

УДК 577.171.4:001.891

DOI 10.24144/1998-6475.2020.47-48.83-90

## ПОРУШЕННЯ БІОГЕНЕЗУ ПЕРОКСИСОМ: РОЗЛАД СПЕКТРА ЗЕЛЬВЕГЕРА (клінічний випадок)

**Горленко О. М., Ленченко А. В., Пушкаренко О. А.**

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра дитячих хвороб, м. Ужгород*

**Резюме.** *Вступ.* Частота орфанних (рідкісних) захворювань становить приблизно два випадки на 10 тисяч осіб. На сьогодні у більшості випадків причиною орфанних захворювань є генетичні порушення, рідше – деякі форми онкологічних, онкогематологічних, інфекційних порушень. Дані стани мають тяжкий і хронічний перебіг, супроводжуються зниженням якості та скороченням тривалості життя пацієнтів.

*Мета дослідження.* Описати клінічний випадок орфанного захворювання, який відноситься до розладів спектра Зельвегера (Zellweger spectrum disorders).

*Матеріали та методи.* Огляд літератури та аналіз клініко-анамнестичних і лабораторно-інструментальних методів дослідження дівчинки Лани, 5 років.

*Результати досліджень.* Наведений клінічний випадок, а саме – розлад спектра Зельвегера, є спадковим аутосомно-рецесивним захворюванням, характеризується неспецифічними клінічними проявами та фенотипом, що утруднює вчасну діагностику та відтерміновує симптоматичне, а в деяких випадках прогностично сприятливе лікування. Молекулярно-генетичне дослідження дає можливість остаточно підтвердити дане захворювання. Тому за найменшої підозри на цю патологію варто досліджувати рівень жирних кислот із довгими ланцюгами, плазмалоген еритроцитів, проміжні метаболіти синтезу жовчних кислот або проводити генетичне секвенування. У світі проводиться подальше вивчення даного стану з метою отримання нових методів лікування та покращення якості життя пацієнтів.

*Висновки.* Представлений клінічний випадок орфанного захворювання, який відноситься до розладів спектра Зельвегера, підтверджує необхідність настороженості сімейних лікарів та педіатрів з метою своєчасної діагностики та корекції рідкісних захворювань у дітей.

**Ключові слова:** порушення біогенезу пероксисом, розлади спектра Зельвегера, орфанні захворювання.

### **The violation of biogenesis by peroxy: zellweger spectrum disorder (clinical case)**

*Horlenko O.M., Lenchenko A.V., Pushkarenko O.A.*

**Abstract.** *Introduction.* The frequency of orphan (rare) diseases is about two cases per ten thousand people. Today, in most cases, the cause of orphan diseases are genetic disorders, less often - some forms of oncological, oncohematological, infectious disorders. These conditions have severe and chronic course, accompanied by a decrease in quality and reduced life expectancy of patients.

*Aim.* Describe a clinical case of orphan disease related to Zellweger spectrum disorders.

*Methods.* Literature review and analysis of clinical-anamnestic and laboratory-instrumental methods of research of the girl Lana, 5 years old.

*Results.* This clinical case, namely Zellweger's spectrum disorder, is a hereditary autosomal recessive disease, characterized by nonspecific clinical manifestations and phenotype, which complicates timely diagnosis and delays symptomatic and in some cases prognostically favorable treatment. Molecular genetic research makes it possible to definitively confirm the given disease. Therefore, at the slightest suspicion of this pathology, the level of long-chain fatty acids, erythrocyte plasmalogen, intermediate metabolites of bile acids synthesis or genetic sequencing should be investigated. The world is further studying this condition in order to obtain new treatments and improve the quality of life of patients.

*Conclusion.* The presented clinical case of orphan disease, which belongs to the disorders of the Zellweger spectrum, confirms the need for vigilance of family physicians and pediatricians in order to timely diagnose and correct rare diseases in children.

**Key words:** peroxisome biogenesis disorders, Zellweger spectrum disorders, orphan diseases.



### Вступ

Частота орфанних (рідкісних) захворювань становить приблизно два випадки на 10 тисяч осіб. На сьогодні у більшості випадків причиною орфанних захворювань є генетичні порушення, рідше – деякі форми онкологічних, онкогематологічних, інфекційних порушень. Дані стани мають тяжкий і хронічний перебіг, супроводжуються зниженням якості та скороченням тривалості життя пацієнтів.

