

# Диагностическая ценность исследования цитохимической активности ферментов при наследственных митохондриальных болезнях

И.А.Казанцева, С.В.Котов, Е.В.Бородатая, О.П.Сидорова<sup>✉</sup>, А.С.Котов

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского». 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

<sup>✉</sup>sidorovaop2008@rambler.ru

Обследованы 8 больных с наследственной неврологической митохондриальной патологией с помощью цитохимического анализа лимфоцитов в периферической крови. При этом оценивали активность 4 ферментов митохондрий, участвующих в углеводном обмене (лактатдегидрогеназа), обмене аминокислот (глутаматдегидрогеназа), жирных кислот ( $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназа), и II комплекса дыхательной цепи митохондрий (сукцинатдегидрогеназа). Также исследовали лактат в крови до еды и после нагрузки углеводами. У 3 больных с атрофией зрительных нервов Лебера показатели активности сукцинатдегидрогеназы и  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназы были изменены. Уровень лактата в крови до еды был повышен, после нагрузки углеводами – в пределах нормальных значений. У пациентки с синдромом SANDO (sensory ataxia neuropathy, dysarthria, ophthalmoparesis – сенсорная атактическая невропатия, дизартрия и офтальмопарез) были изменены показатели активности сукцинатдегидрогеназы,  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназы и глутаматдегидрогеназы. Уровень лактата в крови был повышен, после еды – более значительно. При синдроме MERRF (myoclonic epilepsy with ragged red fibers – миоклоническая эпилепсия с рваными красными мышечными волокнами) цитохимические показатели активности митохондриальных ферментов были тотально снижены. Лактат был повышен до и после еды. При синдроме PEOA3 (progressive external ophthalmoplegia with mitochondrial DNA deletions, autosomal dominant, 3 – прогрессирующая наружная офтальмоплегия с делециями митохондриальной ДНК, аутосомнодоминантная, тип 3) все цитохимические показатели активности митохондриальных ферментов были изменены. Лактат в крови до еды был повышен. При синдроме MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes – митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз, инсультоподобные эпизоды) лактат в крови был увеличен. Изменена активность митохондриальных ферментов, кроме лактатдегидрогеназы. При синдроме Альперса–Гуттенлохера были изменены показатели глутаматдегидрогеназы и  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназы. Лактат был повышен. Таким образом, используемый метод исследования цитохимической активности митохондриальных ферментов является эффективным для оценки ее нарушений.

**Ключевые слова:** митохондрии, сукцинатдегидрогеназа,  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназа, глутаматдегидрогеназа, лактатдегидрогеназа, митохондриальные болезни, лактат.

**Для цитирования:** Казанцева И.А., Котов С.В., Бородатая Е.В. и др. Диагностическая ценность исследования цитохимической активности ферментов при наследственных митохондриальных болезнях. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 46–50.

## Short survey

### The diagnostic value of the study of the cytochemical activity of enzymes in hereditary mitochondrial diseases

I.A.Kazantseva, S.V.Kotov, E.V.Borodataya, O.P.Sidorova<sup>✉</sup>, A.S.Kotov

M.F.Vladimirov Moscow Regional Research Clinical Institute. 129110, Russian Federation, Moscow, ul. Shchepkina, d. 61/2

