

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ЛЕША - НАЙХАНА

Гололобова И.А.¹, Романова Э.В.¹, Путхенпуракал Т.А.¹, Сипров А.В.¹, Коваленко Е.Н.¹

¹ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Саранск, e-mail: alek-s13@mail.ru

Синдром Леша - Найхана – это тяжелое наследственное заболевание, сцепленное с X-хромосомой и обусловленное нарушением пуринового обмена вследствие отсутствия либо дефицита фермента гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы (ГФРТ) и аномальным накоплением мочевой кислоты в крови. Синдром Леша - Найхана характеризуется не только изменением поведения с проявлениями аутоагрессии, сниженным уровнем умственного и физического развития и неврологическими нарушениями по типу детского церебрального паралича, но и мочекишечной нефропатией из-за гиперпродукции мочевой кислоты. До сих пор педиатры и детские неврологи, в чьей практике встречается данный синдром, сталкиваются с проблемой своевременной диагностики этого заболевания. Вместе с тем ранняя диагностика заболевания обуславливает своевременное начало соответствующей терапии, а также актуализирует проведение медико-генетического консультирования семьям с такими детьми. В связи с этим нами проведена систематизация имеющихся сведений о диагностике и лечении синдрома Леша - Найхана с учетом современных данных для расширения представления у врачей соответствующих специальностей о современных диагностических возможностях в выявлении данной патологии и существующих подходах к лечению этого синдрома. В работе проанализирован 21 литературный источник преимущественно за последние 8 лет на основе баз данных MEDLINE, PubMed, Springer, Sci-Hub, eLibrary. Сфокусировано внимание на комплексном подходе к диагностике заболевания для раннего выявления его симптомов и своевременного начала оптимальной терапии с описанием традиционных методов лечения и новых подходов к терапии данной патологии.

Ключевые слова: синдром Леша - Найхана, диагностика, лечение гиперурикемии, самоповреждение, глубокая стимуляция мозга.

MODERN ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF LESCH-NYHAN SYNDROME

Gololobova I.A.¹, Romanova E.V.¹, Puthenpurackal T.A.¹, Siprov A.V.¹, Kovalenko E.N.¹

¹N.P. Ogarev Mordovia State University, Saransk, e-mail: alek-s13@mail.ru

Lesch-Nyhan syndrome is a severe hereditary disease linked to the X chromosome caused by purine metabolism disturbance due to the hypoxanthine-guaninephosphoribosyltransferase enzyme (HGPRT) absence or deficiency and an abnormal increase of the uric acid content in the blood. Lesch-Nyhan syndrome is characterized not only by a change in behavior with manifestations of auto-aggression, a reduced level of mental and physical development and neurological disorders such as cerebral palsy, but also by uric acid nephropathy caused by hyperproduction of uric acid. Until now, pediatricians and pediatric neurologists, in whose practice this syndrome occurs, are faced with the problem of timely diagnosis of this disease. At the same time, early diagnosis of the disease determines the timely initiation of appropriate therapy, and also actualizes the carry out of medical genetic counseling for families with such children. In this regard, we systematized the available information on the diagnosis and treatment of Lesh-Nayhan syndrome, taking into account modern data. This will expand the understanding of doctors of relevant specialties about modern diagnostic capabilities in detecting this pathology and existing approaches to the treatment of this syndrome. We analyzed 21 literary sources mainly over the last 8 years based on MEDLINE, PubMed, Springer, Sci-Hub, eLibrary databases. We focused on an integrated approach to diagnosing the disease for early detection of its symptoms and timely initiation of optimal therapy with discussion about traditional methods of treatment and new approaches to the treatment of this pathology.

Keywords: Lesch-Nyhan syndrome, diagnosis, treatment of hyperuricemia, self-injury, deep brain stimulation.