Порушення біогенезу пероксисом – це гетерогенна група спадкових захворювань людини, в основі патогенезу яких лежить генералізований дефіцит функціональної активності пероксисом через їх повну відсутність чи недостатню кількість у клітинах організму. Порушення біогенезу пероксисом є одним із орфанних захворювань, що успадкову-

ються за аутосомно-рецесивним механізмом і поділяється на 2 клінічно відмінних підтипи – розлади спектра Зельвегера (Zellweger spectrum disorders (ZSD)) і точкова хондродисплазія I типу (rhizomelic chondrodysplasia punctata (RCDP) type 1). Трапляється з частотою 1:50000 новонароджених [1, 9, 12].

Уперше пероксисоми описані в 1954 році і стали останніми виявленими клітинними органелами. Вони є незамінними органелами клітин у всіх ссавців, включно й людини. Найбільша кількість пероксисом властива клітинам печінки та нирок, хоча знаходять їх у всіх клітинах [1, 11, 12].

При електронно-мікроскопічному дослідженні пероксисоми виглядають як цитоплазматичні везикули сферичної чи овальної форми, розміром 0,1–1,5 мкм (рис. 1).

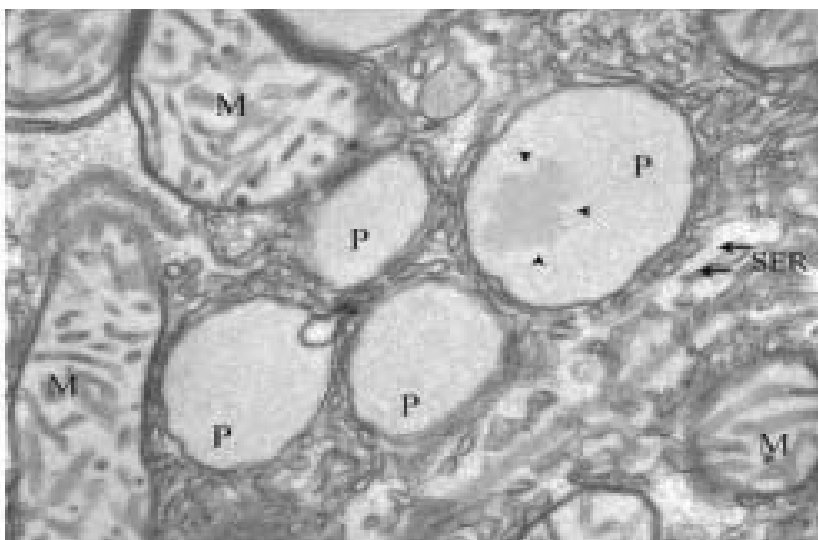


Рис. 1. Електронна мікрофотографія печінки щура.

Позначення: SER – гладкий ендоплазматичний ретикулум, М – мітохондрії, Р – пероксисоми; стрілками позначений «нуклеоїд», утворений кристалами уратоксидази [10].

Функціональна активність пероксисом пов'язана переважно з окисненням жирних кислот, які не можуть бути утилізовані в мітохондріях, – жирні кислоти із довгим молекулярним ланцюгом (20–26 атомів вуглецю) чи з  $\beta$ -метилрозгалуженим ланцюгом. Через етап окислення в пероксисомах утворюється ряд важливих для організму речовин:

- жовчні кислоти;
- докозагексаєнова кислота – поліненасичена жирна кислота, що в великій кількості присутня в тканині головного мозку і сітківці ока;
- плазмалогени – похідні фосфоліпідів, що входять у склад клітинних мембран і мієліну, а в макрофагах і нейтро-

філах використовуються для синтезу фактора активації тромбоцитів [1].

Подібно мітохондрії, пероксисома – це один із головних центрів утилізації кисню в клітині. У печінці пероксисоми споживають близько 20% усього кисню. Але на відміну від мітохондрій, у результаті пероксисомального окислення утворюється перекис водню, а не макроергічні сполуки. Каталаза використовує перекис водню для окислення багатьох токсичних речовин, таких як фенолів, мурашиної кислоти, формальдегіду і спирту [1].

