

УДК 576.311.347:616-056.7-021.3-053.2-07:575.2
DOI 10.24144/1998-6475.2025.69.29-36

КЛІНІЧНА ДІАГНОСТИКА ПЕРВИННИХ МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ЦИТОПАТІЙ

Абатуров О. Є. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>),

Нікуліна А. О. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8617-9341>)

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро

Резюме. Вступ. Первинні мітохондріальні цитопатії (ПМЦ) – це клінічно гетерогенна група розладів, які виникають внаслідок розвитку генетично залежної дисфункції дихального ланцюга мітохондрій (ДЛМ), котрий складається з п'яти білкових комплексів і двох носіїв електронів, які вбудовані у внутрішню мітохондріальну мембрану. Первинні розлади ДЛМ, що є основним механізмом аеробного метаболізму, супроводжуються порушенням функціонування високо енергозалежних тканин та органів.

Мета дослідження: висвітлити ранній етап діагностики мітохондріальних захворювань у дітей.

Матеріали та методи. Проведено аналіз 21 наукової роботи, розташованої у базах даних Pubmed, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, які були відібрані з 965 літературних джерел за ключовими словами: первинні мітохондріальні цитопатії, мітохондріальні захворювання, діагностика мітохондріальних захворювань.

Результати досліджень. Проведення ранньої діагностики ПМЦ переважно ґрунтується на клінічному виявленні патогномонічних симптомів підозрюваного захворювання. Класичний алгоритм постановки діагнозу мітохондріального захворювання складається з таких послідовних етапів: аналізу анамнезу та спадковості; клінічної діагностики; ідентифікації мітохондріальної дисфункції на основі біохімічних та гістохімічних досліджень біологічних рідин та тканин; визначення причинно-значущого генетичного дефекту. Встановлення остаточного діагнозу конкретного мітохондріального захворювання є складною методологічною задачею, об'єктивна причина складності якої полягає в неоднозначності інтерпретації результатів біохімічних досліджень та наявності іноді прямо протилежних асоціацій фенотипу з генотипом хворого.

Висновки. Первинні мітохондріальні цитопатії у своїй більшості клінічно проявляються мультисистемними ознаками ураження найбільш енергозалежних органів та систем: центральної та периферичної нервової системи, м'язової тканини, респіраторного тракту, серцево-судинної, травної систем, нирок, ендокринної системи, шкірних покривів, органів зору та слуху та гемопоезу. Частота ураження того чи іншого органу у хворих з ПМЦ прямо пропорційно залежить від рівня енергообміну тканин, чим вищий рівень енергозалежності, тим частіше зустрічається патологія цього органу та системи.

Ключові слова: первинні мітохондріальні цитопатії; мітохондріальні захворювання; дисфункція дихального ланцюга мітохондрій; діагностика.

Clinical diagnosis of primary mitochondrial cytopathies

Abaturov O.E., Nikulina A.O.

Abstract. Introduction. Primary mitochondrial cytopathies (PMCs) are a clinically heterogeneous group of disorders that arise as a result of the development of genetically dependent dysfunction of the mitochondrial respiratory chain (MRC), which consists of five protein complexes and two electron carriers embedded in the inner mitochondrial membrane. Primary disorders of the MRC, which is the main mechanism of aerobic metabolism, are accompanied by impaired functioning of highly energy-dependent tissues and organs. **Purpose** of this review is to highlight the early stage of diagnosis of mitochondrial diseases in children.

Materials and methods. An analysis of 21 scientific works located in the Pubmed, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE databases was conducted, which were selected from 965 literature sources by the keywords: primary mitochondrial cytopathies, mitochondrial diseases, diagnosis of mitochondrial diseases.

Results. Early diagnosis of PMC is mainly based on clinical detection of pathognomonic symptoms of the suspected disease. The classical algorithm for diagnosing mitochondrial disease consists of the following sequential stages: analysis of the anamnesis and heredity; clinical diagnosis; identification of mitochondrial dysfunction based on biochemical and histochemical studies of biological fluids and tissues; determination of the causally significant genetic defect. Establishing the final diagnosis of a specific mitochondrial disease is a complex methodological task, the objective reason for its complexity lies in the ambiguity of the interpretation of the results



of biochemical studies and the presence of sometimes directly opposite associations of the phenotype with the patient's genotype.

