

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДЕТЕРМИНИРОВАННОСТЬ НАРУШЕНИЙ ПРОЦЕССОВ СИНТЕЗА МОЧЕВИНЫ

GENETIC DETERMINACY OF DISORDERS OF UREA SYNTHESIS PROCESSES

A. Tsekhomsky

D. Malay

V. Beloshapkina

A. Mugadieva

Summary. More than 80 % of the nitrogen utilized by the human body is excreted into the external environment in the form of urea, the formation of which occurs mainly in hepatocytes. Disorders in the synthesis of enzymes that have a genetically determined origin lead to the emergence of acute and chronic conditions. The clinical picture can develop both in the neonatal period (more often within 1–2 days after birth) and in infancy. In newborns with disorders of the ornithine cycle (OC), brain edema can develop rapidly, and, as a result, confusion, developmental delay, failures in thermoregulation. Most of the patients with OCR disorders do not live to the second year of life. The article deals with the pathogenesis and epidemiology of diseases, the location and structure of genes associated with abnormalities in the urea cycle, methods of early diagnosis of pathologies of OCS. The purpose of this work was to search for the dependencies of the severity and frequency of diseases associated with the anomalies of the OCS, relative to mutations in the corresponding genes. Conclusions have been drawn about the frequency of mutations regarding the functional features of the encoded enzymes, which will serve as the basis for subsequent studies to identify non-obvious correlations between genetically determined disorders of the OC and concomitant diseases.

Keywords: mitochondria, mutations, ornithine cycle, hyperammonemia.

Цехомский Александр Вячеславович

ФГБОУ ВО ФГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Краснодар
(КубГМУ Минздрава России)
aastartov12@mail.ru

Малай Дмитрий Александрович

ФГБОУ ВО ФГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Краснодар
(КубГМУ Минздрава России)
malaydmitry@gmail.com

Белешапкина Виктория Игоревна

ФГБОУ ВО ФГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Краснодар
(КубГМУ Минздрава России)
beloshapkina.viktoriya@mail.ru

Мугадиева Анастасия Ваховна

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Краснодар
(КубГМУ Минздрава России)
anastasiamugadieva@mail.ru

Аннотация. Более 80 % утилизируемого человеческим организмом азота выводится во внешнюю среду в виде мочевины, образование которой происходит преимущественно в гепатоцитах. Нарушения в синтезе ферментов, имеющие генетически обусловленное происхождение, приводят к возникновению острых и хронических состояний. Клиническая картина может развиваться как в неонатальном периоде (чаще в течение 1–2 суток после рождения), так и в младенчестве. У новорожденных с нарушениями орнитинового цикла (ОЦ) может быстро развиваться отек мозга, и, как следствие, спутанность сознания, задержка развития, сбой в терморегуляции. Большая часть пациентов с нарушениями ОЦ не доживает до второго года жизни. В статье рассмотрен патогенез и эпидемиология заболеваний, расположение и структура генов, связанных с аномалиями в цикле мочевины, методы ранней диагностики патологий ОЦ. Целью данной работы был поиск зависимостей тяжести и частоты заболеваний, ассоциированных с аномалиями ОЦ, относительно мутаций в соответствующих генах. Сделаны выводы о частоте мутаций относительно функциональных особенностей кодируемых ферментов, которые послужат основой для последующих исследований по выявлению неочевидных корреляций между генетически детерминированными нарушениями ОЦ и сопутствующими заболеваниями.

Ключевые слова: митохондрии, мутации, орнитинового цикла, гиперамониемия.

Введение

Мочевина — полный амид угольной кислоты — нетоксичное и хорошо растворимое в воде соединение, которое является основной формой выведения азота из организма человека. Цикл мочевинообразования или орнитинный цикл (ОЦ) включает 5 последовательных необратимых ферментативных реакций, протекающих преимущественно в клетках печени (гепатоцитах) и направленных на синтез конечных безопасных продуктов, подлежащих выведению из организма с мочой через почки. Первые две реакции протекают в матриксе митохондрий, остальные — в цитозоле клетки. Все реакции возможны лишь при наличии строго специфических ферментов белковой природы. На сегодняшний день известны все гены, кодирующие ферменты ОЦ, а также их вариации, приводящие к патологиям.

