

УДК 576.311.347

Никитина Л.П., Соловьева Н.В., Максименя М.В., Гомбоева А.Ц.

**МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ:
КРИТЕРИИ И МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ. СООБЩЕНИЕ 3.**

ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

Представлена краткая характеристика клинических, биохимических, морфологических, молекулярно-генетических способов диагностики митохондриальных болезней

Ключевые слова. Митохондриальные болезни, диагностика

Nikitina L.P., Solovyova N.V., Makximenia M.V., Gomboeva A.S.

MITOCHONDRIAL DISEASES:

CRITERIA AND METHODS OF DIAGNOSIS. PART 3.

The summary. There are great number of mitochondrial diseases such as: chronic progressive external ophtalmoplegia (CPEO); Kearns - Sayre syndrome (KSS); Pearson syndrome; infantile myopathy and lactic acidosis (fatal and nonfatal forms); Leigh syndrome (LS); neurogenic weakness with ataxia and .retinitis pigmentosa (NARP); mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS); myoclonic epilepsy with ragged-red fibres (MERRF); Leber hereditary optic neuropathy (LHON). The causes of mitochondrial diseases are presented with some methods of diagnosis such as clinical, biochemical, morphological, molecular investigation.

Keywords: mitochondrial diseases, biochemical, clinical spectrum and diagnosis of mitochondrial disorders

Успешная коррекция любого заболевания определяется умелой и точной дифференциальной диагностикой. С этой целью в настоящее время используют различные сложные инструментальные технологии: электронно-оптические, гистологические, хромато-масс-спектрометрические и др. [8]. Немаловажная роль в верификации митохондриальных болезней принадлежит клиническим методам [1, 17, 41], ведь различия в пороговой чувствительности тканей к недостаточной продукции АТФ накладывают существенный отпечаток на клиническую картину подобных недугов [20]. Отсюда особый интерес представляют мышечная и нервная ткани как наиболее энергозависимые [22, 25]. От 40% до 60% АТФ в нейронах тратится на поддержание ионного градиента на наружной оболочке клетки и осуществление передачи нервного импульса [6]. Поэтому при классических митохондриальных болезнях чаще всего проявляются симптомы энцефаломиопатий [6, 47].

Исходя из вышеперечисленного, основными клиническими критериями будут слу-

жить: 1) изучение родословной сходных заболеваний в семье (особенно при передаче патологии потомству по материнской линии (синдромы MERRF, MELAS, Пирсона, Лебера, Лея, атаксия Фридрейха [5, 14, 17, 24, 28, 32, 33, 37, 41, 45]); 2) задержка физического, психо-речевого, статомоторного развития [47]; 3) непереносимость физических нагрузок [6, 7]; 4) птоз, офтальмоплегия, гипотония, утомляемость, миалгии, мышечная слабость [23]; 5) атаксия, миоклония, судороги, нистагм, энцефалгии, спастические парезы, особые формы периферических нейропатий [1, 6, 14] (табл. 1).

Дополнительными клиническими критериями считают мертворождение, снижение двигательной активности плода, раннюю неонатальную смерть, нарушение мышечного тонуса у новорожденного [31].

Среди объективных методов можно выделить доступные электрофизиологические: ЭКГ, Эхо-КГ позволяют выявить врожденную кардиомиопатию [37], хорею Гентингтона [1]; у больных с нарушениями чувствительности, арефлексией или судорога-