Conclusions. Primary mitochondrial cytopathies are mostly clinically manifested by multisystem signs of damage to the most energy-dependent organs and systems: the central and peripheral nervous system, muscle tissue, respiratory tract, cardiovascular, digestive systems, kidneys, endocrine system, skin, organs of vision and hearing, and hematopoiesis. The frequency of damage to a particular organ in patients with PMC is directly proportional to the level of tissue energy metabolism; the higher the level of energy dependence, the more often the pathology of this organ and system occurs.

Key words: primary mitochondrial cytopathies; mitochondrial diseases; mitochondrial respiratory chain dysfunction; diagnostics.

Вступ

Первинні мітохондріальні цитопатії (ПМЦ) – це клінічно гетерогенна група розладів, які виникають внаслідок розвитку генетично залежної дисфункції дихального ланцюга мітохондрій (ДЛМ), котрий складається з п'яти білкових комплексів і двох носіїв електронів, вбудованих у внутрішню мітохондріальну мембрану [1–3]. Найважливішою функцією мітохондрій є продукція енергії за допомогою окисного фосфорилування (oxidative phosphorylation – OXPHOS). Продemonстровано, що OXPHOS генерує приблизно 90% енергії організму. Мітохондрії також регулюють різні клітинні процеси, такі як апоптотична загибель клітин, гомеостаз кальцію, біосинтез гема та залізо-сірчаних кластерів, метаболізм амінокислот і ліпідів [4–6].

Первинні розлади ДЛМ, що є основним механізмом аеробного метаболізму, супроводжуються порушенням функціонування високо енергозалежних тканин та органів. У зв'язку з чим клінічно ПМЦ виявляються переважно морфо-функціональними ознаками ураження нервової, серцево-судинної, м'язової систем, печінки та нирок [7–10].

Класичний алгоритм постановки діагнозу мітохондріального захворювання складається з наступних послідовних етапів: аналізу анамнезу та спадковості; клінічної діагностики; ідентифікації мітохондріальної дисфункції на основі біохімічних та гістохімічних досліджень біологічних рідин та тканин; визначення причинно-значущого генетичного дефекту. Встановлення остаточного діагнозу конкретного мітохондріального захворювання є складною методологічною задачею, об'єктивна причина складності якої полягає

в неоднозначності інтерпретації результатів біохімічних досліджень та наявності іноді прямо протилежних асоціацій фенотипу з генотипом хворого. Зокрема, продемонстровано, що та сама мутація гена може виявлятися абсолютно різними клінічними симптомами, а один певний нозологічний синдром може бути викликаний мутаціями різних генів. Наприклад, фенотипові прояви мутації гена *MT-*TL1** можуть варіювати від фатальної інфантильної кардіоміопатії до синдромів РЕО, МЕ-LAS, Кернса-Сейра, тоді як розвиток синдрому Лея може бути спричинений мутаціями більш ніж 95 генів [11–14].

Мета дослідження

Висвітлення раннього етапу діагностики мітохондріальних захворювань у дітей.

Матеріали та методи

Проведено аналіз 21 наукової роботи розміщених у базах даних Pubmed, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, які були відібрані з 965 літературних джерел по ключовим словам: первинні мітохондріальні цитопатії, мітохондріальні захворювання, діагностика мітохондріальних захворювань.

Результати досліджень

Коротка характеристика деяких ПМЦ

Проведення ранньої діагностики ПМЦ переважно ґрунтується на виявленні клінічно патогномонічних симптомів ймовірного захворювання.

Ключові клінічні ознаки та основні причинно-значущі мутації деяких ПМЦ, що найчастіше трапляються, представлені в таблиці 1.