<sup>✉</sup>sidorovaop2008@rambler.ru

#### Abstract

Examined in 8 patients with hereditary neurological mitochondrial disease. Through cytochemical analysis of lymphocytes in the peripheral blood, assessed the activity of 4 enzymes of mitochondria, involved in carbohydrate metabolism (lactate), metabolism of amino acids (glutaraldehydes), metabolism of fatty acids ( $\alpha$ -glycerophosphorylcholine) and complex II of the respiratory chain of mitochondria (succinate dehydrogenase). Investigated the lactate in the blood before meals and after exercise carbohydrates. In 3 patients with optic atrophy of Leber three patients with optic atrophy of Leber, the activity rate of succinate dehydrogenase and  $\alpha$ -glycerophosphorylcholine was changed. The level of lactate in the blood before meals were elevated after exercise with carbohydrates – in the normal range. The patient with the SANDO syndrome was changed, the activity rate of succinate dehydrogenase,  $\alpha$ -glycerophosphate dehydrogenase and glutamate decarboxylase. The level of lactate in the blood were elevated after a meal significantly more. The syndrome MERRF cytochemical activity of mitochondrial enzymes have been totally reduced. Lactate was elevated before and after eating. The syndrome PEOA3 all cytochemical activity of mitochondrial enzymes was changed. Lactate in the blood before the food has been upgraded. The syndrome MELAS lactate in the blood was increased. Altered activity of mitochondrial enzymes except lactate dehydrogenase. The syndrome of Alpers–Huttenlocher was changed: the indexes of glutamate decarboxylase and  $\alpha$ -glycerophosphate dehydrogenase. Lactate was elevated. Thus, the used method of investigation of the cytochemical activity of mitochondrial enzymes is effective for the evaluation of its violations.

**Key words:** mitochondria, succinate dehydrogenase,  $\alpha$ -glycerophosphorylcholine, glutamate decarboxylase, lactate dehydrogenase, mitochondrial disease, lactate.

**For citation:** Kazantseva I.A., Kotov S.V., Borodataya E.V. et al. The diagnostic value of the study of the cytochemical activity of enzymes in hereditary mitochondrial diseases. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 46–50.

Митохондрии – клеточные органеллы, ответственные за энергетический обмен клеток. В митохондриях осуществляются 4 типа обмена: углеводный, жировой, в котором участвует карнитин, аминокислотный, а

также перенос электронов в цикле дыхательной цепи (окислительное фосфорилирование). В этом процессе участвуют 5 комплексов энзимов, большинство из них кодируется хромосомной ДНК, но 13 – ДНК митохонд-

рий. Центральная нервная система отличается высоким уровнем энергетического метаболизма, поэтому снижение внутриклеточной продукции аденозинтрифосфата и увеличение уровня глутамата сильнее по сравнению с другими органами и тканями сказывается на ее функционировании, что происходит при снижении эффективности окислительного фосфорилирования. Митохондриальные заболевания обусловлены генетическими дефектами, которые приводят к нарушениям тканевого дыхания. Митохондриальные болезни по типу наследования делят на 3 группы:

- 1) обусловленные мутациями митохондриальной ДНК (мДНК), передающиеся по наследству по митохондриальному типу;
- 2) обусловленные мутациями ядерной ДНК, наследуемые по аутосомно-рецессивному или аутосомно-доминантному типу;
- 3) обусловленные нарушением межгеномных сигнальных эффектов [1–3].

Наиболее частыми неврологическими митохондриальными болезнями являются синдром SANDO (sensory ataxia neuropathy, dysarthria, ophthalmoparesis – сенсорная атактическая невропатия, дизартрия и офтальмопарез), лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола головного мозга, спинного мозга и повышенным лактатом, синдром MERRF (myoclonic epilepsy with ragged red fibers – миоклоническая эпилепсия с рваными красными мышечными волокнами), атрофия зрительных нервов Лебера.

Синдром SANDO – аутосомно-рецессивное заболевание. Является вариантом хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегии. Отмечаются также сенсорная атактическая невропатия и дизартрия. Выявляются мутации в гене POLG, кодирующем каталитическую субъединицу мДНК-полимеразы. Ген расположен на хромосоме 15q25 группы. Заболевание относится к группе митохондриальных болезней, обусловленных мутацией ядерной ДНК [4, 5].

Лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола головного мозга, спинного мозга и повышенным лактатом (leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation – LBSL) – митохондриальное наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Ген болезни DARS2, который кодирует митохондриальную аспартил-тРНК-синтазу, расположен на длинном плече хромосомы 1 (локус 1q25.1) [6].

Синдром MERRF относится к группе митохондриальных болезней, обусловленных мутацией в одном из ряда генов мДНК, что приводит к нарушениям белкового синтеза.

