

**СЛУЧАЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ЦИТОПАТИИ С РАНЕЕ НЕ ОПИСАННОЙ
МУТАЦИЕЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК С СИНДРОМОМ ГЕМИДИСТОНИИ**

**Татьяна Андреевна Иванова¹, Михаил Гурьевич Полуэктов¹,
Тамара Владимировна Филиппова², Валерий Леонидович Голубев¹**

*Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, ¹кафедра нервных болезней Института профессионального образования, 107150, г. Москва, ул. Лосиноостровская, владение 43, e-mail: itamail@mail.ru,
²кафедра медицинской генетики, 119435, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11а, стр. 4*

Реферат. Описан случай митохондриальной цитопатии, особенностями которого является наличие ранее не описанной мутации митохондриальной ДНК, феномена антиципации и клинически проявившегося синдромом левосторонней гемидистонии. В обзорной части приведены современные представления об этиологии, патогенезе, клинических проявлениях, методах диагностики и лечения митохондриальных цитопатий.

Ключевые слова: митохондриальная цитопатия, мышечная дистония, мутация митохондриальной ДНК.

A CASE OF MITOCHONDRIAL CYTOPATHY WITH THE
EARLIER UNKNOWN MUTATION OF MITOCHONDRIAL
DNA, WITH HEMIDYSTONIA SYNDROME

Tatyana A. Ivanova¹, Mikhail G. Poluektov¹, Tamara V.
Philippova², Valery L. Golubev¹

The first I.M. Sechenov Moscow State Medical University,
¹Department of Nervous Diseases of the Professional Education
Institute, 107150, Moscow, Losinoostrovskaya street, 43,
e-mail: itamail@mail.ru, ² Department of Medical Genetics,
119435, Moscow, Rossolimo street, 11a, building 4

A case of mitochondrial cytopathy, which feature is the presence of previously described mutation of mitochondrial DNA, the phenomenon of anticipation and clinically manifested syndrome of the left-side hemidystonia. In the review section there are presented the modern concepts of etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of mitochondrial cytopathy.

Key words: mitochondrial cytopathy, muscular dystonia, mutation of mitochondrial DNA.

Митохондриальные болезни (цитопатии) (МЦ) представляют собой гетерогенную группу системных расстройств, обусловленных мутациями митохондриального или ядерного генома, которые поражают преимущественно мышечную и нервную системы, имеющие наибольшие энергетические потребности [8]. МЦ также могут быть охарактеризованы как заболевания, обусловленные генетическими дефектами, проявляющимися нарушением энергетического обмена в клетке. Митохондрии относятся к авто-

номным органеллам – в их матриксе содержится собственный геном, представленный кольцевой молекулой ДНК бактериального типа. Митохондриальная ДНК (мтДНК) человека – это кольцевая двухцепочечная молекула, состоящая из 16569 пар нуклеотидов, которая содержит 37 генов: 22 гена транспортных РНК, 2 гена рибосомальных РНК и 13 субъединиц комплексов дыхательной цепи: цитохрома b, АТФазы, цитохром-С-оксидазы, NADH-дегидрогеназы. В каждой митохондрии, как правило, содержится несколько копий ее генома, а каждая клетка располагает несколькими десятками или сотнями митохондрий [2, 9].

Наследование мутаций в митохондриальном геноме носит особый характер. Если гены, заключенные в ядерной ДНК, дети получают поровну от обоих родителей, то митохондриальные гены передаются потомкам только от матери. Это связано с тем, что всю цитоплазму с содержащимися в ней митохондриями потомки получают вместе с яйцеклеткой, в то время как в сперматозоидах цитоплазма практически отсутствует. По этой причине женщина с митохондриальным заболеванием передаёт его всем своим детям, а больной мужчина – нет. В нормальных условиях все митохондрии в клетке имеют одинаковую копию ДНК – это состояние называют гомоплазмией [2, 10]. Но так как в митохондриях происходит процесс дыхания, что связано с повышением образования активных форм кислорода (оксидантный стресс), митохондриальный геном отличается выраженной нестабильностью, поэтому у нем нередко в течение жизни индивида возникают мутации. Кроме того, ряд мутаций митохондриального генома может быть передан по наследству от матери к ребёнку и далее умножаться путём деления органелл, содержащих мутантную ДНК. Вследствие параллельного существования