Таблиця 1

Коротка характеристика деяких ПМЦ

Захворювання	Ген	Мутація	Тип успадкування	Основні прояви	Додаткові ознаки
Синдром Кернса-Сейра (Kearns Sayre syndrome – KSS)		Велика делеція мітохондріального геному в положеннях від 8469 до 13447 п.н. Дуплікація нуклеотидів (CCCCCTCCCC-тандемні повтори в положеннях 305-314 і 956-965, що дозволяє подвоїти ділянку в 652 п.н.)	Виявляється спорадично	- Вік початку у осіб молодше 20 років - РЕО <20 років - Пігментна ретинопатія - Одне з наступного: білок ліквору >1 г/л, мозочкова атаксія, блокада серця	- Двостороння приглухуватість - Міопатія - Дисфагія - Цукровий діабет (ЦД) - Гіпопаратиреоз - Деменція - Кальцифікація базальних гангліїв
Прогресуюча зовнішня офтальмоплегія (progressive external ophthalmoplegia – PEO)	MT-TV	m.1658T>C	АД, АР	- Зовнішня офтальмоплегія - Двосторонній птоз	Легка проксимальна міопатія
	MT-TL2	m.12315G>A			
Синдром Пірсона (Pearson syndrome – PS)		Велика делеція мітохондріального геному від 1,1 до 10 kb	Виявляється спорадично	- Сидеробластна анемія дитячого віку - Панцитопенія - Екзокринна недостатність підшлункової залози	Дефекти ниркових каналців
Мітохондріальна енцефаломіопатія з лактацидозом та інсультподібними епізодами (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes – MELAS)	MT-TL1	m.3243A>G m.3256C>T m.3271T>C	Успадкування за материнською лінією	- Інсультподібні епізоди у віці <40 років - Судоми та/або деменція - Рвані червоні волокна та/або лактоацидоз	- ЦД - Кардіоміопатія (спочатку гіпертрофічна, пізніше дилатаційна форма) - Двостороння приглухуватість - Пігментна ретинопатія - Мозочкова атаксія
	MT-ND3	m.10197G>A			
	MT-ND5	m.13042A>T			
	MT-CYTB	m.15533A>G			
Міоклонічна епілепсія з рваними червоними волокнами (myoclonic epilepsy with ragged red fibers – MERRF)	MT-TK	m.8344A>G m.8356T>C m.8363G>A	Успадкування за материнською лінією	- Міоклонія - Судоми - Мозочкова атаксія - Міопатія - Рвані червоні волокна	- Деменція - Атрофія зорового нерва - Двостороння приглухуватість - Периферична нейропатія - Спастичність - Множинні ліпи
	MT-ND5	m.13042A>T			
Синдром Лея (Leigh syndrome – LS)	MT-ATP6	m.8993T>C	Успадкування за материнською лінією, АД, АР, Хзч	- Підгостра рецидивуюча енцефалопатія - Мозочкові та стовбурові ознаки - Ранний початок	Неврологічні захворювання або синдром Лея в анамнезі матері
	MT-ATP6	m.8993T>G			
	MT-ND3	m.10197G>A			
	MT-ND5	m.13513G>A			
Нейропатія, атаксія та пігментний ретиніт (neuropathy, ataxia and pigmentary retinopathy – NARP)	MT-ATP6	m.8993T>G m.8993T>C	Успадкування за материнською лінією	- Периферична нейропатія в пізньому дитинстві або в дорослому віці - Атаксія - Пігментна ретинопатія	- Аномальна електроретинограма - Сенсомоторна нейропатія
Спадкова оптична нейропатія Лебера (Leber hereditary optic neuropathy – LHON)	MT-ND1	m.3460G>A	Успадкування за материнською лінією	- Підгостра безболісна двостороння недостатність зору - Чоловіки:жінки ~4:1 - Середній вік початку захворювання: 24 роки	- Дистонія - Синдроми перебудження серця
	MT-CO3	m.9804G>A			
	MT-ND4	m.11778G>A			
	MT-ND6	m.14459G>A m.14484A>G			
	MT-CYTB	m.15257G>A			



Продовження табл. 1

Успадковані від матері ЦД і глухота (maternally inherited diabetes and deafness –MIDD)	Велика делеція мітохондріального геному в положеннях від 4308 до 14874 п.н. Велика делеція мітохондріального геному в положеннях від 4398 до 14822 п.н.		Успадкування за материнською лінією	• ЦД • Глухота	
Мітохондріальна несиндромальна сенсоневральна приглухуватість з чутливістю до дії аміноглікозидів (aminoglycoside induced hearing disorders)	MT-RNR1	m.1095T>C m.1494C>T	Успадкування за материнською лінією	• Приглухуватість з чутливістю до дії аміноглікозидів	

Примітка: АД – аутосомно-домінантний тип успадкування, АР – аутосомно-рецесивний тип успадкування, Хзч – Х-зчеплений тип успадкування.