Синдром Леша - Найхана – наследственное заболевание, сцепленное с X-хромосомой и обусловленное нарушением пуринового обмена с избыточным накоплением мочевой

кислоты. Патология встречается в основном у мужчин и очень редко - у женщин. Распространенность заболевания в популяции 1:380000 [1].

Впервые синдром Леша - Найхана был описан в 1964 г. у братьев 4 и 8 лет, у которых наблюдалось двигательное расстройство, первоначально диагностированное как церебральный паралич, умственная отсталость, гиперурикемия, камни в почках и самопокусывание, приводящее к членовредительству. В 1967 г. Сигмиллер и др. определили, что заболевание связано с метаболическим нарушением пуринового обмена, возникающим в результате дефицита фермента гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы (ГФРТ), восстанавливающего пурины. Вскоре Беккер и др. смогли локализовать ген на длинном плече X-хромосомы (q26-q27), который связан с развитием данного синдрома [2].

Цель исследования: систематизировать имеющиеся сведения о диагностике и лечении синдрома Леша - Найхана с учетом новых данных и расширить представление у врачей соответствующих специальностей о существующих диагностических приемах, новых тенденциях и современных возможностях в лечении таких пациентов.

Материалы и методы исследования. В ходе анализа использован 21 литературный источник. Для получения наиболее полной и актуальной информации выполнены поисковые запросы в базах данных MEDLINE, PubMed, Springer, Sci-Hub, а также на портале eLibrary.

Клинические симптомы. Известно, что при синдроме Леша - Найхана задержка развития проявляется в первый год жизни вместе с гипотонией и задержкой двигательного развития при сидении, ползании и ходьбе, проявляющейся к 3-6-месячному возрасту. В последующие месяцы появляются аномальные экстрапирамидные непроизвольные движения, характеризующиеся дистонией действия. Двигательная недостаточность настолько серьезна, что практически все дети прикованы к инвалидным креслам. Поведение, приводящее к самоповреждению, в первую очередь к самопокусыванию, обычно становится ещё одним характерным клиническим признаком в возрасте 3 лет, часто начинаясь примерно в это время из-за прорезывания зубов, и сохраняется на протяжении всего детского и подросткового возраста, требуя специальных средств защиты и ухода за зубами.

У пациентов с синдромом Леша - Найхана отмечается легкая либо умеренная степень интеллектуального недоразвития с выраженным дефицитом активного внимания. Гиперпродукция мочевой кислоты обуславливает развитие мочекислотной нефропатии уже в первые годы жизни с эпизодами микро- и макрогематурии. Все эти факторы увеличивают риск образования камней в почках, почечной недостаточности, подагрического артрита [3].

Диагностика. Особое внимание следует уделить анамнезу заболевания, который может быть ключом к правильному и точному диагнозу. В случае медленного прогрессирования заболевания, после первых 6 месяцев жизни и при наличии вышеуказанных

неврологических нарушений на фоне мочекишлой нефропатии, дополнительные обследования позволяют обоснованно подтвердить или опровергнуть диагноз.

Существует ряд наиболее эффективных методов диагностики синдрома Леша - Найхана. Одним из них является метод детекции соответствующей HPRT1-генетической мутации путем прямого автоматического секвенирования кодирующих участков гена и прилегающих к ним последовательностей интронов. Помочь в подтверждении диагноза может и энзимодиагностика (определение активности ГФРТ в эритроцитах, имеющее еще и прогностическое значение, а также в культурах лимфобластов или фибробластов) [3].

Применение биохимического исследования крови с выявлением гиперурикемии в сочетании с усилением выделения уратов с мочой является дополнительным методом в процессе диагностики. Коэффициент соотношения ураты/креатинин в разовой порции мочи выше 2,0 в детском возрасте до 10 лет свидетельствует об избыточной продукции мочевой кислоты и является одним из достоверных показателей в оценке эффективности лечения заболевания. Таким образом, неврологическое обследование и анализы крови и мочи помогают установить правильный и точный диагноз [3].