в одной клетке мутантной и немутантной митохондриальной ДНК возникает гетероплазмия, которая оценивается по доле мутантных цепочек ДНК. Пенетрантность (частота фенотипического проявления) и экспрессивность (степень выраженности проявления) митохондриальных мутаций варьируют в широких пределах и зависят от многих факторов, но главным образом от генотипа и уровня гетероплазмии. Эти специфические характеристики митохондриальной ДНК позволяют мутациям накапливаться в течение жизни, формируя фенотип носителя [3, 5].

К настоящему времени описано много вариантов нарушения процесса окислительного фосфорилирования в митохондриях человека. Фенотипическое проявление дефекта может быть обусловлено аномалией одного или нескольких белковых комплексов. Митохондрии нормальные и с нарушенной функцией могут сосуществовать в одной клетке. За счет первых она может некоторое время функционировать. Если же продукция энергии в клетке падает ниже определенного порога, происходит компенсаторная пролиферация всех митохондрий, включая дефектные. При этом в худшем положении оказываются клетки, которые потребляют много энергии: мышечные волокна, кардиомиоциты, нейроны [7, 12]. Таким образом, при наличии невыраженной гетероплазмии мутации поначалу могут вообще не иметь внешних проявлений. На практике это проявляется более или менее длительным бессимптомным периодом при многих митохондриальных заболеваниях. Однако наступает момент, когда дефектные формы накапливаются в количестве, достаточном для проявления патологических признаков. Возраст манифестации заболевания у разных больных варьирует. Раннее начало заболевания приводит к более тяжелому течению и неутешительному прогнозу [1, 12].

Мутации митохондриального генома можно условно разделить на 2 типа: хромосомные (структурные перестановки – дупликации и делеции, которые обычно являются спорадическими) и генные (мутации белков, тРНК, рРНК, затрагивающие 1 нуклеотид, в свою очередь подразделяющиеся на микроделеции/инсерции и однонуклеотидные замены) [5, 7]. В зависимости от поражения или мутации генома МЦ могут иметь менделеевские или митохондриальные типы наследования. По типу наследования выделяют три основные группы митохондриальных болезней, которые включают, в свою очередь, несколько

подгрупп, определяемых сочетанием этиологических и патогенетических факторов.

Материнское (цитоплазматическое) наследование. Заболевают все дети (братья, сестры), рожденные больной женщиной. Среди них наиболее известны наследственная атрофия зрительных нервов Лебера, синдром NARP (невропатия, атаксия, пигментный ретинит), синдром MERRF (миоклонус-эпилепсия, «рванные» красные волокна и синдром MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз, инсультоподобные эпизоды).

Менделеевское (аутосомно-доминантное, аутосомно-рецессивное, X-сцепленное) наследование. При аутосомно-доминантном типе наследования заболевают 50% детей, рожденных от больных мужчины или женщины. При аутосомно-рецессивном наследовании болеют 25% детей, рожденных от здоровых родителей. При X-сцепленном рецессивном типе наследования заболевают 50% сыновей, а 50% дочерей, рожденных здоровой матерью, являются здоровыми носителями мутации. Наиболее известные клинические формы с таким типом наследования – синдром Ли (подострая некротизирующая энцефаломиелопатия) и синдром Альперса (прогрессирующая склерозирующая полидистрофия). Атаксию Фридрейха не относят к группе МЦ, так как при ней синтез митохондриальных белков не нарушается, а происходит «перегрузка» митохондрий железом из-за нарушения выработки транспортного белка фратаксина.