Основна клінічна симптоматика ПМЦ

Клінічно ПМЦ проявляються дуже широким спектром симптомів. Деякі мітохондріальні розлади вражають один орган (наприклад, око при спадковій нейропатії зорового нерва Лебера; вухо при несиндромальній втраті слуху з або без чутливості до аміноглікозидів). Однак, ПМЦ у своїй більшості клінічно проявляються мультисистемними ознаками ураження найбільш енергозалежних органів та систем: центральної та периферич-

ної нервової системи, м'язової тканини, респіраторного тракту, серцево-судинної, травної, ендокринної системи, нирок, шкірних покривів, органів зору та слуху, гемопоезу [15; 16]. Частота ураження того чи іншого органу у хворих з ПМЦ прямо пропорційно залежить від рівня енергообміну тканин, чим вищий рівень енергозалежності, тим частіше зустрічається патологія зазначеного органу та системи (табл. 2).

Таблиця 2

Частота зустрічальності уражень різних органів і систем організму при первинних мітохондріальних порушеннях у дітей і дорослих [17]

Органи та системи	Фенотипові прояви	Діти (%)	Дорослі (%)
Нервова система	Енцефалопатії, затримка та регрес психомоторного розвитку, розумова відсталість, деменція, епілепсія, інсультподібні епізоди, рухові порушення, мігрень, рухова та сенсорна полінейропатія	79,4	52,1
М'язова система	Міопатії	53,6	43,8
Серцево-судинна система	Кардіоміопатії, аритмії	24,2	13,2
Травна система	Блювота, діарея, порушення моторної функції, гепатопатія, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози	17,8	2,9
Респіраторна система	Артеріальна легенева гіпертензія	10,6	2,5
Сечостатева система	Ниркові тубулопатії, стероїдрезистентний нефротичний синдром	7,0	2,1
Ендокринна система	Низькорослість, гіпофізарна дисфункція, ЦД, гіпотиреоз, гіпопаратиреоз, гіпогонадізм, гіпокортицизм	4,3	11,6
Шкіра та її придатки	Фотодерматоз, іхтіоз, склеродермія, дисхромія, ліпоматоз, аплазія, алопеція, гіпертрихоз, порушення структури волосся та злоякісні захворювання шкіри	1,5	0,5

Продовження табл. 2

Органи зору	Катаракта, пігментний ретиніт, атрофія зорового нерва	23,8	62,0
Органи слуху	Нейросенсорна приглухуватість, шум у вухах	10,5	18,6
Система гемопоезу	Анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія	9,1	0,3
Імунна система	Дисфункція імунної системи	1,5	0,5
Порушення фізичного розвитку	Затримка фізичного розвитку, ожиріння	21,3	4,9

Перші ознаки ПМЦ можуть проявитися в різні вікові періоди життя, при цьому чим раніше відзначається маніфестація мультисистемних проявів, тим важче перебігає захворювання і тим негативнішим буде його прогноз. Рання маніфестація клінічних ознак характерна для синдромів виснаження мтДНК (mitochondrial DNA depletion syndrome – MTDPS), Лея, Пірсона, Сенгерса, Кернса-Сейра, нейропатії, атаксії та пігментного ретиніту, Альперса-Гуттенлохера (Alpers-Huttenlocher syndrome – AHS).

У той час, як синдроми хронічної зовнішньої офтальмоплегії, що прогресує (PEO), спадкової оптичної нейропатії Лебера (LHON), мітохондріальної енцефаломіопатії, лактатацیدозу та інсультподібних епізодів (MELAS), міоклонічної епілепсії з рваними червоними волокнами (MERRF), мітохондріальної нейрогастроентероцефалопатії (mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy – MNGIE), переважно, починаються у підлітковому чи дорослому періоді життя (рис. 1).