Наследственная оптическая невропатия Лебера, или атрофия зрительных нервов Лебера (АЗНЛ), – наследственное заболевание, обусловленное мутацией в одном из генов (MT-ND1, MT-ND4, MT-ND4L и MT-Nd6) мДНК, кодирующих белки, участвующие в окислительном фосфорилировании,

Синдром PEOA3 (progressive external ophthalmoplegia with mitochondrial DNA deletions, autosomal dominant, 3 – прогрессирующая наружная офтальмоплегия с делециями мДНК, аутосомнодоминантная, тип 3) – это миопатия из группы истощения (деплеции) мДНК. Наиболее характерны прогрессирующие птоз и наружная офтальмоплегия, слабость в скелетных мышцах. Тип наследования – аутосомно-доминантный.

Цель – изучить активность митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови цитохимическим методом.

## Материал и методы

Обследованы 8 больных с наследственной неврологической митохондриальной патологией.

Для оценки тканевого дыхания (дыхательной цепи митохондрий) и других видов обмена в митохондриях проводили цитохимический анализ лимфоцитов в периферической крови, при этом оценивали активность 4 ферментов митохондрий, участвующих в углеводном обмене (лактатдегидрогеназа – ЛДГ), обмене аминокислот (глутаматдегидрогеназа – ГДГ), обмене жирных кислот ( $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназа –  $\alpha$ -ГФДГ), и II комплекса дыхательной цепи митохондрий (сукцинатдегидрогеназа – СДГ) [7].

Использовали химические реактивы: фиксатор для мазков периферической крови (ацетон-трилон), цитохимические наборы для определения активности дегидрогеназ (ООО НПП «Поликом»), краситель для докрасивания ядер (метилловый зеленый). Оборудование: бинокулярный микроскоп (увеличение не менее 10×40), оснащенный объективом с водной иммерсией, водяной термостат, обеспечивающий поддержание температуры с точностью до 0,1°C, рН-метр.

Приводим краткое описание метода количественного цитохимического определения активности ферментов в клетках периферической крови. Реакции проводили на мазках крови, приготовленных на обезжиренных предметных стеклах. Мазки высушивали на воздухе при комнатной температуре в течение 10–15 мин. Постановка реакции включала 3 этапа: фиксацию мазков, реакцию для выявления активности ферментов, докраску ядер.

Фиксация препаратов проводилась в 60% растворе ацетона, насыщенном трилоном Б, при рН 5,2–5,4 при комнатной температуре в течение 30–40 с (для лимфоцитов). После фиксации препараты промывали дистиллированной водой и высушивали при комнатной температуре на воздухе. Состав инкубационной среды: на 40 мл фосфатного буфера 13 мг п-нитротетразолия фиолетового, 13 мг трилона Б, специфический субстрат для определенного фермента. Реакция проводилась при рН 7,3 и температуре 37°C в течение 60 мин в водном термостате.

После инкубации мазки промывали водой и погружали в насыщенный раствор метилового зеленого (ядерного красителя) на 15–20 с, после чего мазки вновь промывали и высушивали при комнатной температуре на воздухе.

Готовые мазки микроскопировали под водной иммерсией на микроскопе Микмед-6. Об активности фермента в клетке судили по количеству темно-фиолетовых гранул формазана, образовавшихся в процессе восстановления п-нитротетразолия фиолетового. Для определения активности фермента в популяции лимфоцитов подсчитывали количество гранул в 30–100 клетках. Ферментативная активность при использовании этого метода выражалась в условных единицах, соответствующих среднему числу гранул продукта цитохимической реакции – формазана.

Также определяли уровень лактата в крови до и после нагрузки углеводами.

Для выявления нарушений обмена веществ в митохондриях проведено обследование 8 пациентов с наследственной митохондриальной патологией (АЗНЛ – 3, синдром SANDO – 1, синдром MERRF – 1, синдром PEOA3 – 1, синдром MELAS – 1, синдром POLG1 – 1). Всем пациентам диагноз митохондриального заболевания был подтвержден в лаборатории ДНК-диагностики и биохимической лаборатории ФГБНУ «Медико-генетический научный центр».