Описаны *спорадические случаи* МЦ, при этом отсутствуют повторные случаи заболевания в семье. Наиболее распространенные клинически выраженные состояния – синдром Кернса–Сейра (прогрессирующая наружная офтальмоплегия, пигментный ретинит, атаксия, интенционный тремор) и хроническая прогрессирующая офтальмоплегия [2, 7].

Для основных форм МЦ характерен ряд универсальных диагностических тестов, позволяющих подтвердить факт митохондриальной дисфункции и нарушение энергетического метаболизма. К ним относят лактатацидоз, феномен «рваных красных волокон», выявляемый при гистохимическом исследовании дефицит цитохром-С-оксидазы в мышечных волокнах и электронно-микроскопические признаки патологии митохондрий (аномалии формы и размеров, нарушение конфигурации крист, наличие паракристаллических включений) [2, 8].

Приводим клиническое описание случая митохондриальной цитопатии с двигательными нарушениями в виде синдрома левосторонней гемидистонии.

Пациентка 3. в возрасте 41 года в 2013 г. находилась в неврологическом отделении ГКБ №5 г. Москвы с диагнозом: митохондриальная цитопатия; синдром левосторонней гемидистонии; тревожно-депрессивное расстройство. Пациентка жаловалась на ощущение стягивания в левых конечностях, патологическую установку левой кисти, подворачивание левой стопы кнаружи при ходьбе, общую слабость, сонливость и утомляемость.

Клинико-генеалогический анализ. Пациентка является вторым ребенком в семье, рожденным матерью от первого брака. Имеет старшего родного брата. От второго брака матери у пациентки есть младшие брат и две сестры. Ни со стороны матери, ни со стороны отца, а также у братьев и сестер каких-либо проявлений данной патологии нет. Больная замужем и имеет 2 сыновей, у которых выявлена подобная генетическая патология. Старший ребенок заболел в возрасте 2 лет, в настоящее время ему 9 лет, в клинике – смешанный пирамидно-экстрапирамидный тетрапарез. При проведении МР томографии головы у него были выявлены такие же, как и у матери, изменения в области подкор-

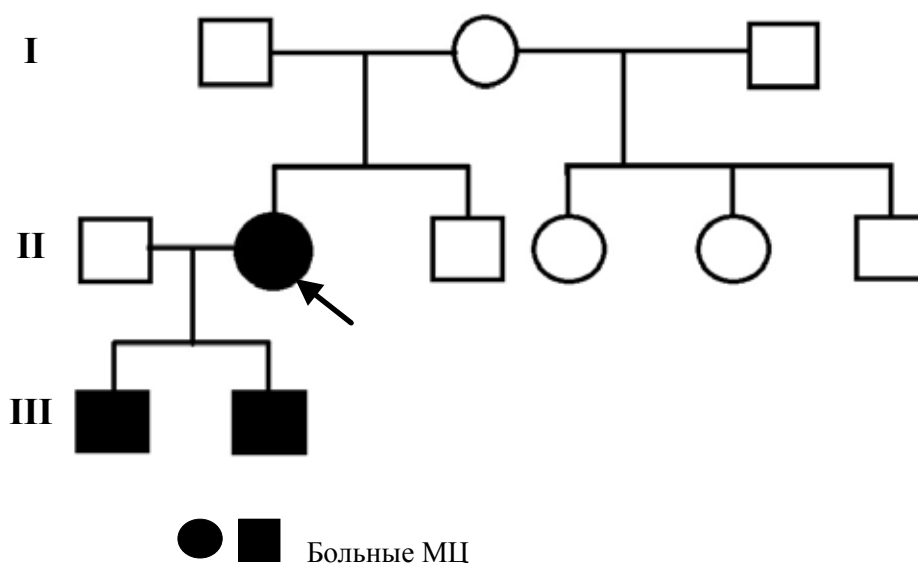


Рис. 1. Родословная пациентки.