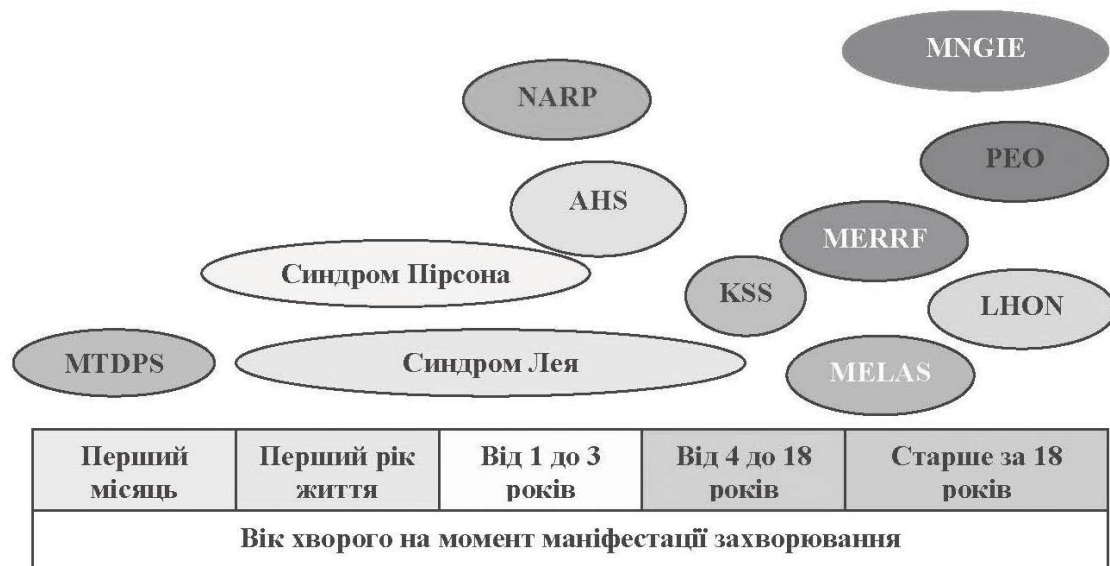


Рис. 1. Вік хворих на момент маніфестації деяких мітохондріальних захворювань [18, модифікація].

Критерії діагностики мітохондріальних захворювань

Для попередньої діагностики ПМЦ розроблено критерії мітохондріальних захворювань (mitochondrial disease criteria – MDC), які

дозволяють кількісно оцінити діагностичну значущість клінічної, біохімічної та МРТ-симптоматики захворювання й визначити ймовірність наявності первинного ураження мітохондрій (табл. 3).

Таблиця 3

Критерії діагностики мітохондріального захворювання [19]

Органи та системи, характер порушень	Ознаки (критеріальний елемент)	Бали	Максимальна сумарна оцінка у балах
М'язова система	Міопатія	1	2
	Аномальна електроміографія	1	
	Затримка моторного розвитку	1	
	Непереносимість фізичних навантажень	1	



Продовження табл. 3

Нервова система	Затримка психомоторного розвитку чи розумова відсталість	1	2
	Затримка розвитку мови	1	
	Дістонія	1	
	Атаксія	1	
	Спастичність	1	
	Нейропатія	1	
	Судоми чи енцефалопатія	1	
Мультисистемне ураження	Затримка розвитку довжини та маси тіла	1	3
	Ураження органів зору та слуху	1	
	Кардіоміопатія	1	
	Ураження травного тракту	1	
	Нирковий тубулярний ацидоз	1	
	Ураження ендокринної системи	1	
	Ураження імунної системи	1	
Максимальна сума балів за клінічними проявами			4
Метаболічні порушення	Підвищений більш ніж у 2 рази рівень концентрації лактату у сироватці крові	2	4
	Підвищений більш ніж у 2 рази рівень концентрації аланіну у сироватці крові	1	
	Наявність проміжних метаболітів циклу трикарбонових кислот (альфа-кетоглутарата, сукцинату, fumarату)	1	
	Наявність етилмалонової та метилмалонової кислоти	1	
	Наявність 3-метилглутаконової кислоти	1	
	Підвищений рівень концентрації лактату, аланіну у спинномозковій рідині	1	
Ураження головного мозку за результатами нейровізуалізації	Двостороннє ураження базальних гангліїв	2	4
	Вогнища ураження не судинного генезу при інсультподібних епізодах	2	
	Лейкоенцефалопатія з ураженням стовбура головного та спинного мозку	1	
	Кавітуюча лейкоенцефалопатія	1	
	Лейкоенцефалопатія з ураженням таламусу	1	
	Глибоке ураження білої речовини головного мозку та агенезія мозолистого тіла	1	
Максимальна сума балів за метаболічними та нейровізуалізаційними ознаками			4
Максимальна загальна сума балів			8