З інших важливих функцій цих органел можна відзначити утилізацію сечової кислоти, гліоксилату і деяких амінокислот [1].

Відомо, що синтез пероксисом кодується 14 ідентифікованими на сьогоднішній день генами *PEX*; розлади біосинтезу пероксисом виникають у випадку мутації в одному з них.

Згідно з сучасними даними, 13 із цих генів асоційовані з розладами спектра Зельвегера (*PC3*) (табл.1) [3, 5, 12].

Таблиця 1

Частота мutowаних *PEX* генів у хворих з *PC3*

| Ген          | % <i>PC3</i> | Ген           | % <i>PC3</i> |
|--------------|--------------|---------------|--------------|
| <i>PEX1</i>  | 60,5         | <i>PEX13</i>  | 1,5          |
| <i>PEX6</i>  | 14,5         | <i>PEX16</i>  | 1,1          |
| <i>PEX12</i> | 7,6          | <i>PEX3</i>   | 0,7          |
| <i>PEX26</i> | 4,2          | <i>PEX19</i>  | 0,6          |
| <i>PEX10</i> | 3,4          | <i>PEX14</i>  | 0,5          |
| <i>PEX2</i>  | 3,1          | <i>PEX11B</i> | 0,1          |
| <i>PEX5</i>  | 2,0          |               |              |

Примітка: *PC3* – розлад спектра Зельвегера.

Унаслідок дисфункції пероксисом в організмі людини починають накопичуватися жирні кислоти з дуже довгим ланцюгом: фітанова та пристанова кислоти, проміжні продукти метаболізму жовчних кислот (бо порушується їх синтез). Також простежується дефіцит плазмалогену еритроцитів [3, 4, 13].

За механізмом виділяють два варіанти порушення біогенезу пероксисом [3, 4, 13]:

1) порушення синтезу пероксисом, їхніх структурних білків;

2) порушення з боку окремих ферментів, що забезпечують роботу пероксисом.

Згідно з літературними даними, усі відомі випадки порушення біогенезу пероксисом формують неперервний спектр різних за ступенем тяжкості форм. Паралельно зі зменшенням тяжкості спостерігається зсув у бік домінування в клінічній картині неврологічної симптоматики [1].

Розлади спектра Зельвегера ще до відкриття їх загальної пероксисомної основи клінічно поділили на три підтипи: синдром Зельвегера, неонатальна адренолейкодистрофія та інфантильна хвороба Рефсума. Між ними немає чітких відмінностей і в низці випадків порушення можна віднести як до одного, так і до іншого типу. Найважчим за перебігом вважається синдром Зельвегера, найлегшим – хвороба Рефсума. Однак на сьогоднішній день виникають сумніви в адекватності даної термінології, оскільки молекулярно-біохімічна складова розладів біогенезу пероксисом вивчена в достатній мірі, і стає очевидним, що

вказана класифікація не відображає клініко-патогенетичних особливостей виділених фенотипічних варіантів. Тому на сьогоднішній день при наявності дефекта гену *PEX* рекомендується застосовувати термін “Розлади спектра Зельвегера” [1, 3, 11, 14].

Розлади проявляються нейросенсорною туговухістю, пігментною дегенерацією сітківки, психомоторними розладами та поліорганною недостатністю. У разі відсутності пероксисом або їх неналежної функції шкоди зазнає весь організм [3, 6, 7, 14].

Клінічні прояви, зазвичай, виникають невдовзі після народження або в ранньому дитинстві. У перші години після пологів діти часто перебувають у важкому стані. Пізніше в клінічній картині домінують порушення з боку нервової і травної систем. До клінічних ознак відносяться неонатальні судоми на тлі демієлінізації, гіпотонія, периферична полінейропатія, стато-моторний регрес; розлади функції печінки, гепатомегалія; кісти нирок [1, 3, 9, 11].