Цель исследования

Поиск новых корреляций между количеством мутаций, ассоциированных с нарушениями ОЦ, тяжестью их фенотипического проявления и конфигурацией генов/ кодируемых ими белков.

Материалы и методы исследования

В ходе исследования проведен анализ мировых баз данных, содержащих данные о генах, их вариациях и клинических проявлениях аномалий (ClinVar, COSMIC, The human protein atlas), а также фундаментальных работ, касающихся нормальных и патологических мутаций в генах, ассоциированных с ОЦ.

Результаты и обсуждение

В первой реакции ОЦ синтезируется макроэргическое соединение — карбомилфосфат. Оно представляет собой активную метаболическую форму аммиака, которая используется для синтеза аргинина, мочевины и пиримидиновых нуклеотидов. Карбомилфосфат образуется из аммиака, воды и углекислого газа под действием аммиакзависимой карбомилфосфатсинтетазы. Реакция протекает с затратами энергии, произведенной во время цикла Кребса (2 АТФ). В качестве активного аллостерического эффектора действует N-ацетилглутамат. Реакция протекает в митохондриях гепатоцитов и определяет скорость всего цикла [2].

Дефекты в синтезе карбомилфосфатсинтетазы определяются мутациями в гене CPS1. Частота встречаемости — 1:1300000 [15]. Ген состоит из 43 экзонов (201423 пар нуклеотидов), располагается в длинном плече второй хромосомы. Имеет три варианта транскрипта, кодирующих разные изоформы (кратчайшая изоформа

не имеет локализации в митохондриях). По данным базы ClinVar на данный момент зарегистрировано 814 мутаций, из которых лишь 22,5 % являются патогенными. Наиболее часто встречаются мутации в 38(с.4423-9T>G и с.4419dupT) и 39(с.4489T>C) экзонах. Большую часть мутаций составляют миссенс-мутации и синонимичные замены.

CPS1 кодирует цитозольный синтез профермента длиной в 1489 аминокислотных остатков. Из цитозоля профермент переносится в матрикс митохондрий, где происходит его частичный протеолиз с уменьшением молекулярного веса на 5 кДа (с 164,06 кДа до 160 кДа). [1]

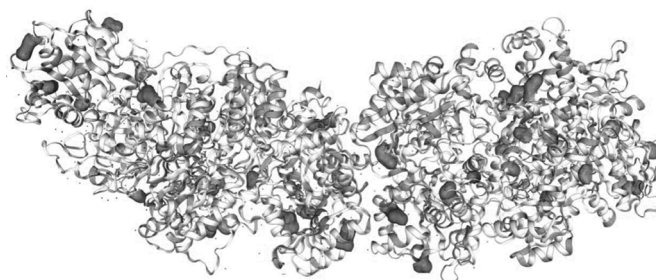


Рис. 1. 3D-модель карбомилфосфатсинтетазы с распределением плотности миссенс-мутаций

Мутации наследуются аутосомно-рецессивно. Клинически заболевание неоднородно и существует в двух формах: неонатальная (ранняя, тяжелая) и младенческая (поздняя, более легкая).

Неонатальная форма проявляется на 1–3 сутки после рождения в виде нарушения дыхания (апноэ), рвоты, отказа от еды, высокой температуры, угнетения ЦНС (с повышенной судорожной активностью дистальных отделов конечностей). Симптоматика схожа с пневмонией и сепсисом, однако смерть наступает чаще всего в результате отека ГМ или сердечно-легочной недостаточности.

