of mucopolysaccharidosis I. *Molecular Therapy*. 2020;28(6):1455–1463. doi: 10.1016/j.ymthe.2020.04.004.
 49. Harmatz P., Prada C.E., Burton B.K. et al. First-in-human *in vivo* genome editing via AAV-zinc-finger nucleases for mucopolysaccharidosis I/II and hemophilia B. *Molecular Therapy*. 2022;30(12):3587–3600. doi: 10.1016/j.ymthe.2022.10.010.
 50. Hordeaux J., Hinderer C., Goode T. et al. Toxicology study of intra-cisterna magna adeno-associated virus 9 expressing human alpha-L-iduronidase in rhesus macaques. *Molecular Therapy Methods & Clinical Development*. 2018;10:79–88. doi: 10.1016/j.omtm.2018.06.003.

Поступила 26.11.2024

Принята в печать: 31.03.2025