Из анамнеза заболевания известно, что указанные выше жалобы отмечаются в течение долгого времени. Со слов пациентки, в 5-летнем возрасте у нее появилось чувство стягивания в левой кисти (кисть непроизвольно стремилась сжаться в кулак) после стрессовой ситуации со взятием крови из пальца. Со временем эти симптомы прошли. В детском и школьном возрасте она активно занималась спортом, входила в состав волейбольной и баскетбольной команд и не испытывала проблем с переносимостью физических нагрузок. В возрасте 20 лет у нее снова стало возникать непроизвольное сжатие левой кисти в кулак. Затем она отметила появление патологической подвижности в межфаланговом суставе левого мизинца с дальнейшим образованием контрактуры. В 32-летнем возрасте у больной возникли трудности с тыльным сгибанием левой стопы при приседании, спуске по лестнице (теряла тапочки). В возрасте 33 лет (2004 г.) имели место два эпизода потери сознания с испусканием мочи.

ковых ядер, но с двух сторон. МР томография ребенка в динамике, а также данные анамнеза и клинической картины позволили подтвердить клинический диагноз семейного случая митохондриальной энцефалопатии с материнским типом наследования. Младший ребенок заболел в возрасте после одного года, в настоящее время ему 6 лет, у него такая же клиническая картина. Генеалогическое древо пациентки представлено на рис. 1.

Неврологический статус. Признаков нарушения сознания, снижения критики к своему состоянию, дезориентации нет. Тревожна, астенизирована. Гипергидроз ладоней. Функция черепно-мозговых нервов не нарушена. Парезов нет. Сухожильные и периостальные рефлексы на руках оживлены D>S, с ног – живые, D=S. В левой кисти отмечается дистоническая установка в виде отведения фаланги сустава большого пальца кнаружи. В левом мизинце определяется сгибательная контрактура, в левом голеностопном суставе – ограни-

чение движений в стороны. Мышечный тонус в левых конечностях повышен по пластическому типу. Походка паретическая — левая нога отстает при ходьбе (подволакивает ногу). Чувствительность не нарушена. Координаторные пробы (пальценосовую, пальце-указательную, пяточно-коленную) выполняет с интенцией с двух сторон. Тест Ромберга отрицателен. Тазовые функции контролирует.

Результаты инструментальных методов исследования. По данным МР томографии головного мозга, сделанной в 2005 г., у больной были выявлены киста правой гемисферы, наиболее вероятно, постишемического характера и ретенционная киста правой гайморовой пазухи.

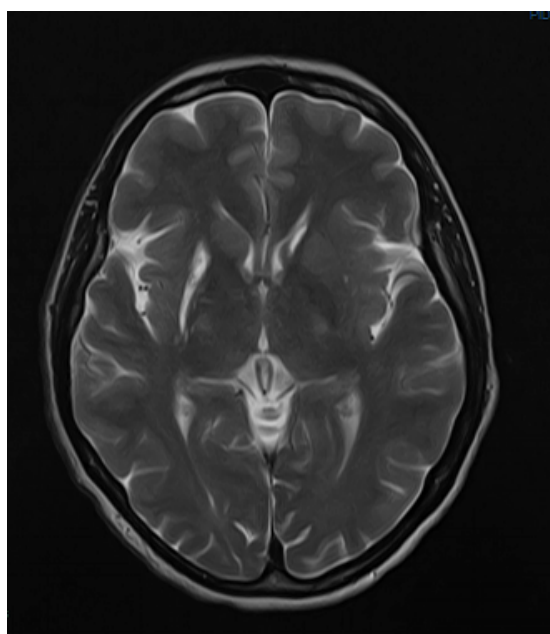


Рис. 2. МР томограмма головного мозга пациентки 3. Увеличен уровень интенсивности сигнала в T2 режиме в области подкорковых ядер правого полушария.

В 2007 г. в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко пациентке вновь была проведена МР томография. По результатам исследования были обнаружены дегенеративные изменения лентикулярных ядер справа, при этом в пораженных структурах также выявлены признаки локального цитотоксического отека и отмечался патологический пик лактата при МР спектроскопии. На МР томограмме головного мозга, сделанной в 2014 г. (рис. 2), в том числе в режиме диффузионно-взвешенного изображения (DWI), обращало на себя внимание наличие четко ограниченной зоны мелкокистозного перерождения, селективно локализованной в пределах скорлупы правого полушария. Передний отдел зоны поражения характеризуется выраженной рестрикцией диффузии. Также выявлены атрофическая редукция и аналогичные, но менее выраженные

мелкокистозные дегенеративные изменения в головке левого хвостатого ядра. Эти изменения расцениваются как дегенеративная нуклеопатия.