Младенческая форма протекает в виде кризовых состояний. Манифестация происходит на 1–3 году жизни и является реакцией на начало вскармливания смесями с большим содержанием белка. Симптомы схожи с неонатальной формой, но, благодаря приступообразной форме, носят не такой тяжелый характер. Частые кризы могут привести к умственной и физической отсталости.

Также имеет место быть юношеская форма, которая может протекать как непрерывно (в этом случае развивается умственная отсталость), так и приступообразно.

Во второй реакции ОЦ происходит конденсация карбомилфосфата и орнитина с образованием цитруллина. Реакцию катализирует фермент орнитинкарбомилтрансфераза. Процесс происходит в митохондриях гепатоцитов с переносом цитруллина в цитоплазму.

Орнитинкарбоамилолтрансфераза кодируется геном OTC, расположенном в р-плече X-хромосомы в локусе Xp11.4[4]. Ген содержит 10 экзонов и кодирует белок из 354 аминокислотных остатков. В 1984 году было установлено [5], что фермент синтезируется на свободных цитоплазматических полирибосомах, имеет вес 40 кДа, но после частичного протеолиза (сопровождающееся удалением NH₂-расширения) вес уменьшается до 36 кДа. Далее фермент переносится из цитозоля в матрикс митохондрии благодаря 32-аминокислотному полипептиду.

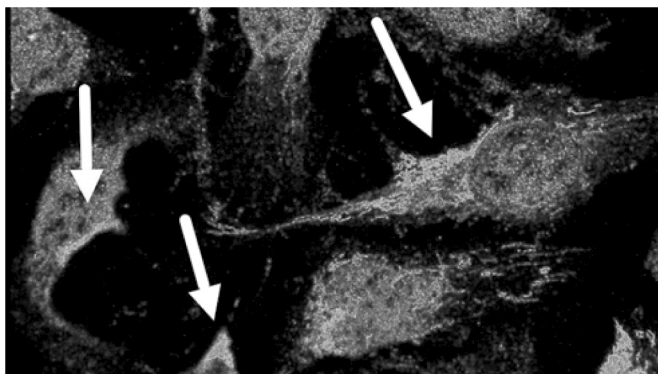


Рис. 2. Расположение орнитинкарбоамилолтрансферазы в клетках человека, иммунофлуоресцентное окрашивание

Расположение в клетках только в митохондриях (за исключением случаев синтеза и переноса из цитозоля). По флуоресцентной окраске орнитинкарбоамилолтрансферазы можно косвенно определить расположение митохондрий.

По структуре фермент относится к гомотримерам, имеет меньше центров лекарственного связывания, чем карбоамилолфосфатсинтетаза, что, как мы предполагаем, обуславливает очаговость распределения миссенс-мутаций. Данное предположение ляжет в основу большо-

го исследования, которое позволит понять корреляцию между количеством лекарственных карманов и частотой мутаций.

По данным ClinVar в гене OTC найдено 553 варианта мутаций, 491 из которых признаны патогенными (около 90 % миссенс-мутаций и несмысловых замен). Недостаточность орнитинкарбоамилолтрансферазы, как следует из расположения гена, сцепленное с X-хромосомой заболевание. Частота встречаемости — 1:56500[15]. Клинически проявляется неоднородно и сложно дифференцируется в связи со схожестью симптомов при мутации CPS1. Различают неонатальную, инфантильную и позднюю форму. Летальность чаще проявляется у женского пола. Около 60% гетерозигот при нормальном фенотипе имеют дефекты метаболизма азота. Во время беременности могут развиваться энцефалопатия, пирамидные расстройства, расстройства глотания. [3, 6, 7]. Поздняя (юношеская) форма недостаточности орнитинкарбоамилолтрансферазы проявляется гипераммонимией и изменениями ВНД.

В третьей реакции цитруллин вступает в реакцию с аспарагиновой кислотой в цитозоле. Аргининсукцинатсинтетаза катализирует реакцию с образованием аргининсукцината. Для благоприятного течения этого этапа необходима энергия одной молекулы АТФ. Образовавшийся пирофосфат гидролизуется для обеспечения необратимости процесса.