## Результаты

Демографические показатели обследованных пациентов представлены в табл. 1.

У всех 3 пациентов с АЗНЛ в неврологическом статусе были выявлены нарушения остроты зрения со снижением до 0,05–0,01, концентрическое сужение полей зрения, дру-

Пол	Возраст, лет	Диагноз
Муж	20	АЗНЛ
Муж	24	АЗНЛ
Муж	37	АЗНЛ
Жен	26	Синдром SANDO
Жен	25	Синдром MERRF
Жен	63	Митохондриальная миопатия [синдром PEOA3 из группы истощения (деплеции) митохондриальной ДНК]
Жен	19	Синдром MELAS
Жен	7	Митохондриальная энцефалопатия, обусловленная мутацией в гене POLG1 (синдром Альперса–Гуттенлохера)

Заболевание	СДГ	$\alpha$ -ГФДГ	ГДГ	ЛДГ
АЗНЛ	20,0	8,0	7,3	16,2
АЗНЛ	18,2	8,0	8,2	15,0
АЗНЛ	19,2	8,4	10,2	16,5
Синдром SANDO	22,2	6,87	6,4	16,2
Синдром MERRF	15,2	6,8	4,9	7,8
Синдром PEOA3	18,2	8,2	5,7	20,1
Синдром MELAS	18,0	8,8	8,1	16,1
Синдром Альперса–Гуттенлохера	20,2	8,4	4,9	11,6
Референсные значения в контрольной группе у взрослых	18,5–19	9–12	9–12	10–17
Референсные значения в контрольной группе у детей 5–12 лет	18,68–22,26	11,38–13,51	10,62–14,03	11,15–16,34

гих очаговых симптомов не отмечалось. При МРТ-обследовании у 1 пациента патологии выявлено не было, у 2 – единичные перивентрикулярные гиперинтенсивные очаги в режиме T2, не накапливающие контраст.

У пациентки с синдромом SANDO обнаружены когнитивные нарушения в виде отставания умственного развития, снижения памяти, сходящееся косоглазие, тремор, нарушения при выполнении координаторных проб, атаксия при ходьбе. При МРТ-исследовании – множественные гиперинтенсивные на T2-изображениях перивентрикулярные овалы диаметром 0,5–1,0 см в белом веществе обоих полушарий головного мозга, незначительное расширение ликворных пространств ствола мозга.

При синдроме MERRF у больной наряду с эпилепсией отмечались выраженные когнитивные нарушения. Заболевание началось в 19 лет с мышечных подергиваний. Через 2 года появились генерализованные судорожные припадки. Проведена молекулярная диагностика, выявлена гетероплазмия по мутации MT r-RNA-lys A8344G, у пробанда в 50%, у матери пробанда – в 40%. Обнаружена частая мутация A8344G в регионе, кодирующем транспортную РНК лизина. Больная принимает противосудорожную терапию. На магнитно-резонансной томограмме (МРТ) головного мозга – без патологических изменений. На электроэнцефалограмме выявлялись эпилептиформные изменения при гипервентиляции и фотостимуляции. У матери, ее 3 сестер, брата, дочери одной из сестер, бабушки и прабабушки по линии матери – такое же заболевание. В неврологическом статусе – мелкоразмашистые миоклонии в конечностях, снижена вибрационная чувствительность в пальцах стоп. В позе Ромберга при закрытии глаз падает. Пальцевосовую и пяточно-коленную пробы выполняет с интенцией. Когнитивные функции по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) – 21 балл.