Консультация психиатра. У пациентки имеется смешанное тревожно-депрессивное расстройство невротического генеза у акцентуированной личности.

Генетическое исследование. В 2010 г. в лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра РАН было осуществлено генетическое исследование пациентки и ее обоих сыновей [5]. Методом прямого нерадиоактивного секвенирования проводился анализ митохондриальной ДНК в областях, кодирующих транспортные РНК митохондрий, субъединицы первого комплекса дыхательной цепи митохондрий (MTND1, MTND3-ND6), 6-ю и 8-ю АТФазы (MTATP6, MTATP8), а также субъединицы третьего (CytB) и четвертого (COII, COIII) комплексов ДЦ митохондрий. ДНК пациентки было выделено из клеток крови. В районе MTND1 обнаружена ранее не описанная замена m3945 C>A в состоянии гетероплазмии (около 80% по мутации). При проведении исследования этой области мтДНК у сыновей пациентки данная замена обнаружена в гомоплазмическом состоянии. Данная замена цитозина на аденин в положении 3945 мтДНК приводит к замене в полипептидной цепи первой субъединицы первого комплекса дыхательной цепи митохондрий аминокислотного остатка изолейцина (Ile) на метионин (Met) в положении 213. Обнаруженная мутация m3945 C>A (m.MTND1 Ile213Met) была расценена как патогенная, приведшая к развитию структурного поражения головного мозга и формированию синдрома гемидистонии.

В отделении пациентка получала метаболическую терапию (мильгамма, церебролизин, ноотропил, коэнзим Q, рибоксин), миорелаксанты (баклофен) с умеренным положительным эффектом в виде уменьшения общей слабости.

В данном случае мы имеем дело с клиническим описанием отдельной формы митохондриальной цитопатии, фенотипически близкой к синдрому Ли (Ли-подобный синдром) [5], проявившейся синдромом левосторонней гемидистонии. Синдром Ли был назван именем архивариуса Института психиатрии в Лондоне Denis Leigh, который в 1951 г. описал и назвал данное заболевание инфантильной подострой некротической энцефалопатией. Синдром Ли включает различные прогрессирующие нейродегенеративные заболевания с ранним началом и характерными проявлениями очаговых двусторонних поражений одной или более областей центральной нервной системы (ствола мозга, зрительного бугра, подкорковых узлов, мозжечка, спинного мозга). Клинические проявления зависят от того, какая область мозга повреждена. Пораженными

областями могут быть зоны миелинизации, глиоза, некроза, спонгиоза мозга, повреждение обусловлено чаще всего нарушением процесса окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ. Для синдрома Ли характерна высокая генетическая гетерогенность: мутации более чем в 20 генах приводят к развитию данного заболевания, все гены участвуют в энергетическом обмене, в том числе в функционировании комплексов I, II, III, IV и V дыхательной цепи митохондрий, а также компонентов пируватдегидрогеназного комплекса [10]. Для этого синдрома описаны аутосомно-рецессивный и митохондриальный типы наследования, также он может наблюдаться как один из признаков недостаточности комплексов (I-V) дыхательной цепи митохондрий. Клинически этот синдром проявляется после 6 месяцев жизни нарастающей мышечной гипотонией, атаксией и нистагмом, пирамидными симптомами, офтальмоплегией и атрофией зрительных нервов. Часто отмечается присоединение кардиомиопатии и легкого метаболического ацидоза [6].