Вроджений комплекс черепно-лицевих дизморфій вважається достатньо специфічним для встановлення діагнозу. Він включає сплюснуте обличчя і потилицю, високий лоб, гіпертелоризм, епікант, запавше широке перенісся, гіпоплазію надбрівних дуг, мікрогнатію, високе готичне піднебіння, велике переднє тім'ячко, розходження швів черепа, низько розташовані вуха [1].

У дітей більш старшого віку виявлено нейросенсорну туговухість, помітним стає від-



ставання в інтелектуальному та статомоторному розвитку, короткі кінцівки. Це ознаки найважчого порушення біосинтезу пероксисом – синдрому Зельвегера. Діагноз ставиться на підставі генетичного дослідження та дослідження крові (підвищення рівня фітанової та піпеколінової кислоти, жирних кислот із довгим ланцюгом та проміжних жовчних кислот). Лікування симптоматичне [3, 9, 11].

Неонатальна адренолейкодистрофія є найбільш поширеним розладом такого спектра і також може мати різний ступінь тяжкості. Дебют хвороби відбувається між 4 та 8 роками життя (за деякими джерелами, в другому півріччі життя [1]), коли з'являються ознаки неврологічних та інтелектуальних розладів – наростаюча м'язова гіпотонія, судоми, виражена затримка психо-моторного розвитку. Черепно-лицеві дизморфії менш виражені або взагалі відсутні. Часто діагностується ретинопатія або катаракта, нейросенсорна глухота. Паралельно з прогресуванням неврологічної симптоматики розвивається гепатомегалія, кон'югована гіпербілірубінемія, гіпотрофія і відставання в рості. Хворі старшого віку мають типові ознаки СДУГ (синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю). За важкого перебігу адренолейкодистрофії швидко розвивається деменція, порушення зору, слуху, моторних функцій. Повна непрацездатність із наступним летальним наслідком настає за 2–3 роки від встановлення діагнозу [1, 8, 9].

Пацієнти з легшими формами адренолейкодистрофії мають дебют захворювання у віці 20–30 років. Звертає на себе увагу парепарез без явної причини, розлади статевої функції. У 15 % хворих неврологічної симптоматики не спостерігалось, але було ураження надниркових залоз (хвороба Аддісона) [4, 7, 8, 12].

Діагностика ґрунтується на виявленні підвищених рівнів жирних кислот із дуже довгими ланцюгами та генетичних дослідженнях. У літературі трапляються повідомлення про пересадку кісткового мозку або стовбурових клітин із лікувальною метою. За даними деяких дослідників певні результати дає завчасне використання суміші гліцерину триолеату та гліцерину триерукату у співвідношенні 1:4 (олія Лоренцо). Але для терапевтичного ефекту лікування слід розпочинати до появи неврологічних симптомів. За наявності недостатності наднирників проводиться замісна терапія стероїдами [1, 4, 7, 8].

Інфантильна хвороба Рефсума є наслідком дефіциту одного з пероксисомальних ферментів – фітаноїл-КоА-гідроксилази, унаслідок чого порушується катаболізм фітанової кислоти. Прояви з'являються, як правило, після 20 років. Клінічно проявляється периферичною нейропатією, розладами зору внаслідок пігментного ретиніту, порушеннями слуху, аномією, кардіоміопатією з розладами провідності, іхтіозом. Черепно-лицеві дизморфії відсутні, але окремі риси обличчя можуть нагадувати синдром Зельвегера. За даними деяких авторів, інфантильна хвороба Рефсума може первинно проявитись гастроінтестинальними розладами, такими як порушення ковтання, гіперхолестеринемія, холестази [4], а також геморагічними порушеннями, пов'язаними з порушенням синтезу вітамін К-залежних факторів згортання в печінці [1]. Діагностика: аналіз крові на фітанову кислоту (підвищений рівень) та пристанову кислоту (знижений), генетичне дослідження. Лікування: дієта з виключенням або обмеженням фітанової кислоти до рівня менше, ніж 10 мг/добу. Якщо такі обмеження розпочати до появи симптомів, то можна уникнути патологічних наслідків [3, 8, 10, 12, 13]. Однак, на думку інших авторів, специфічна метаболічна дієта не є ефективною [1].