Примітка: діагностична вага кожного критеріального елемента становить 1 або 2 бали, однак сума балів за кожен діагностичний розділ не повинна перевищувати встановлений максимальний рівень. Загальна сума балів, що дорівнює 1 свідчить про низьку ймовірність наявності ПМЦ, 2-4 – про можливу наявність ПМЦ, 5-7 – про ймовірну наявність ПМЦ; 8 – про високу вірогідність наявності ПМЦ. Двостороннє ураження базальних гангліїв характерне для синдрому Лея, лейкоенцефалопатія з ураженням стовбура головного мозку та спинного мозку – для синдрому LBSL (leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and elevated lactate – лейкоенцефалопатія з ураженням стовбура мозку та спинного мозку та підвищеним вмістом лактату), асоційованого з мутацією гена DARS2, лейкоенцефалопатія, що кавітує – для ПМЦ, ви-

кликаної мутацією гена *LYRM7*, лейкоенцефалопатія з ураженням таламуса – для синдрому *LTBL* (*leukoencephalopathy with thalamus and brainstem involvement and high lactate* – лейкоенцефалопатії з ураженням таламуса та стовбура мозку та високим вмістом лактату) [20; 21], асоційованого з мутацією гена *EARS2*, ураження білої речовини головного мозку та агенезії мозолистого тіла – для ПМЦ, викликаної мутацією гена *NUBPL*.

При пороговому значенні суми балів, що дорівнює 6,5 бала, чутливість MDC при діагностиці ПМЦ становить 72,5% з прогностичною цінністю позитивного результату – 69,5%.

Висновки

Первинні мітохондріальні цитопатії у своїй більшості клінічно проявляються мультисистемними ознаками ураження найбільш енергозалежних органів та систем. Широкий спектр клінічної симптоматики та гетерогенність фенотипічних проявів кожної нозологічної одиниці ПМЦ, викликаної навіть однією і тією ж мутацією, зумовлює складність діагностичного процесу при мітохондріальних захворюваннях. Частота ураження того чи іншого органу у хворих з цією патологією прямо пропорційно залежить від інтенсивності енергетичного обміну тканин. У зв'язку з чим клінічно ПМЦ виявляються переважно

морфо-функціональними ознаками ураження нервової, серцево-судинної, м'язової систем, печінки та нирок.

Основними методами діагностики генетичних порушень у хворих з ПМЦ, безумовно, вважають масивно-паралельне секвенування та секвенування наступного покоління, які дозволяють остаточно ідентифікувати великі перебудови мтДНК та одонуклеотидні варіанти різних генів. Водночас, можливість використання для скринінгової діагностики ПМЦ критеріїв мітохондріальних захворювань, дозволяє кількісно оцінити діагностичну значущість клінічної, біохімічної та МРТ-симптоматики мітохондріальних захворювань й визначити ймовірність наявності первинного ураження мітохондрій на ранньому етапі діагностичного пошуку.

Конфлікт інтересів: автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Abaturov OE, Nikulina AO. Epigenetic influence of non-coding circular RNAs on the development of metabolically associated fatty liver disease. Problems of clinical pediatrics. 2024; 3(65):6-24. doi 10.24144/1998-6475.2024.65.6-24. [Article in Ukrainian].
2. Abaturov OE, Nikulina AO. European Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs 2022: Mission Possible. Ukrainian Medical News. 2023; 1-2 (94-95):5-9. doi.org/10.32782/umv-2023.1.1. [Article in Ukrainian].
3. Nolfi-Donagan D, Braganza A, Shiva S. Mitochondrial electron transport chain: Oxidative phosphorylation, oxidant production, and methods of measurement. Redox Biol. 2020 Oct; 37:101674. doi: 10.1016/j.redox.2020.101674. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32811789; PMCID: PMC7767752.
4. Fernandez-Vizarra E, Zeviani M. Mitochondrial disorders of the OXPHOS system. FEBS Lett. 2021 Apr;595(8):1062-1106. doi: 10.1002/1873-3468.13995. Epub 2020 Dec 18. PMID: 33159691.
5. Liang R, Zhu L, Huang Y, et al. Mitochondria: fundamental characteristics, challenges, and impact on aging. Biogerontology. 2024 Nov;25(6):923-941. doi: 10.1007/s10522-024-10132-8. Epub 2024 Aug 28. PMID: 39196438.
6. Zotta A, O'Neill LAJ, Yin M. Unlocking potential: the role of the electron transport chain in immunometabolism. Trends Immunol. 2024 Apr;45(4):259-273. doi: 10.1016/j.it.2024.02.002. Epub 2024 Mar 18. PMID: 38503657.
7. Ryzhkova AI, Sazonova MA, Sinyov VV, et al. Mitochondrial diseases caused by mtDNA mutations: a mini-review. Ther Clin Risk Manag. 2018 Oct 9;14:1933-1942. doi: 10.2147/TCRM.S154863. PMID: 30349272; PMCID: PMC6186303.
8. Atici AE, Crother TR, Noval Rivas M. Mitochondrial quality control in health and cardiovascular diseases. Front Cell Dev Biol. 2023 Nov 6;11:1290046. doi: 10.3389/fcell.2023.1290046. PMID: 38020895; PMCID: PMC10657886.
9. Haque PS, Kapur N, Barrett TA, et al. Mitochondrial function and gastrointestinal diseases. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2024 Aug;21(8):537-555. doi: 10.1038/s41575-024-00931-2. Epub 2024 May 13. PMID: 38740978.