В приведенном выше клиническом случае имела место точковая мутация митохондриальной ДНК в области ND1, которая привела к нарушению синтеза одного из белков первого комплекса дыхательной цепи митохондрий с соответствующим нарушением энергетического обмена. Подтверждением цитоплазматического характера передачи дефекта является наличие заболевания у обоих сыновей больной матери, при этом проявился феномен антиципации (утяжеление клинических проявлений в следующем поколении), обусловленный гомоплазмией, что клинически выразилось у них более ранним началом заболевания и более тяжелым течением.

Клиническая диагностика дистонического синдрома в данном случае не вызвала затруднений даже при применении стандартных критериев (сохранность силы, поздние нарушения, лабильность проявлений, контрактуры). Предполагается, что развитие дистонических синдромов связано с нарушениями мозговой деятельности на субклеточном и нейродинамическом уровнях и достаточно редко можно наблюдать наличие морфологического субстрата этого страдания. В данном случае клиническим признаком, который позволил предположить наличие органического поражения головного мозга на контрлатеральной стороне, явился характер синдрома дистонии (гемидистония).

Гемидистония определяется как гиперкинез вовлекающей мышцы одной половины тела, чаще всего одноименных руки и ноги (редко вовлекается и одноименная половина лица). Наличие гемидистонии свидетельствует о симптоматической (вторичной) природе дистонии и побуждает к уточнению природы поражения контрлатерального полушария. Предположительный топический диагноз в наблюдаемом случае – поражение базальных ядер, скорлупы справа. Именно для поражения скорлупы наиболее характерна гемидистония, реже при этой локализации встречаются краниальная дистония, дистония кисти или стопы; описаны случаи отставленной миоклонической дистонии. При двустороннем поражении мозга в детском возрасте наблюдаются и генерализованные формы дистонии, в том числе отставленного характера. У больных с двусторонним поражением базальных ганглиев дистония может сочетаться с признаками паркинсонизма, при этом дистонический гиперкинез чаще вовлекает в процесс шею и верхние конечности, а паркинсонические проявления более выражены в нижних конечностях (феномен «кентавра»). В ряде случаев у больных с дистонией, вызванной поражением скорлупы или бледного шара, со временем происходит трансформация клинической картины с развитием признаков паркинсонизма (гипокинезии, застываний и т.д.).

Наше вмешательство в описанном случае мало чем помогло, кроме уточнения клинической симптоматики заболевания. Лечение МЦ включает добавление альтернативных источников энергии (креатин моногидрат, коэнзим Q10, витамины группы B), стратегию снижения уровня лактата (дихлорацетата) и физические упражнения. Ни один из этих методов не продемонстрировал свою эффективность на уровне доказательной медицины [11].

В стадии экспериментов находится разработка методов генной терапии и патогенетических методов лечения. Одним из наиболее перспективных направлений генной терапии является попытка изменить уровень гетероплазмии путем селективной ингибиции репликации митохондрий или разрушения мутантной ДНК. Такой подход базируется на наблюдении, согласно которому требуется большое число копий мутантной мтДНК, чтобы эффект мутации стал фенотипически явным. Постулируется, что при эффективном уменьшении популяции мутантной ДНК увеличивается количество нормальной, и это

приводит в результате к нормализации фенотипа. При планировании беременности у матерей, имеющих МЦ первого типа, предлагается проводить экстракорпоральное оплодотворение с использованием цитоплазмы яйцеклетки донора [3, 8].