Shi W. и соавторами предложен неинвазивный метод определения мочевой кислоты в слюне пациентов с синдромом Леша - Найхана с использованием одноразовых биосенсоров, изготовленных методом трафаретной печати на подложке из гибкого полиэтилентерефталата (ПЭТ). Рабочий электрод был модифицирован углеродными нанотрубками с последующей обработкой уриказой для повышения селективности к определению мочевой кислоты. В результате биосенсор продемонстрировал хорошую электрокаталитическую активность в отношении мочевой кислоты с высокой чувствительностью и широким линейным диапазоном, который охватывает весь диапазон уровней мочевой кислоты в слюне пациента [4]. Разработаны и другие высокоточные методы индикации мочевой кислоты в организме, например с использованием электрохимического датчика, изготовленного с применением металлоорганических каркасов, синтезированных на основе нитрата меди (в виде кристаллогидрата) и 5,10,15,20-тетракис(4-карбоксифенил)-порфирина [5], а также с помощью интегрированных электродов из уриказной бумаги [6] или посредством электрохимической детекции с помощью иммобилизованного уриказой оксида графена [7].

В клинической практике дифференциальный диагноз синдрома Леша - Найхана часто проводится с гиперкинетическими/дистоническими формами детского церебрального паралича, который часто ассоциирован с отягощенным перинатальным анамнезом с данными о перенесенной внутриутробной инфекции с поражением центральной нервной системы, а также гипоксическим или травматическим ее поражением. Однако в дальнейшем неврологические расстройства таких пациентов не прогрессируют, не наблюдается ярких

проявлений аутоагрессии и наличия стойкой уратной нефропатии. Следовательно, проведение дифференциального диагноза позволяет достоверно рассмотреть и выявить наличие другого заболевания у пациента [3].

Таким образом, комплексный подход к диагностике с использованием вышеуказанных методов позволяет на раннем этапе выявить синдром Леша - Найхана, что значительно сказывается на дальнейшем благополучии пациентов с данным заболеванием.

Лечение. Методы лечения синдрома Леша - Найхана включают комплексное медицинское обслуживание, стоматологическое лечение, физиотерапию, психотерапию, фармакотерапию и попытки управления поведением (при самоповреждении и агрессии, нестабильности настроения и тревоге). Во взрослом возрасте наблюдается повышенная распространенность тяжелой депрессии, требующей медикаментозного лечения.

В первую очередь, пациентам с данным синдромом необходима профилактика почечной недостаточности с помощью специальной диеты и фармакологическое лечение гиперурикемии с применением аллопуринола. Специальная диета предполагает ограничение продуктов, богатых пуринами, при увеличении потребления ошелачивающих продуктов (овощи, молоко) и воды [3]. Аллопуринол является ингибитором ксантиноксидазы и ингибирует метаболизм гипоксантина и ксантина в мочевую кислоту, способствуя снижению ее концентрации в организме и препятствуя развитию нефролитиаза и подагрического артрита. Препарат назначают пожизненно (от 5 до 10 мг/кг в сутки) при хорошей его переносимости [8]. Возможна индивидуальная коррекция дозы (1,6-3 мг/кг в сутки) в зависимости от развития и выраженности побочных эффектов аллопуринола (гематурия, повышение активности аминотрансфераз) и формирования ксантиновых камней в почках [3].

В стоматологической практике для снижения травматизации мягких тканей ротовой полости у таких пациентов используются нехирургические шины или зубочелюстные окклюзионные каппы. В случае неэффективности рассматривают возможность хирургического вмешательства, вплоть до удаления зубов. Для реминерализации зубов и профилактики кариеса рекомендуется местное применение кальций-фосфатного геля [9].

Управление поведением направлено на предотвращение членовредительства и агрессии с помощью ограничений, психофармакологического лечения и глубокой стимуляции мозга.