10. Jenkins BC, Neikirk K, Katti P, et al. Mitochondria in disease: changes in shapes and dynamics. *Trends Biochem Sci.* 2024 Apr;49(4):346-360. doi: 10.1016/j.tibs.2024.01.011. Epub 2024 Feb 23. PMID: 38402097; PMCID: PMC10997448.
11. Pizzamiglio C, Hanna MG, Pitceathly RDS. Primary mitochondrial diseases. *Handb Clin Neurol.* 2024;204:53-76. doi: 10.1016/B978-0-323-99209-1.00004-1. PMID: 39322395.
12. Alves CAPF, Zandifar A, Peterson JT, et al. MELAS: Phenotype Classification into Classic-versus-Atypical Presentations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2023 May;44(5):602-610. doi: 10.3174/ajnr.A7837. Epub 2023 Apr 6. PMID: 37024306; PMCID: PMC10171385.
13. Song M, Ye L, Yan Y, et al. Mitochondrial diseases and mtDNA editing. *Genes Dis.* 2023 Aug 9;11(3):101057. doi: 10.1016/j.gendis.2023.06.026. PMID: 38292200; PMCID: PMC10825299.
14. Ball M, Thorburn DR, Rahman S. Mitochondrial DNA-Associated Leigh Syndrome Spectrum. 2003 Oct 30 [updated 2024 May 9]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID: 20301352.
15. Muraresku CC, McCormick EM, Falk MJ. Mitochondrial Disease: Advances in clinical diagnosis, management, therapeutic development, and preventative strategies. *Curr Genet Med Rep.* 2018 Jun;6(2):62-72. doi: 10.1007/s40142-018-0138-9. Epub 2018 May 2. PMID: 30393588; PMCID: PMC6208355.
16. Chinnery PF. Primary Mitochondrial Disorders Overview. 2000 Jun 8 [updated 2021 Jul 29]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID: 20301403.
17. Klopstock T, Priglinger C, Yilmaz A, et al. Mitochondrial Disorders. *Dtsch Arztebl Int.* 2021 Nov 5;118(44):741-748. doi: 10.3238/arztebl.m2021.0251. PMID: 34158150; PMCID: PMC8830351.
18. Rahman S. Mitochondrial diseases and status epilepticus. *Epilepsia.* 2018 Oct;59 Suppl 2:70-77. doi: 10.1111/epi.14485. Epub 2018 Aug 29. PMID: 30159903
19. Witters P, Saada A, Honzik T, et al. Revisiting mitochondrial diagnostic criteria в новій ері genomics. *Genet Med.* 2018 Apr;20(4):444-451. doi : 10.1038/gim.2017.125. Epub 2017 Oct 26. PMID: 29261183
20. Ashrafi MR, Amanat M, Garshasbi M, et al. An update on clinical, pathological, diagnostic, and therapeutic perspectives of childhood leukodystrophies. *Expert Rev Neurother.* 2020 Jan;20(1):65-84. doi: 10.1080/14737175.2020.1699060. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31829048.
21. Fine AS, Nemeth CL, Kaufman ML, et al. Mitochondrial aminoacyl-tRNA synthetase disorders: an emerging group of developmental disorders of myelination. *J Neurodev Disord.* 2019 Dec 16;11(1):29. doi: 10.1186/s11689-019-9292-y. PMID: 31839000; PMCID: PMC6913031.

Отримано 14.07.2025 р.