Аргининсукцинатсинтетаза кодируется геном ASS1(q-плечо 9 хромосомы, локус 9q34.1), состоящем из 56000 пар нуклеотидов и имеющем в своем составе 16 экзонов [8]. Матричная РНК-экспрессия выражена практически во всех клетках организма, в основном — в перипортальных гепатоцитах.

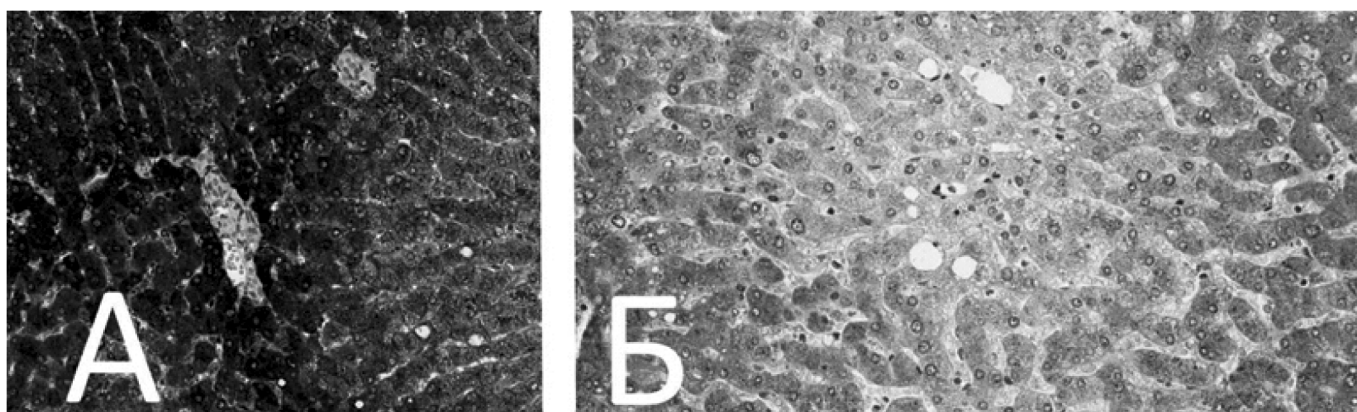


Рис. 3. Слева (А) — гистологический срез печени женщины, 54 года, нормальная ткань, цитоплазма темная, гомогенная, высокая интенсивность окрашивания, что указывает на высокое содержание аргининсукцинатсинтетазы. Справа (Б) — гистологический срез печени мужчины, 55 лет, нормальная ткань, ткань более светлая, окрашивание неоднородное, умеренной интенсивности, что указывает на меньшее содержание фермента [9]

Фермент содержит 412 аминокислот, относится к классу гомотетрамеров, мономеры имеют массу 46 кДа [10]. В 2009 году в структуре фермента были найдены 3 домена, образованы четырьмя мономерами (домены синтетазы и связывания нуклеотида, С-концевой домен олигомеризации). [11] Патогенные мутации консолидированы в экзонах с 5 по 15 [12], чаще для цитруллинемии I типа встречается мутация в 15 экзоне (G390R). [13][14]

ClinVar сообщает о 222 мутациях, 49 из которых имеют патогенные клинические проявления.

Цитруллинемия I типа наследуется аутосомно-рецессивно, клинический фенотип неоднороден и схож с проявлениями дефицита карбоамилофосфатсинтетазы. Частота встречаемости — 1:250000 [15].

В ходе четвертой реакции аргининосукцинат распадается на аргинин и фумарат под действием аргининосукцинатлиазы. Процесс протекает в цитозоле. Фумарат переносится в митохондрии и включается в ЦТК, где происходит его превращение в оксалоацетат с выделением 3 молекул АТФ, что компенсирует затраты энергии на синтез мочевины.