Поведенческие подходы лечения, прежде всего, нацелены на снижение самоповреждающего поведения и фобической тревожности. Методы наказания, такие как применение электрошока, могут привести к увеличению частоты травм, и их следует избегать. Внимание к членовредительству (позитивное или негативное) может усилить такое поведение и увеличить частоту самоповреждений [2].

Специфическая лекарственная терапия неврологических нарушений не разработана. В первую очередь, лекарственные препараты используются для уменьшения тревожности, самоповреждений и дистонии, но при этом дают неоднозначные результаты. Коррекция самоповреждающего поведения может достигаться с помощью применения атипичных нейролептиков, в частности рисперидона [8] или его комбинации с габапентином [10]. Экопипам, обладающий антагонистической специфичностью к дофаминовым D1-рецепторам, был изучен в двойном слепом трехпериодном перекрестном исследовании на пациентах с синдромом Леша - Найхана. Однако доза оказалась слишком высокой, что привело к досрочному прекращению исследования из-за непредвиденных побочных эффектов [11]. Тем не менее отмечено, что в большинстве случаев число самоповреждений было снижено. Учитывая, что нейроповеденческий фенотип при синдроме Леша - Найхана ассоциирован со снижением плотности дофаминергических нейронов или плотности дофаминергических окончаний в базальных ганглиях в сочетании с повышенной сенсibilизацией дофаминовых рецепторов в других дофаминергических нейронах, ожидалось, что лечение леводопой уменьшит произвольные движения у таких пациентов, однако ее использование оказалось неэффективным и в ряде случаев даже усиливало дистонию и гиперактивность [10].

Имеются положительные результаты в лечении дистонии и аутоагрессии при синдроме Леша - Найхана на фоне использования S-аденозилметионина (SAM). Так, в ходе 4-летнего двойного слепого плацебо-контролируемого исследования при участии пациента с синдромом Леша - Найхана SAM чередовался с плацебо в течение 9 месяцев. В результате было зафиксировано снижение частоты самоповреждающего поведения на 50% во время использования SAM [12]. В исследованиях с участием пяти детей с синдромом Леша - Найхана было зафиксировано значительное снижение самоповреждений и агрессии, а также уменьшение дистонических движений при лечении в течение 1 года и более [13]. Однако в исследованиях Dolcetta и соавторов контроль над аутоагрессией достигался только у 3 из 13 пациентов с синдромом Леша - Найхана (возраст – 18 лет и старше) [14]. Вероятно, эффективность SAM в устранении аутоагрессии может зависеть от возраста пациента. В недавних исследованиях с использованием патологической модели, основанной на нервных клетках, дифференцированных из линий индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, перепрограммированных из фибробластов, полученных от детей, страдающих синдромом Леша - Найхана, показано улучшение фенотипов нейронов, связанных с дефицитом ГФРТ (увеличение выживаемости клеток, скорости пролиферации и дифференцировки нейронных стволовых клеток и глобальное улучшение нейрогенеза), и компенсация аномального метаболизма независимым от ГФРТ способом при использовании SAM. S-аденозилметионин является метаболитом трех пуриновых путей:

трансметилирования, транссульфурирования и аминопропилирования, и потенциально он может пополнять пуриновый пул нуклеотидов головного мозга. Высвобождение аденозина может способствовать пополнению запасов аденозина в клетках, который затем может быть преобразован аденозинкиназой в АМФ, а затем в АДФ и АТФ [15]. Описано полное исчезновение аутоагрессии и существенное уменьшение аномальных произвольных движений при комбинированном использовании рисперидона (0,05 мг/кг в сутки) и SAM (15-20 мг/кг в сутки) у годовалого ребенка через 6 месяцев после начала терапии и на протяжении последующих 3 лет лечения [10].