Больная митохондриальной миопатией [синдром PEOA3 из группы истощения (деплеции) мДНК] жаловалась на опускание век, двоение в глазах. Больна с 38 лет. У брата, сестры, отца, сына брата – такое же заболевание. В неврологическом статусе – птоз век, снижение ахилловых рефлексов, неустойчивость в позе Ромберга при отсутствии зрительного контроля, снижение вибрационной чувствительности в пальцах стоп. Когнитивные функции по шкале MMSE – 26 баллов. Нет повышения креатинфосфокиназы в крови. Лактат в крови до еды 1,2, после еды – 1,3 ммоль/л. При электромиографии круговой мышцы глаза декремента М-ответа не выявлено. При игольчатой электромиографии выявлены признаки первично-мышечного поражения. В<sub>12</sub> и фолиевая кислота в крови в пределах нормальных значений. При проведении ДНК-диагностики обнаружена мутация Ala359Thr в гетерозиготном состоянии в гене TWINKL, ответственном за возникновение синдрома PEOA3 OMIM 609286. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Относится к синдрому истощения (деплеции) мДНК. Синдром представлен гетерогенной группой заболеваний, обусловленной мутацией в 10 различных генах.

У больной 19 лет с синдромом MELAS были речевые нарушения. С 8 лет отмечались инсультоподобные эпизоды. С 19 лет появились эпилептические приступы. При осмотре отмечались моторная афазия, аграфия, алексия, акалькулия, правосторонний гемипарез, миопатический синдром.

У 1 больной диагностирована митохондриальная энцефалопатия, обусловленная мутацией в гене POLG1. Клиническая картина характеризовалась эпилептическими приступами, двусторонним полуптозом, сходящимся косоглазием, асимметрией носогубных складок, горизонтальным нистагмом, девиацией языка, наличием патоло-

гических кистевых рефлексов, диффузной мышечной гипотонией, оживлением сухожильных рефлексов и наличием патологического рефлекса Бабинского. Отмечались также хореоатетоидный гиперкинез, гиперкинезы языка. На МРТ головного мозга выявлены симметричные очаги демиелинизации в области ствола, очаги лейкопатии перивентрикулярно в области задних рогов.

Результаты исследования активности митохондриальных ферментов (СДГ,  $\alpha$ -ГФДГ, ГДГ, ЛДГ) в лимфоцитах периферической крови представлены в табл. 2.

Как представлено в табл. 2, при обследовании 3 больных с АЗНЛ у 2 уровень активности СДГ был повышен и у 1 – снижен. Активность  $\alpha$ -ГФДГ была снижена у всех больных. Активность ГДГ оказалась сниженной у 2, у 1 – в пределах нормальных значений. Показатели ЛДГ были в пределах референсных значений. Уровень лактата в крови обследованных пациентов составил 2,3–2,9 ммоль/л до еды и 2,5–2,7 ммоль/л – после нагрузки углеводами при нормальном значении показателя 1,6 ммоль/л.

У пациентки с синдромом SANDO отмечены повышение уровня СДГ, снижение показателей активности  $\alpha$ -ГФДГ и ГДГ, в то время как активность ЛДГ изменена не была. Лактат в крови до еды составил 2,2 ммоль/л, после еды – 3,1 ммоль/л.

При синдроме MERRF у пациентки цитохимические показатели активности митохондриальных ферментов были тотально снижены. Лактат до еды составил 2,6 ммоль/л, после еды – 3,9 ммоль/л. Следует отметить, что пациентка принимала противосудорожную терапию, которая была жизненно необходима, хотя эти препараты, как известно, снижают функцию митохондрий.

У пациентки с митохондриальной миопатией (синдром РЕОА3) показатель СДГ был снижен незначительно, уровень  $\alpha$ -ГФДГ – умеренно, уровень ГДГ – существенно, в то время как показатель ЛДГ оказался повышенным. При этом уровень лактата в крови до еды был повышен до 2,1 ммоль/л. После еды он снижался до нормальных значений.

При синдроме MELAS лактат в крови натощак и после еды варьировал от 1,4 и 1,8 ммоль/л до 2,2 и 3,1 ммоль/л соответственно. При цитохимическом исследовании активности митохондриальных ферментов уровень СДГ,  $\alpha$ -ГФДГ и ГДГ был снижен, а ЛДГ – в пределах нормальных значений.