Недостаточность аргининосукцинатлиазы приводит к заболеванию, известному как аргининосукциноловая ацидурия со встречаемостью в популяции — 1:218750 [15]. Заболевание детерминировано мутациями в гене ASL, встречающимся в геноме практически всех клеток человека. Ген состоит из 16 экзонов, наиболее часто мутации локализованы в 16 экзоне (с.1340G>A (p.Ser447Asn), с.1334G>C (p.Arg445Pro) и с.1331C>T (p.Ala444Val). Клиническое проявление схоже с недостаточностью карбоамилофосфатсинтетазы.

В пятой реакции протекает гидролиз аргинина с образованием орнитина и мочевины под действием аргиназы. Орнитин сразу же переносится в митохондрии, цикл повторяется. Мочевина транспортируется в кровь и поступает в почки, где выводится мочой во внешнюю среду.

Дефицит аргиназы наследуется, как и большинство дефектов орнитинового цикла, аутосомно-рецессивно. Мутации в гене ARG1 преимущественно локализованы в 8 экзоне, наибольшую частоту имеют замены с.947G>A (p.Arg316Gln), с.937G>A (p.Gly313Arg) и с.916G>C (p.Ala306Pro). Дефекты в синтезе аргиназы приводят к накоплению аргинина (аргининемия) и гуанидинацетата. Заболевание встречается практически с такой же частотой, как и дефекты синтеза карбоамилофосфатсинтетазы — 1:950000. [15]. Заболевание может протекать как хронически, так и интермиттировать. В отличие от других дефектов цикла мочевины манифестация наступает не так рано, только на первом году жизни. Ранние сим-

птомы включают частый плач, беспокойное поведение, эпизодическая рвота, задержка развития моторики. Клиническая картина легче, чем при других нарушениях орнитинового цикла, уровень аммиака в крови часто не превышает контрольных значений более, чем в 6 раз, однако все также будут наблюдаться эпилептические эпизоды, спазмы, тетраплегия (больше страдают нижние конечности, чем верхние), умственная отсталость, психомоторные расстройства. Заболевание может протекать бессимптомно очень долго (до 4-х лет), но чаще летальный исход наступает на 1 году жизни. [7]

Диагностика нарушений цикла мочевинообразования включает: сбор жалоб и анамнез, физикальное обследование, лабораторные диагностические исследования и инструментальные диагностические исследования. На этапе диагностики следует понимать, что спектр возможных жалоб у пациентов с нарушениями цикла мочевинообразования может быть весьма обширным. Наблюдается зависимость от первичного биохимического дефекта, пола, возраста манифестации болезни и индивидуальных особенностей течения заболевания.

При манифестации в раннем возрасте следует обратить внимание на: отягощенный семейный анамнез, угнетение сознания, острое начало (внезапное ухудшение состояния ребенка), эпизоды рвоты, плохой весовой прирост, отсутствие аппетита, отказ от еды, эпилептические приступы, длительные кровотечения из мест инъекций, инсультоподобные эпизоды. При манифестации в подростковом и взрослом возрасте следует обратить внимание на: избирательность в питании, периодические эпизоды рвоты, слабость, корковую слепоту, острую печеночную недостаточность, эпизодические психиатрические симптомы, острая необъяснимая психиатрическая/неврологическая симптоматика у женщин в послеродовом периоде.

При осмотре рекомендовано обратить внимание на: задержку физического развития, избыточную потерю массы тела, судороги, желтуху, гепатомегалию, задержку или регресс психомоторного развития, мышечную гипотонию, психиатрические симптомы, преходящие нарушения зрения.