В литературе предлагаются новые подходы к лечению тяжелой гиперурикемии у пациентов с синдромом Леша - Найхана. Так, Jacomelli G. и соавторы в своем исследовании на первичных культурах фибробластов кожи пациентов с синдромом Леша - Найхана оценивали эффективность аналога иммуциллина-G (Cla)₂, ингибитора пурииннуклеозидфосфорилазы, в устранении избытка уратов, гипоксантина и ксантина путем блокирования выработки гипоксантина выше по метаболическому пути. Терапевтическая цель была такой, чтобы ограничить применение ингибиторов ксантиноксидазы путем введения ингибитора пурииннуклеозидфосфорилазы в низких дозах, избегая токсичности д-нуклеозидов. Полученные результаты демонстрируют эффективное ингибирование пурииннуклеозидфосфорилазы при низкой концентрации ингибитора со сниженным высвобождением гипоксантина и отсутствием заметной токсичности в клетках контроля или пациента, что позволяет предположить новую терапевтическую стратегию при гиперурикемии синдрома Леша - Найхана [16].

Ronda L. и соавторы считают, что восстановление уриколитического пути, эволюционно утраченного у людей, с помощью ферментной терапии является перспективным методом лечения тяжелой гиперурикемии, вызванной дефицитом ГФРТ. Исследователи получили в рекомбинантной форме три фермента рыбок Данио, необходимых для превращения уратов в более растворимый аллантаин, и изучали влияние пэгилирования на функцию и стабильность ферментов. Комбинация трех ферментов позволила эффективно преобразовать ураты в аллантаин без накопления промежуточных метаболитов [17].

Глубокая стимуляция мозга является альтернативным терапевтическим вариантом для пациентов с медикаментозно резистентным синдромом Леша - Найхана. Еще в исследовании, проведенном Таига Т. и соавторами, было показано, что двусторонняя хроническая глубокая стимуляция головного мозга внутренней части бледного шара контролировала поведение, приводящее к самоповреждению, у 19-летнего подростка с синдромом Леша - Найхана. Через 3 месяца наблюдения средства защиты рук у него больше не использовались. А в течение 24 месяцев наблюдений членовредительство и вовсе не возобновлялось. Более того, по шкале

оценки дистонии Берка – Фана - Марсдена состояние дистонии улучшилось на 33% [18]. В ряде последующих исследований также продемонстрирована эффективность глубокой стимуляции мозга (внутренней части бледного шара) в устранении или уменьшении самоповреждающего поведения и дистонии [19; 20]. В целом, анализируя мировой опыт, глубокая стимуляция мозга рассматривается как весьма перспективный метод лечения как двигательных, так и поведенческих расстройств у таких пациентов, однако и у него существуют определенные недостатки, включающие неоднородность результатов в отношении устранения двигательных нарушений и относительно частое развитие осложнений (дизартрия, дисфагия, судороги, парестезии, а также осложнения, связанные с хирургической имплантацией, например сбой оборудования, инфекции) [21], что диктует необходимость продолжения исследований в этой сфере лечения. Так, описано успешное применение глубокой стимуляции мозга с одноэлектродной имплантацией у двух пациентов (6 и 14 лет) в устранении аутоагрессии и дистонии. При этом подчеркивается, что двусторонняя имплантация с одним электродом может уменьшить возможную аппаратную неисправность по сравнению с несколькими двусторонними электродами, сохраняя при этом терапевтическую эффективность [1].

Заключение. Ранняя диагностика синдрома Леша - Найхана часто затруднительна. Существует несколько достоверных способов своевременной диагностики этой патологии: исследование семейного анамнеза, определение гена, отвечающего за развитие синдрома у плода, фиксирование повышения уровня мочевой кислоты в слюне и моче с помощью биосенсоров и металлоорганических каркасов. Комплексный подход к диагностике позволяет своевременно определить наличие симптомов заболевания и подобрать наиболее оптимальную терапию. Лечение данного заболевания включает использование специальной диеты с низким содержанием пуринов, фармакологические методы с применением аллопуринола, S-аденозилметионина и рисперидона, а также контролирование самоповреждающего поведения с помощью использования удерживающих устройств, стоматологических подходов и глубокой стимуляции мозга. Приведенные методы позволяют облегчить основные симптомы заболевания в большинстве случаев и упростить уход за пациентами с синдромом Леша - Найхана. Вместе с тем специфическая лекарственная терапия неврологических расстройств до сих пор еще не разработана, поэтому продолжается изыскание новых наиболее эффективных средств лечения таких нарушений, а также сравнительная оценка эффективности комбинаций существующих подходов к лечению.