У 1 пациентки с митохондриальной энцефалопатией, обусловленной мутацией в гене POLG1 (синдром Альперса-Гуттенлохера), цитохимические показатели активности митохондриальных ферментов были изменены: наиболее значительно был снижен показатель ГДГ (более чем в 2 раза по сравнению с нижней границей нормального значения), также был снижен уровень  $\alpha$ -ГФДГ. Показатели СДГ и ЛДГ были в пределах нормальных значений. Лактат до еды в крови составил 1,4 ммоль/л, после еды он повысился до 2,6 ммоль/л.

## Заключение

Диагностика митохондриальных заболеваний с неврологическими проявлениями сложна, поскольку клинические признаки вариабельны, а дополнительные исследования зачастую не дают дополнительной информации. Определенных биомаркеров митохондриальных болезней для практического применения нет. Исследование уровня креатинфосфокиназы в плазме крови у таких пациентов для подтверждения повреждения мышц малоинформативно, обнаруживается нормальный или умеренно повышенный до 5 раз относительно верхней границы нормы [8, 9]. Лактатацидоз является одним из кардинальных признаков дефекта тканевого дыхания, поэтому определение уровня лактата в плазме крови может быть показательным. Есть предположения о взаимосвязи между высоким

уровнем лактата и риском смерти пациентов [10, 11]. P.Chinnery [12] отмечает, что уровень лактата выше 3 ммоль/л в крови или выше 1,5 ммоль/л в спинномозговой жидкости натощак подтверждает диагноз митохондриального заболевания, однако меньшие показатели не отвергают этот диагноз. «Золотым стандартом» диагностики считают морфологическое исследование. Е.А.Николаева и соавт. [13] отметили, что основными морфологическими, энзиматическими и функциональными критериями служат: 1) «рваные» (шероховатые) красные волокна (RRF) в мышечной ткани в количестве более 2%; 2) наличие цитохромоксидаза-негативных волокон; 3) снижение активности комплексов дыхательной цепи ниже 20–30% от нормы. При этом авторы подчеркивают отсутствие данных показателей у ряда больных с митохондриальными болезнями. Ранее В.С.Сухоруков и соавт. [7, 14] продемонстрировали корреляции между результатами гистологических и цитохимических исследований у пациентов с митохондриальными заболеваниями.

В проведенном исследовании определяли метаболические нарушения при митохондриальной неврологической патологии. Показатель уровня лактата в крови был повышен у всех обследованных пациентов, при этом не было отмечено закономерности в увеличении лактата после нагрузки углеводами: в одних случаях показатель увеличивался, в других – уменьшался. Наиболее значительно после нагрузки углеводами уровень лактата в крови увеличился при синдроме MERRF. Показатели активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови также были наиболее изменены при синдроме MERRF, причем уровень всех исследованных ферментов был снижен. На 2-м месте по выраженности изменений активности митохондриальных ферментов оказался синдром SANDO, при котором выявлены компенсаторное повышение активности фермента дыхательной цепи митохондрий СДГ и снижение ферментов, участвующих в жировом обмене и обмене аминокислот. Менее выраженные изменения активности митохондриальных ферментов оказались при атрофии зрительных нервов Лебера, было отмечено как компенсаторное повышение активности СДГ, так и снижение активности ферментов, участвующих в жировом и аминокислотном обмене.

Таким образом, при наследственных митохондриальных заболеваниях с неврологическими нарушениями исследование показателей активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови в сочетании с исследованием уровня лактата натощак и после нагрузки глюкозой оказалось информативным и позволяет выявить степень функциональных нарушений, определить необходимость и направление коррекции метаболических нарушений.