Пациентам с нарушениями цикла мочевинообразования показано проведение следующих исследований: общий (клинический) развернутый анализ крови для оценки основных параметров кроветворения и воспалительных процессов; определение газового состава крови с целью выявления респираторного алкалоза, определение аммония в крови для первичной диагностики, а также контроля лечения нарушений цикла мочевинообразования; проведение общего биохимического анализа крови для оценки состояния внутренних органов, инфекционных осложнений и нутритивного статуса па-

циента; проведение коагулограммы для оценки функционального состояния печени и свертывающей системы крови; определение аминокислот в высушенных пятнах крови с для первичной диагностики и контроля лечения; определение оротовой кислоты в моче; проведение молекулярно-генетического исследования. Перечисленные исследования могут проводиться в профилактических целях.

Всем пациентам с нарушениями цикла мочевинообразования назначается проведение УЗИ-диагностики с целью оценки состояния печени, почек, а также проведение ЭКГ.

После установления диагноза пациент направляется на консультацию врача-генетика для дальнейшего мониторинга генетического риска в семье, обсуждение пренатальной и преимплантационной диагностики.

Немаловажным пунктом является обучение людей с повышенным риском нарушений цикла мочевинообразования диетотерапии и распознаванию признаков метаболической декомпенсации. В случае, когда ребе-

нок подвержен этим заболеваниям необходимо наличие памятки с указанием неотложных мероприятий при наступлении метаболического криза.

Выводы

Несмотря на относительную редкость возникновения патологических мутаций в генах, связанных с ОЦ, количество людей в мире, страдающих первичными расстройствами утилизации аммиака, остается высоким. При этом не существует эффективного лечения, за исключением поддерживающей диетотерапии и введения бензоата натрия при острых состояниях. Более того, на данный момент нет доступных малозатратных методов диагностики, которые позволяли бы производить мониторинг в режиме «real time» на постоянной основе. В ходе этой работы была выявлена некоторая предпосылка, говорящая о связи между количеством карманов связывания лекарств в кодируемом ферменте и количеством мутаций в соответствующих генах. Полученные данные представляют высокую ценность для дальнейших исследований нарушений ОЦ, которые будут проводиться нами в будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Haraguchi, Y., Uchino, T., Takiguchi, M., Endo, F., Mori, M., Matsuda, I. Cloning and sequence of a cDNA encoding human carbamyl phosphate synthetase I: molecular analysis of hyperammonemia. *Gene* 107: 335–340, 1991. [PubMed: 1840546]
2. Haberle, J., Shchelochkov, O.A., Wang, J., Katsonis, P., Hall, L., Reiss, S., Eeds, A., Willis, A., Yadav, M., Summar, S., the Urea Cycle Disorders Consortium, Lichtarge, O., Rubio, V., Wong, L.-J., Summar, M. Molecular defects in human carbamoyl phosphate synthetase I: mutational spectrum, diagnostic and protein structure considerations. *Hum. Mutat.* 32: 579–589, 2011. [PubMed: 21120950]