Список литературы

1. Baird-Daniel E., Glaser A., Boop S., Durfy S., Hauptman J. Single-electrode deep brain stimulation of bilateral posterolateral globus pallidus internus in patients with medically resistant Lesch-Nyhan syndrome // *Cureus*. 2023. Vol. 15. No 4. e37070. DOI: 10.7759/cureus.37070.
2. Harris J.C. Lesch-Nyhan syndrome and its variants: examining the behavioral and neurocognitive phenotype // *Curr Opin Psychiatry*. 2018. Vol. 31. No. 2. P. 96-102. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000388.
3. Яблонская М.И., Новиков П.В., Агапов Е.Г., Золкина И.В., Юрьева Э.А., Харабадзе М.Н. Особенности клинко-лабораторной диагностики синдрома Леша-Найхана и современные возможности терапии // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015. № 4. С. 57-62.
4. Shi W., Li J., Wu J., Wei Q., Chen C., Bao N., Yu C., Gu H. An electrochemical biosensor based on multi-wall carbon nanotube-modified screen-printed electrode immobilized by uricase for the detection of salivary uric acid // *Anal Bioanal Chem*. 2020. Vol. 412. No. 26. P. 7275-7283. DOI: 10.1007/s00216-020-02860-w.
5. Xu X., Zhang H., Li C., Guo X. Multimode determination of uric acid based on porphyrinic MOFs thin films by electrochemical and photoelectrochemical methods // *Microchemical Journal*. 2022. Vol. 175. P. 107198. DOI: 10.1016/j.microc.2022.107198.
6. Han S.H., Ha Y.J., Kang E.H., Shin K., Lee Y.J., Lee G.J. Electrochemical detection of uric acid in undiluted human saliva using uricase paper integrated electrodes // *Sci Rep*. 2022. Vol. 12. No. 1. P. 12033. DOI: 10.1038/s41598-022-16176-5.
7. Omar M.N., Salleh A.B., Lim H.N., Ahmad Tajudin A. Electrochemical detection of uric acid via uricase-immobilized graphene oxide // *Anal Biochem*. 2016. Vol. 509. P. 135-141. DOI: 10.1016/j.ab.2016.06.030.
8. Sabus A., Feinstein J., Romani P., Goldson E., Blackmer A. Management of self-injurious behaviors in children with neurodevelopmental disorders: a pharmacotherapy overview // *Pharmacotherapy*. 2019. Vol. 39. No. 6. P. 645-664. DOI: 10.1002/phar.2238.
9. Тарасова Н.В., Галонский В.Г. Эффективное стоматологическое сопровождение больного детского возраста с синдромом Леша-Найхана // *Вопросы современной педиатрии*. 2014. Т. 13. № 1. С. 162-166.
10. Momosaki K., Kido J., Matsumoto S., Taniguchi A., Akiyama T., Sawada T., Ozasa S., Nakamura K. The effect of S-adenosylmethionine treatment on neurobehavioral phenotypes in Lesch-Nyhan disease: a case report // *Case Rep Neurol*. 2019. Vol. 11. No. 3. P. 256-264. DOI: 10.1159/000502568.
11. Khasnavis T., Torres R.J., Sommerfeld B., Puig J.G., Chipkin R., Jinnah H.A. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial of the selective dopamine D1 receptor antagonist ecopipam in

patients with Lesch-Nyhan disease // *Mol Genet Metab.* 2016. Vol. 118. No. 3. P. 160-166. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.04.012.