## Литература/References

1. Van Haute L, Pearce SF, Powell CA et al. Mitochondrial transcript maturation and its disorders. *J Inher Metab Dis* 2015; 38 (4): 655–80. DOI: 10.1007/s10545-015-9859-z
2. Bindoff LA, Engelsen BA. Mitochondrial diseases and epilepsy. *Epilepsia* 2012; 53 (Suppl. 4): 92–7. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03618.x
3. Schaefer AM, McFarland R, Blakely EL et al. Prevalence of mitochondrial DNA disease in adults. *Ann Neurol* 2008; 63 (1): 35–9.
4. Ropp PA, Copeland WC. Cloning and characterization of the human mitochondrial DNA polymerase, DNA polymerase gamma. *Genomics* 1996; 36 (3): 449–58.
5. Lecrenier N, Van Der Bruggen P, Foury F. Mitochondrial DNA polymerases from yeast to man: a new family of polymerases. *Gene* 1997; 185 (1): 147–52.
6. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Банин А.В. и др. Клинические проявления и молекулярно-генетическая диагностика лейкоэнцефалопатии с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом у детей. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2009; 109 (9): 16–22. / Mikhailova S.V., Zakharova E.Ju., Banin A.V. i dr. Klinicheskie proiavleniia i molekuliarno-geneticheskaia diagnostika leikoentsefalopatii s preimushchestvennym porazheniem stvola mozga, spinno-

- go mozga i povyshennym laktatom u detei. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2009; 109 (9): 16–22. [in Russian]
7. Сухоруков В.С. Проблемы диагностики митохондриальной недостаточности. Клинико-лабораторный консилиум. 2012; 42 (2): 41–7. / Sukhorukov V.S. Problemy diagnostiki mitokhondrial'noi nedostatochnosti. Kliniko-laboratornyi konsilium. 2012; 42 (2): 41–7. [in Russian]
  8. Van Adel BA, Tarnopolsky MA. Metabolicmyopathies: update 2009. J Clin Neuromuscul Dis 2009; 10 (3): 97–121. DOI: 10.1097/CND.0b013e3181903126
  9. Wang YX, Le WD. Progress in Diagnosing Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like Episodes. Chin Med J (Engl) 2015; 128 (13): 1820–5. DOI: 10.4103/0366-6999.159360
  10. Dindyal S, Mistry K, Angamuthu N et al. MELAS syndrome presenting as an acute surgical abdomen. Ann R Coll Surg Engl 2014; 96 (1): 101E–103E. DOI: 10.1308/003588414X13824511649733
  11. Yoshida T, Ouchi A, Miura D et al. MELAS and reversible vasoconstriction of the major cerebral arteries. Intern Med 2013; 52 (12): 1389–92.
  12. Chinnery PF. Mitochondrial disorders overview. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH et al., editors. Gene Reviews. Seattle (WA): University of Washington, 2014; p. 1–29.
  13. Николаева Е.А., Козина А.А., Леонтьева И.В. и др. Системное митохондриальное заболевание: проблема дифференциальной диагностики и лечения. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2012; 57 (4–2): 36–43. / Nikolaeva E.A., Kozina A.A., Leont'eva I.V. i dr. Sistemnoe mitokhondrial'noe zabolevanie: problema differentsial'noi diagnostiki i lecheniia. Ros. vestn. perinatologii i pediatrii. 2012; 57 (4–2): 36–43. [in Russian]
  14. Сухоруков В.С., Клейменова Н.В., Тозлиян Е.В. и др. Энергодефицитный диатез. Клинико-лабораторный консилиум. 2011; 40 (4): 44–9. / Sukhorukov V.S., Kleimenova N.V., Tozliian E.V. i dr. Energodefitsitnyi diatez. Kliniko-laboratornyi konsilium. 2011; 40 (4): 44–9. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Казанцева Ирина Александровна – д-р мед. наук, рук. патологоанатомического отд-ния ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского»

Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, рук. отд-ния неврологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: kotovSV@yandex.ru

Бородатая Елена Васильевна – канд. мед. наук, науч. сотр. патологоанатомического отд-ния ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: Elena.borodataya@gmail.com

Сидорова Ольга Петровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния неврологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: sidorovaop2008@rambler.ru

Котов Алексей Сергеевич – д-р мед. наук, рук. отд-ния детской неврологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: alex-013@yandex.ru