3. Краснополяская КД Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. /М., 2005. С. 43–51.
4. Lindgren V., de Martinville B., Horwich A.L., Rosenberg L.E., Francke U. Human ornithine transcarbamylase locus mapped to band Xp21.1 near Duchenne muscular dystrophy locus. *Science* 226: 698–700, 1984 [PubMed: 6494904]
5. Horwich, A.L., Fenton, W.A., Williams, K.R., Kalousek, F., Kraus, J.P., Doolittle, R.F., Konigsberg, W., Rosenberg, L.E. Structure and expression of a complementary DNA for the nuclear coded precursor of human mitochondrial ornithine transcarbamylase. *Science* 224: 1068–1074, 1984. [PubMed: 6372096, related citations] [Full Text]
6. Михайлова СВ, Захарова ЕЮ, Петрухин АС. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению (2-е изд., переработанное и дополненное) / М.: Литтерра, 2017. С.233–251
7. Häberle et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012, 7:32
8. Häberle et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012, 7:32
9. Tissue expression of ASS1 — Staining in liver — The Human Protein Atlas
10. Haberle, J., Pauli, S., Linnebank, M., Kleijer, W.J., Bakker, H.D., Wanders, R.J.A., Harms, E., Koch, H.G. Structure of the human argininosuccinate synthetase gene and an improved system for molecular diagnostics in patients with classical and mild citrullinemia. *Hum. Genet.* 110: 327–333, 2002. [PubMed: 11941481, related citations] [Full Text]
11. Engel, K., Hohne, W., Haberle, J. Mutations and polymorphisms in the human argininosuccinate synthetase (ASS1) gene. *Hum. Mutat.* 30: 300–307, 2009. [PubMed: 19006241, related citations] [Full Text]
12. Ah Mew N. et al. Urea Cycle Disorders Overview // GeneReviews. University of Washington, Seattle, 1993. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301396>.
13. Engel K., Höhne W., Häberle J. Mutations and polymorphisms in the human argininosuccinate synthetase (ASS1) gene // *Hum. Mutat.* 2009. Vol. 30, № 3. P. 300–307. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19006241>
14. Diez-Fernandez C., Rüfenacht V., Häberle J. Mutations in the Human Argininosuccinate Synthetase (ASS1) Gene, Impact on Patients, Common Changes, and Structural Considerations // *Hum. Mutat.* 2017. Vol. 38, № 5. P. 471–484. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28111830>
15. Ah Mew N, Simpson KL, Gropman AL, et al. Urea Cycle Disorders Overview. 2003 Apr 29 [Updated 2017 Jun 22]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1217/>
16. Михайлова СВ, Захарова ЕЮ, Петрухин АС. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению (2-е изд., переработанное и дополненное) / М.: Литтерра, 2017. С.233–251
17. Marshall L, Summara*, Stefan Koelkerb, et al., The European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases (E-IMD)e, and The Members of the Urea Cycle Disorders Consortium (UCDC) The incidence of urea cycle disorders *Mol Genet Metab.* 2013; 110(0): 179–180. doi:10.1016