Важным моментом в лечении пациентки 3., исходя из небольшой выраженности ее неврологического дефекта, может явиться устранение другого фактора, оказывающего существенное влияние на качество ее жизни, — тревожно-депрессивного расстройства. Наиболее вероятно, что это состояние у нее развилось как реакция на собственное заболевание (нозогенная депрессия) и на состояние ее детей. В данном случае показано назначение антидепрессантов, чаще всего используются препараты из группы ингибиторов обратного захвата серотонина. Повторные госпитализации, практикуемые пациенткой для проведения курсов «метаболической» терапии, скорее всего, играют роль симптоматического лечения, на какое-то время улучшающего ее эмоциональное состояние.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова М.М., Сазонова М.А., Желанкин А.В. и др. Мутации митохондриального генома в патологии человека // *Фундаментальные науки и практика*. 2010. Т.1, №4. С. 164–167.
2. Иллариошкин С.Н. Алгоритм диагностики митохондриальных энцефалопатий // *Неврологический алгоритм*. 2007. Т. 3. С. 23–27.
3. Мазунин И.О., Володько Н.В., Стариковская Е.Б., Сукерник Р.И. Митохондриальный геном и митохондриальные заболевания человека // *Молекулярная биология*. 2010. Т. 44, №5. С. 755–772.
4. Михайлова С.В. Дифференциальная диагностика наследственных нейрометаболических заболеваний: Дис. ... канд. биол. наук. М., 2011.
5. Цыганкова П.Г. Молекулярно-генетическая характеристика болезней дыхательной цепи митохондрий у детей: Дис. ... канд. биол. наук. М., 2012.
6. Цыганкова П.Г., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю. и др. Синдром Ли, обусловленный мутациями в гене SURF1: клинические и молекулярно-генетические особенности // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2010. №1. С. 25–32.
7. Calvol S.E., Mootha V.K. The Mitochondrial Proteome and Human Disease // *Ann. Review of Genomics and Human Genetics*. 2010. Vol. 11. P. 25–44.

8. Chinnery P.F. Mitochondrial Disorders Overview / *Genereviews*, 2000-2010. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1224 (дата обращения 13.07.14).
9. Copeland W.C. Inherited Mitochondrial Diseases of DNA Replication // *Annual review of medicine*. 2008. Vol. 59. P. 131–146.
10. DiMauro S. Hirano M. Mitochondrial DNA deletion syndromes / *Genereviews*, 2003-2011. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1203 (дата обращения 13.07.14).
11. Parikh S., Saneto R., Falk M.J. et al. A modern approach to the treatment of mitochondrial disease // *Curr. Treat Options Neurol.* 2009. Vol.11, №6. P.414–430.
12. Valente L., Piga D. Identification of novel mutations in five patients with mitochondrial encephalomyopathy // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*. 2009. Vol. 1787. P. 491–501.

REFERENCES

1. Ivanova M.M., Sazonova M.A., Zhelankin A.V. et al. *Fundamental'nye nauki i praktika*. 2010. Vol.1, №4. pp. 164–167. (in Russian)
2. Illarioshkin S.N. *Nevrologicheskii algoritm*. 2007. Vol. 3. pp. 23–27. (in Russian)
3. Mazunin I.O., Volod'ko N.V., Starikovskaya E.B., Sukernik R.I. *Molekulyarnaya biologiya*. 2010. Vol. 44, №5. pp. 755–772. (in Russian)
4. Mikhailova S.V. *PhD dissertation (Biology)*. Moscow, 2011. (in Russian)
5. Tsygankova P.G. *PhD dissertation (Biology)*. Moscow, 2012. (in Russian)
6. Tsygankova P.G., Mikhailova S.V., Zakharova E.Yu. et al. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. 2010. №1. pp. 25–32. (in Russian)
7. Calvol S.E., Mootha V.K. The Mitochondrial Proteome and Human Disease. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2010. Vol. 11. pp. 25–44.
8. Chinnery P.F. *Mitochondrial Disorders Overview / Genereviews*, 2000-2010. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1224.
9. Copeland W.C. Inherited Mitochondrial Diseases of DNA Replication. *Annual review of medicine*. 2008. Vol. 59. pp. 131–146.
10. DiMauro S. Hirano M. *Mitochondrial DNA deletion syndromes / Genereviews*, 2003-2011. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1203.
11. Parikh S., Saneto R., Falk M.J. et al. A modern approach to the treatment of mitochondrial disease. *Curr Treat Options Neurol.* 2009. Vol.11, №6. pp.414–430.
12. Valente L., Piga D. Identification of novel mutations in five patients with mitochondrial encephalomyopathy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*. 2009. Vol. 1787. pp. 491–501.

Поступила 15.09.14.