Таким чином, розлад спектра синдрому Зельвегера – це прогресуюче поліорганне захворювання з різноманітними клінічними проявами і несприятливим, часто летальним, прогнозом. Крайня варіабельність проявів хвороби (від появи серйозних неврологічних симптомів у новонароджених до прогресуючих дегенеративних захворювань у дорослих) обумовлює практичну проблему в діагностиці даної патології і, відповідно, у лікуванні [3]. Важливим для підтвердження діагнозу є генетичне дослідження, яке в деяких випадках дозволяє спрогнозувати і перебіг захворювання [9]. На сьогоднішній день лікування будь-яких проявів РСЗ симптоматичне і/або підтримуюче [1, 3].

#### **Мета дослідження**

Описати клінічний випадок орфанного захворювання, який відноситься до розладів спектра Зельвегера (Zellweger spectrum disorders).

#### **Матеріали та методи**

Огляд літератури та аналіз клініко-анамнестичних і лабораторно-інструменталь-

них методів дослідження дівчинки Лани, 5 років.

### Результати досліджень

*Опис клінічного випадку.* Дитина, Лана П., від I вагітності (загроза переривання в 7-8 тижнів), I пологів у терміні гестації 31 тиждень (передчасне відходження навколоплідних вод, тривалість безводного періоду 1 тиждень) з масою 1450 г, довжиною тіла 42 см, оцінка за шкалою Апгар 7/8 балів. Із відділення інтенсивної терапії у віці 11 днів дитина переведена на II етап виходжування недоношених. Виписана додому у віці 1 міс 2 дні з діагнозом: “Недоношеність III ст. (т.г. 31 тиждень). Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС із перивентрикулярною інфільтрацією, судинно-епітеліальними кістами. Морфофункціональна незрілість”.

У психо-моторному розвитку відзначалась затримка: фіксація погляду після 2-го місяця життя, посмішка – з 2–3 місяців, голівку у вертикальному положенні почала тримати з 5 міс., сидіти з 10 міс., повзати з 11 міс., ходити з підтримкою з 1,5 року; самостійно не ходила, не розмовляла. Дівчинка з народження спостерігалась у невролога з приводу гідроцефального синдрому і затримки статокінетичного розвитку.

У віці 1 рік 1 міс у дитини діагностовано криптогенний гепатит з помірною активністю та явищами холестазу, в 1 рік 7 міс. – двобічну змішану приглухуватість. На магнітно-резонансній томографії (МРТ) головного мозку виявлено вентрикуломегалію і перивентрикулярні зони підвищення інтенсивності МР-сигналу, з великою імовірністю обумовлені зонами гліозу. Електроенцефалограма (1 рік 8 міс.) – вікова норма.

Результати проведеної у віці 2,5 року електронейроміографії вказали на демієлінізуючий тип ураження периферичних довгих волокон, із вторинними нейрогенними змінами.

Дитина обстежена в Центрі орфанних захворювань «Охматдит». Виключено спадкові хвороби обміну амінокислот, ацетилкарнітинів і вуглеводів, хворобу Німана-Піка А/В, галактоземію I типу та недостатність  $\alpha$ 1-антитрипсину.

Стан дівчинки погіршився в 3,5 року – після перенесеного бронхіту з’явився стато-моторний регрес, гіперсаливація, труднощі ковтання; через 6 міс. – судомний синдром, лівобічний геміпарез. На електроенцефалограмі виявлено грубі зміни біоритміки голов-

ного мозку у вигляді дифузного уповільнення основної активності, регіонального уповільнення та епілептиформної активності; біоелектрична активність кори дезорганізована. МРТ головного мозку – ознаки лейкодистрофії; враховуючи дані клініки і анамнезу, локалізацію та МР-характеристики змін у півкулях мозку і мозочку, оцінку показників основних метаболітів в уражених ділянках мозку було зроблено висновок, що має місце захворювання з групи прогресуючих генетично детермінованих нейродегенеративних захворювань – більш вірогідно, хвороба Краббе (глобально-клітинна лейкодистрофія).

При ультразвуковому обстеженні органів черевної порожнини виявлено дифузні зміни паренхіми печінки і помірну спленомегалію.