18. Jamiolkowski D, Kolker S, Glahn EM, Baric I, Zeman J, Baumgartner MR, Muhlhausen C, Garcia-Cazorla A, Gleich F, Haege G, Burgard P, consortium EI (2016) Behavioural and emotional problems, intellectual impairment and health-related quality of life in patients with organic acidurias and urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 39: 231–41.
19. Brassier A, Gobin S, Arnoux JB, et al (2015) Long-term outcomes in Ornithine Transcarbamylase deficiency: a series of 90 patients. *Orphanet J Rare Dis* 10: 58.
20. Gallagher RC, Lam C, Wong D, Cederbaum S, Sokol RJ (2014) Significant hepatic involvement in patients with ornithine transcarbamylase deficiency. *J Pediatr* 164: 720–725
21. Laemmle A, Gallagher RC, Keogh A, Stricker T, Gautschi M, Nuoffer JM, Baumgartner MR, Häberle J (2016) Frequency and Pathophysiology of Acute Liver Failure in Ornithine Transcarbamylase Deficiency (OTCD). *PLoS One* 11: e0153358.
22. Huemer M, Carvalho DR, Brum JM, et al (2016) Clinical phenotype, biochemical profile, and treatment in 19 patients with arginase 1 deficiency. *J Inherit Metab Dis* 39: 331–40.
23. Unsinn C, Das A, Valayannopoulos V, Thimm E, et al (2016) Clinical course of 63 patients with neonatal onset urea cycle disorders in the years 2001–2013. *Orphanet J Rare Dis* 11: 116.
24. Van Leynseele A, Jansen A, Goyens P, Martens G, Peeters S, Jonckheere A, De Meirleir L (2014) Early treatment of a child with NAGS deficiency using N-carbamyl glutamate results in a normal neurological outcome. *Eur J Pediatr* 173: 1635–8.
25. Martinelli D, Diodato D, Ponzi E, Monne M, Boenzi S, Bertini E, Fiermonte G, Dionisi-Vici C (2015) The hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 10: 29.
26. Susanne Nettesheim^{1†}, Stefan Kölker^{1†}, Daniela Karall², Johannes Häberle³, Roland Posset¹, Georg F. Hoffmann¹, Beate Heinrich⁴, Florian Gleich¹, Sven F. Garbade¹ Incidence, disease onset and short-term outcome in urea cycle disorders — crossborder surveillance in Germany, Austria and Switzerland *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2017) 12:111.
27. Nakamura K, Kido J, Mitsubuchi H, Endo F (2014) Diagnosis and treatment of urea cycle disorder in Japan. *Pediatr Int* 56: 506–9.
28. Kölker S, Dobbelaere D, Häberle J, et al; Consortium EI (2015) Networking Across Borders for Individuals with Organic Acidurias and Urea Cycle Disorders: The E-IMD Consortium. *JIMD Rep* 22: 29–38
29. Burgard P, Kölker S, Haege G, Lindner M, Hoffmann GF (2016) Neonatal mortality and outcome at the end of the first year of life in early onset urea cycle disorders—review and meta-analysis of observational studies published over more than 35 years. *J Inherit Metab Dis* 39: 219–29.
30. Posset R, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, et al Additional individual contributors of the EIMDc (2016) Age at disease onset and peak ammonia level rather than interventional variables predict the neurological outcome in urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 39: 661–72.
31. Boneh A (2014) Dietary protein in urea cycle defects: How much? Which? How? *Mol Genet Metab* 113: 109–12.
32. Berry SA, Lichter-Konecki U, Diaz GA, McCandless SE, Rhead W, Smith W, Lemons C, Nagamani SC, Coakley DF, Mokhtarani M, Scharschmidt BF, Lee B (2014) Glycerol phenylbutyrate treatment in children with urea cycle disorders: Pooled analysis of short and long-term ammonia control and outcomes. *Mol Genet Metab*
33. Burrage LC, Jain M, Gandolfo L, Lee BH, Members of the Urea Cycle Disorders C, Nagamani SC (2014) Sodium phenylbutyrate decreases plasma branched-chain amino acids in patients with urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 113: 131–5.
34. Tsai JJ, Hwu WL, Huang SC, Lee NC, Wu ET, Chien YH, Tsau YK (2014) Efficacy and safety of intermittent hemodialysis in infants and young children with inborn errors of metabolism. *Pediatr Nephrol* 29: 111–6. 39
35. Hediger N, Landolt MA, Diez-Fernandez C, Huemer M, Häberle J (2018) The impact of ammonia levels and dialysis on outcome in 202 patients with neonatal onset urea cycle disorders *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 2018.
36. Kasahara M, Sakamoto S, Horikawa R, et al; (2014) Living donor liver transplantation for pediatric patients with metabolic disorders: the Japanese multicenter registry. *Pediatr Transplant* 18: 6–15.
37. Batshaw ML, Tuchman M, Summar M, Seminara J, Members of the Urea Cycle Disorders C (2014) A longitudinal study of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 113: 127–30.
38. Eggink H, Kuiper A, Peall KJ, Contarino MF, Bosch AM, Post B, Sival DA, Tijssen MA, de Koning TJ (2014) Rare inborn errors of metabolism with movement disorders: a case study to evaluate the impact upon quality of life and adaptive functioning. *Orphanet J Rare Dis* 9: 177.
39. Kölker S, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38:1041–57
40. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Фелькер Е.Ю., Абрамова Н.Н., Габруская Т.В. Нарушения цикла синтеза мочевины как причина острой церебральной 40 недостаточности у детей: случай из практики. *Вестник интенсивной терапии*. 2017;1:74–80. DOI: 10.21320/1818-474X-2017-1-74-80.

© Цехомский Александр Вячеславович (aastartov12@mail.ru); Малай Дмитрий Александрович (malaydmitry@gmail.com);
Белешапкина Виктория Игоревна (beloshapkina.viktoriya@mail.ru); Мугадиева Анастасия Ваховна (anastasiyamugadieva@mail.ru).
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»