12. Lauber M., Plecko B., Pfiffner M., Nuoffer J.M., Haberle J. The effect of S-adenosylmethionine on self-mutilation in a patient with Lesch-Nyhan Disease // *JIMD Rep.* 2017. Vol. 32. P.51-57. DOI: 10.1007/8904_2016_571.

13. Chen B.C., Balasubramaniam S., McGown I.N., O'Neill J.P., Chng G.S., Keng W.T., Ngu L.H., Duley J.A. Treatment of Lesch-Nyhan disease with S-adenosylmethionine: experience with five young Malaysians, including a girl // *Brain Dev.* 2014. Vol. 36. No. 7. P. 593-600.

14. Dolcetta D., Parmigiani P., Salmaso L., Bernardelle R., Cesari U., Andrighetto G., Baschiroto G., Nyhan W.L., Hladnik U. Quantitative evaluation of the clinical effects of S-adenosylmethionine on mood and behavior in Lesch-Nyhan patients // *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2013. Vol. 32. No. 4. P. 174-188. DOI: 10.1080/15257770.2013.774012.

15. Ruillier V., Tournois J., Boissart C., Lasbareilles M., Mahe G., Chatrousse L., Cailleret M., Peschanski M., Benchoua A. Rescuing compounds for Lesch-Nyhan disease identified using stem cell-based phenotypic screening // *JCI insight.* 2020. Vol. 5. No. 4. e132094. DOI: 10.1172/jci.insight.132094.

16. Jacomelli G., Baldini E., Mugnaini C., Micheli V., Bernardini G., Santucci A. Inhibiting PNP for the therapy of hyperuricemia in Lesch-Nyhan disease: Preliminary in vitro studies with analogues of immucillin-G // *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2019. Vol. 42. No. 1. P. 178-185. DOI: 10.1002/jimd.12039.

17. Ronda L., Marchetti M., Piano R., Liuzzi A., Corsini R., Percudani R., Bettati S. A trivalent enzymatic system for uricolytic therapy of HPRT deficiency and Lesch-Nyhan disease // *Pharmaceutical Research.* 2017. Vol. 34. No. 7. P. 1477-1490. DOI: 10.1007/S11095-017-2167-6.

18. Taira T., Kobayashi T., Hori T. Disappearance of self-mutilating behavior in a patient with Lesch-Nyhan syndrome after bilateral chronic stimulation of the globus pallidus internus. Case report // *J. Neurosurg.* 2003. Vol. 98. No. 2. P.414-416. DOI: 10.3171/jns.2003.98.2.0414.

19. Piedimonte F., Andreani J.C., Piedimonte L., Micheli F., Graff P., Bacaro V. Remarkable clinical improvement with bilateral globus pallidus internus deep brain stimulation in a case of Lesch-Nyhan disease: five-year follow-up // *Neuromodulation.* 2015. Vol. 18. No. 2. P. 118-122.

20. Tambirajoo K., Furlanetti L., Hasegawa H., Raslan A., Gimeno H., Lin J.P., Selway R., Ashkan K. Deep brain stimulation of the internal pallidum in Lesch-Nyhan syndrome: clinical outcomes and connectivity analysis // *Neuromodulation.* 2021. Vol. 24. No. 2. P. 380-391. DOI: 10.1111/ner.13217.

21. Visser J.E., Cotton A.C., Schretlen D.J., Bloch J., Tedroff K., Schechtmann G., Radu Djurfeldt D., Gonzalez V., Cif L., Jinnah H.A. Deep brain stimulation in Lesch-Nyhan disease: outcomes from

the patient's perspective // Dev Med Child Neurol. 2021. Vol. 63. No. 8. P. 963-968. DOI:
10.1111/dmcn.14852.