Дитина повторно обстежена в Центрі орфанних захворювань «Охматдит». Виключено хворобу Краббе, GM1-, GM2-гангліозидози, мєтохроматичну лейкодистрофію, хворобу Канавана. Недостатньо клінічних і лабораторних даних щодо хвороби Вільсона-Канавалова.

Проведено таргентне секвенування 309 генів, що викликають розвиток метаболічних захворювань. Послідовний аналіз і тестування на виявлення делеції чи дуплікації виявив патогенну мутацію с.292>Т (p.Arg98Trp) у гені *PEX26* в гомозиготному варіанті. Згідно з літературними даними, мутація гена *PEX26* викликає розвиток спадкового порушення біогенезу пероксисом, а саме – аутосомно-рецесивний розлад спектра Зельвегера [8].

На сьогоднішній день стан дитини стабільно важкий (вік 6 років). Має місце виражений регрес когнітивних і рухових навичок, спастичний тетрапарез, псевдобульбарний синдром, епілептичний синдром.

Дівчинка на огляд практично не реагує. Окремі звуки не вимовляє. Не чує. Голову не утримує, самостійно не перевертається, не сидить, не стоїть з підтримкою. Годування зондове. Голова гідроцефальної форми. Звертає на себе увагу високий лоб, широке запавше перенісся, гіпертелоризм, низько розташовані вуха (рис. 2). Шкірні покрови та видимі слизові блідо-рожеві, чисті. Тверде піднебіння високе (готичне) (рис. 3). Контрактири гомілкових суглобів. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Аускультативно в легенях везикулярне дихання, серцева діяльність ритмічна. Живіт м’який, доступний пальпації. Селезінка не пальпується. Фізіологічні відправлення в нормі.



Рис. 2. Черепно-лицеві дизморфії у дитини з РСЗ



Рис. 3. Високе (готичне) піднебіння у дитини з РСЗ

Неврологічний статус: мімічна іннервація симетрична, глотковий рефлекс знижений; м'язовий тонус у кінцівках дифузно знижений, з формуванням спастичності у дистальних відділах кінцівок (D=S); сухожильні рефлекс з верхніх кінцівок знижені (D=S), з нижніх кінцівок не викликаються; черевні рефлекс позитивні; менінгеальні симптоми відсут-

ні. Приблизно 2 рази в тиждень відмічаються тоніко-клонічні судоми у вигляді загального напруження та посмикування правого ока і ноги тривалістю 10-15 хв. Отримує протисудомне лікування (топіромакс, левіцитам), укріплів і полівітаміни (смайт омега бебі).

Динаміка стато-моторного регресу відображена на рис.4.



Рис. 4. Динаміка стато-моторного регресу:

1 – вік 3 міс., 2 – вік 9 міс., 3 – вік 1 рік 3 міс., 4 – вік 1 рік 7 міс., 5 – вік 2 роки 10 міс., 6 – вік 5 років.

Аналізуючи клінічні прояви, дебют і швидкість прогресування захворювання у дівчинки, даний клінічний випадок розладу спектра Зельвегера можна інтерпретувати як синдром Зельвегера, однак наявні ознаки й іншого фенотипу – інфантильної хвороби Рефсума (порушення ковання, криптогенний гепатит, холестаза), що підтверджує сучасні літературні дані щодо недоцільності виділяти фенотипічні варіанти.

Довгостроковий прогноз для немовлят із розладом спектра Зельвегера невтішний, часто летальний, на фоні прогресуючої дихальної чи печінкової недостатності, шлунково-кишкової кровотечі. Більшість дітей помирають в ранньому дитинстві, проте описані випадки і в більш старшому віці (на другому десятиріччі життя).

На сьогоднішній день важко спрогнозувати перебіг захворювання в кожному конкретному випадку. Ідентифікування нових генів-модифікаторів та їх мутацій імовірно дозволить прогнозувати перебіг захворювання. Таким чином, молекулярно-генетичне дослідження є вкрай важливим для раннього виявлення патології, удосконалення і розробки но-

вих стратегій ведення пацієнтів та ефективного консультування членів сім'ї (як на постнатальному, так і на пренатальному етапі).