Клинические синдромы митохондриальных болезней

Заболевание	Первичные признаки	Вторичные признаки
Chronic progressive external ophthalmoplegia (CPEO) Хроническая прогрессирующая офтальмоплегия	Наружная офтальмоплегия Двусторонний птоз	Лёгкая проксимальная миопатия
Keams - Sayre syndrome (KSS) Кернса - Сейра синдром	Наружная офтальмоплегия развивается до 20 лет Пигментная ретинопатия Белок в СМЖ больше 1 г/л Церебеллярная атаксия Сердечный блок	Двусторонняя глухота Миопатия Дисфагия Деменция Сахарный диабет Гипопаратироз
Pearson syndrome Пирсона синдром	Сидеробластическая анемия Панцитопения Нарушение экзокринной функции поджелудочной железы, диарея	Тубулопатии
Infantile myopathy and lactic acidosis (fatal and non-fatal forms) Инфантильная миопатия и лактацидоз (летальная и нелетальная формы)	Гипотония на 1-ом году жизни Трудности вскармливания Нарушение дыхания	Фатальная форма может ассоциироваться с кардиомиопатией и/или синдромом Тони-Дебре-Фанкони
Leigh syndrome (LS) Лея синдром	Подострая рецидивирующая энцефалопатия Мозжечковые и стволовые знаки Офтальмоплегия и атрофия зрительных нервов Мышечная гипотония	У матери - неврологическое заболевание или синдром Лея
Neurogenic weakness with ataxia and retinitis pigmentosa (NARP) Нейрогенная слабость с атаксией и пигментным ретинитом	Поздняя детская или взрослая форма периферической нейропатии Атаксия Пигментная ретинопатия	Аномальная электроретинограмма Сенсомоторная нейропатия
Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) Митохондриальная энцефалопатия, лактацидоз и инсульт-подобные эпизоды	Инсульт-подобные эпизоды до 40-летнего возраста Судороги или/и деменция " Рваные" красные волокна или/и лактацидоз	Сахарный диабет ардиомиопатия (первично - гипертрофическая, позднее - дилатационная) Двусторонняя глухота Пигментная ретинопатия Мозжечковая атаксия
Myoclonic epilepsy with ragged-red fibres (MERRF) Миоклональная эпилепсия с "рваными" красными волокнами	Миоклонус Судороги Мозжечковая атаксия Миопатия "Рваные" красные волокна	Деменция Атрофия зрительного нерва Двусторонняя глухота Периферическая нейропатия Множественный липоматоз
Leber hereditary optic neuropathy (LHON) Лебера наследственная нейропатия зрительного нерва	Подострое безболезненное двустороннее повреждение зрения М : Ж = 4 : 1 Средний возраст дебюта 24 года	Дистония Синдром преждевременного возбуждения сердца

ми на ЭЭГ регистрируются генерализованные или фокальные пики, увеличение волн [12, 16]. С помощью различных модификаций магнитно-резонансной томографии изучают состояние пирамидного тракта, возбудимость корковых мотонейронов [17, 27, 29], даже отложения β -амилоидного белка [46], церебральные сосудистые изменения [6, 12, 27]. Магнитно-резонансная спектроскопия [27, 32] - неинвазивный способ верификации аномалий митохондрий, ис-

пользуя который можно производить прижизненное исследование скелетных мышц, миокарда [32, 37].

Немаловажную роль в решении поставленных задач играют биохимические тесты [7]. Дисфункции митохондрий часто провоцируют накопление кислых продуктов в тканях и биологических жидкостях (плазме крови, ликворе) [11], в первую очередь, концентрации лактата (лактацидоз) [5]. Данный параметр растёт как в резуль-

тате физических упражнений [20, 34, 45], так и при проведении пробы на толерантность к глюкозе, которая, влияя на тканевое дыхание, помогает выявить вероятную несостоятельность митохондрий [5]. Среди биохимических маркёров митохондриальных заболеваний необходимо также отметить: нарушение соотношения лактат/пируват в крови [11], гиперкетонемию [11, 31], изменения величин общего и свободного карнитина, его ацилированной формы, продуктов ПОЛ, дисбаланс в аминокислотном спектре, в профиле фосфолипидов, в содержании липидов, а также органических кислот в моче [5, 7].

Но особый вклад в диагностику митохондриальных болезней вносит изучение активности ферментов дыхательной цепи в различных тканях, предпочтительно в биоптатах мышечных волокон, так как выраженность биологического окисления в них выше, чем в других объектах [5]. Наибольшую диагностическую значимость представляет оценка эффективности работы сукцинатдегидрогеназы, изоцитратдегидрогеназы, цитохром - с - оксидазы [5]. Однако при интерпретации полученных результатов необходимо учитывать следующие моменты : 1) рост концентрации изучаемых метаболитов не даёт основания однозначно утверждать наличие митохондриального заболевания; 2) диагностическая ценность указанных показателей повышается после пищевой нагрузки; 3) колебания параметров неодинаковы при разных нозологических формах [5, 41] и их нормальные значения не исключают вероятность патологии [31].

Для успешной верификации митохондриальной дисфункции недостаточно обычных рутинных биохимических методов. Настоятельно необходимо проведение специальных тестов. Маркёрами болезни Альцгеймера в настоящее время считают антитела к гистону H₁ [30], болезни Паркинсона - величины альфа-синуклеина [18], атаксии Фридрейха - фратаксина, хореи Гентингтона - хантингтина [6].

Учитывая ранимость миофибрилл и нейтронов, рационально изучать активность комплексов дыхательной цепи [31, 41], синтазы АТФ [25] в биоптатах этих тканей с помощью

полярографических и поляриметрических методов [26]. Их важную диагностическую ценность отмечают В.С. Сухоруков и др. [19], констатируя достоверную корреляцию функциональной активности митохондрий лимфоцитов с тестом на "рваные" красные волокна (RRF, от англ. ragged red fibres [9]) в биоптате скелетных мышц [19]. Последнюю аномалию можно регистрировать с помощью световой или электронной микроскопии с использованием окраски препарата по Гомори [38, 49]; после чего выявляется специфическая структура миофибрилл, напоминающая разрывы по периферии [5]. Этот феномен, описанный ещё в 1963 году, обусловлен очаговым скоплением по краю мышечного волокна, под сарколеммой пролиферирующих генетически измененных митохондрий. Они резко увеличены в размерах, содержат дезорганизованные кристы и аномальные паракристаллические или осмифильные включения [14, 37]. Наиболее часто они обнаруживаются при мутациях в генах митохондриальных тРНК [5].