### Висновки

1. Розлад спектра Зельвегера є спадковим аутосомно-рецесивним захворюванням із широким діапазоном клінічних проявів і несприятливим прогнозом. Молекулярно-генетичне дослідження дає можливість остаточно підтвердити дане захворювання та проводити консультування членів сім'ї.

2. У деяких випадках раннє виявлення порушень біосинтезу пероксисом і швидше призначена терапія дає кращий прогноз. Тому за найменшої підозри на цю патологію варто досліджувати рівень жирних кислот із довгими ланцюгами, плазмалоген еритроцитів, проміжні метаболіти синтезу жовчних кислот або проводити генетичне секвенування.

3. Хоча в даний час не існує специфічного лікування даного захворювання, досягнуто значного прогресу в розумінні молекулярних і біохімічних аспектів стану, що, на думку дослідників, приведе до нових дослідницьких стратегій та нових методів лікування.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Зіновік А.В. Нарушение биогенеза пероксисом (клиника, диагностика, лечение) / А.В. Зіновік, Н.Б. Гусіна // Методичні рекомендації для лікарів, Мінськ. 2011. 30 с.
2. Berendse K. The Prevalence of primary adrenal insufficiency in Zellweger spectrum disorders / K. Berendse, M. Engelen, G. Linthorst et al. // Orphanet Journal of Rare Diseases. 2014. № 9. P. 133. Режим доступу до ресурсу: <http://www.ojrd.com/content/9/1/133>.
3. Braverman N.E. Peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger spectrum: An overview of current diagnosis, clinical manifestations, and treatment guidelines / N.E. Braverman, G.V. Raymond, W.B. Rizzo et al. // Mol. Genet. Metab. 2016. № 117. P. 313-321. Режим доступу до ресурсу: <https://www.health-europe.eu/zellweger-spectrum-disorders/88667/>.
4. Bwee Tien Poll-The. Clinical diagnosis, biochemical findings and MRI spectrum of peroxisomal disorders / B. T. Poll-The, J. Gärtner // Biochim. Biophys. Acta. 2012. № 1822(9). P. 1421-1419. – Режим доступу до ресурсу: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22483868/>.
5. Ebberink M.S. Genetic classification and mutational spectrum of more than 600 patients with a Zellweger syndrome spectrum disorder / M.S. Ebberink, Mooijer PAW, J. Gootjes et al. // Hum. Mutat. – 2011. – № 32. – P. 59-69.
6. Femke C. Zellweger spectrum disorders: clinical overview and management approach / C. Femke, C. Klouwer, K. Berendse, S. Ferdinandusse. // Orphanet J. Rare Dis. – 2015. – № 10. – P. 151. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4666198/>.
7. Imanaka Tsuneo. Biogenesis and Function of Peroxisomes in Human Disease with a Focus on the ABC Transporter / Tsuneo Imanaka // Biological and Pharmaceutical Bulletin. 2019. № 42/5. P. 649-665. – Режим доступу до ресурсу: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/42/5/42\\_b18-00723/\\_html/-char/en](https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/42/5/42_b18-00723/_html/-char/en).
8. Steinberg J. Steven. Zellweger Spectrum Disorder / Steven J. Steinberg, Gerald V. Raymond, Nancy E. Braverman // GeneReviews [Електронний ресурс]. – 2017. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1448/>.
9. Rosewich H. Genetic and clinical aspects of Zellweger spectrum patients with *PEX1* mutations / H. Rosewich, A. Ohlenbusch, J. Gärtner // J. Med. Genet. 2005. № 42 (9). P. 58. Режим доступу до ресурсу: <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2005.033324>.



10. Terlecky S. R. The Biogenesis and Cell Biology of Peroxisomes in Human Health and Disease / S. R. Terlecky, P. A. Walton // The Biogenesis of Cellular Organelles. 2005. pp. 164-175. DOI<https://doi.org/10.1007/b13822>.
11. Wanders R.J. Metabolic functions of peroxisomes in health and disease / R.J. Wanders // Biochimie. – 2014. – № 98. – P. 36–44.
12. Waterham H.R. Human disorders of peroxisome metabolism and biogenesis / H.R. Waterham, S. Ferdinandusse, R.J. Wanders // Biochim Biophys Acta. 2016. № 1863. P. 922-933.
13. Zellweger Spectrum Disorder [Електронний ресурс]. Режим доступу до ресурсу: <https://www.zellweger.org.uk/>.
14. Zellweger Spectrum Disorder [Електронний ресурс] // Genetics Home Reference. 2019. Режим доступу до ресурсу: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/zellweger-spectrum-disorder>.

## REFERENCES

1. Zinovik A.V. (2001) Narushenye byoheneza peroksysom (klynyka, dyahnostyka, lechenye) [Disorders of peroxisome biogenesis: clinic, diagnosis, treatment] Minsk, Bilorus. 30 s. Retrieved from [https://www.medcenter.by/documents-downloads/materialy-konferencii/000079\\_693488\\_biogeneza\\_peroksysom.pdf](https://www.medcenter.by/documents-downloads/materialy-konferencii/000079_693488_biogeneza_peroksysom.pdf).
2. Berendse K. The Prevalence of primary adrenal insufficiency in Zellweger spectrum disorders / K. Berendse, M. Engelen, G. Linthorst et al. // Orphanet Journal of Rare Diseases. 2014. № 9. P. 133. Retrieved from <http://www.ajrd.com/content/9/1/133>.
3. Braverman N.E. Peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger spectrum: An overview of current diagnosis, clinical manifestations, and treatment guidelines / N.E. Braverman, G.V. Raymond, W.B. Rizzo et al. // Mol. Genet. Metab. 2016. № 117. P. 313-321. Retrieved from <https://www.health-europe.eu/zellweger-spectrum-disorders/88667/>.
4. Bwee Tien Poll-The. Clinical diagnosis, biochemical findings and MRI spectrum of peroxisomal disorders / B. T. Poll-The, J. Gärtner // Biochim. Biophys. Acta. – 2012. – № 1822(9). – P. 1421-1419. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22483868/>.
5. Ebberink M.S. Genetic classification and mutational spectrum of more than 600 patients with a Zellweger syndrome spectrum disorder / M.S. Ebberink, Mooijer PAW, J. Gootjes et al. // Hum. Mutat. – 2011. – № 32. – P. 59–69.
6. Femke C. Zellweger spectrum disorders: clinical overview and management approach / C. Femke, C. Klouwer, K. Berendse, S. Ferdinandusse. // Orphanet J. Rare Dis. 2015. № 10. P. 151. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4666198/>.
7. Imanaka Tsuneo. Biogenesis and Function of Peroxisomes in Human Disease with a Focus on the ABC Transporter / Tsuneo Imanaka // Biological and Pharmaceutical Bulletin. 2019. № 42/5. P. 649-665. Retrieved from [https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/42/5/42\\_b18-00723/\\_html-char/en](https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/42/5/42_b18-00723/_html-char/en).
8. Steinberg J. Steven. Zellweger Spectrum Disorder / Steven J. Steinberg, Gerald V. Raymond, Nancy E. Braverman // GeneReviews [Електронний ресурс]. 2017. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1448/>.
9. Rosewich H. Genetic and clinical aspects of Zellweger spectrum patients with *PEX1* mutations / H. Rosewich, A. Ohlenbusch, J. Gartner // J. Med. Genet. 2005. № 42 (9). P. 58. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2005.033324>.
10. Terlecky S. R. The Biogenesis and Cell Biology of Peroxisomes in Human Health and Disease / S. R. Terlecky, P. A. Walton // The Biogenesis of Cellular Organelles. 2005. pp. 164-175. DOI<https://doi.org/10.1007/b13822>.
11. Wanders R.J. Metabolic functions of peroxisomes in health and disease / R.J. Wanders // Biochimie. – 2014. – № 98. – P. 36–44.
12. Waterham H.R. Human disorders of peroxisome metabolism and biogenesis / H.R. Waterham, S. Ferdinandusse, R.J. Wanders // Biochim Biophys Acta. 2016. № 1863. P. 922-933.
13. Zellweger Spectrum Disorder. Retrieved from <https://www.zellweger.org.uk/>.
14. Zellweger Spectrum Disorder [Електронний ресурс] // Genetics Home Reference. 2019. Retrieved from <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/zellweger-spectrum-disorder>.