При световой микроскопии выявляются также неспецифические признаки: локальные некрозы миофибрилл, базофилия цитозоля, увеличение количества мышечных ядер, скопление гранул гликогена, липидов, конгломератов кальция в субсарколеммах [23].

Электронная микроскопия высвечивает полиморфизм с наличием крупных, почкующихся форм и/или преобладание мелких овальных митохондрий, лизис последних с участием лизосом, образованием мембранных телец [7], некрозы единичных или мелких групп мышечных волокон, эпителиоцитов [7, 19, 23], угнетение активности ферментов тканевого дыхания [19, 23]. С помощью трансмиссионной электронной микроскопии высокого разрешения подтверждена возможность формирования пор в мембранах митохондрий из олигомеров белка - предшественника β-амилоида, что способствует нарушению ионного баланса в клетке и служит причиной апоптоза [35].

Для окончательного установления дисфункции митохондрий при дифференциальной диагностике с другими прогрессирующими мультисистемными заболеваниями

используется молекулярно-генетический анализ в биоптатах тканей [14, 23]. Если речь идёт о распознаваемом фенотипе и идентифицированной патогенной мутации, то верификацию осуществить просто. Когда синдром демонстрирует материнское наследование, в первую очередь, необходимо исследовать митохондриальную ДНК [8, 9]. Известно, что в сферу компетенции митохондриального генома включено множество фенотипов (как нормальных, так и патологических). Полиморфизм локусов различных транскриптонов изучается с помощью рестрикционного анализа, предложенного С.В. Буйкиным [3]. При условии обнаружения с помощью медико-генетического консультирования у пациента признаков заболевания, наследование которого подчиняется законам Менделя, следует применять молекулярно-генетический анализ ядерной ДНК [15, 28, 40].

С целью предупреждения рождения больного ребёнка необходимо провести пренатальное тестирование мутаций мтДНК, но оно затруднено из-за феномена гетероплазмии в клетках различного тканевого происхождения (клетки ворсин хориона или клетки самого плода). Кроме того, баланс мутантных и нормальных мтДНК способен меняться в процессе развития эмбриона, плода и в течение жизни [14, 36, 43, 44]. Но с другой стороны, прослеживается обратная корреляция между размерами мутации и тяжестью заболевания: чем больше экспансия тринуклеотидных повторов, тем раньше манифестирует патология, тем меньше продолжительность жизни больного [11, 28, 36, 43].

Отсутствие критериев поражения мтДНК - известных генетических дефектов - не исключает диагноза митохондриального заболевания из-за, во-первых, редкой мутации, во-вторых, гетероплазмии, в-третьих, локализации повреждений в ядерной ДНК [36].

Среди всех генетических методик наиболее часто используется полимеразная цепная реакция (ПЦР) [18, 42]. С её помощью можно исследовать и оценивать количество различных митохондриальных генов и их транскриптов [4, 17], выявлять сдвиги в нуклео-

тидных последовательностях [5, 24, 39] с предположительной патогенетической связью с изучаемыми заболеваниями [2, 18]. Применение этого метода позволило выявить дефект гена, локализуемого на длинном плече 9-ой хромосомы в локусе 9q13 - q21, кодирующего митохондриальный белок - фрактасин - маркер атаксии Фридрейха [28]. При ДНК - тестировании у больных хореей Гентингтона регистрируется наличие мутации в одном из аллелей гена IT-15 в виде экспансии CAG повторов [1]. Участие транскриптона мт - ДНК-полимеразы (POLG) в репликации и репарации её субстрата делает этот ген перспективным объектом для изучения с помощью ПЦР течения физиологических процессов, зависящих от энергетического обмена клетки [3], ведь мутации в нём являются причиной развития нарушений функций митохондрий или повреждений развития эмбриона [3, 22, 39].

Таким образом, митохондриальные болезни трудны для диагностики в силу неспецифичности и клинических проявлений, и результатов объективных методов исследования, поэтому настоятельно требуются разработка и внедрение новых программ верификации, основанных на удачном сочетании морфологических, биохимических, молекулярно-генетических критериев [14, 21, 48].

ЛИТЕРАТУРА

1. Агенезия мозолистого тела у пациента с хореей Гентингтона / С.А. Ключников, С.Н. Иллариошкин, М.К. Устюжанина и др. // Атмосфера. Нервные болезни. - 2006. - №4. - С. 35 - 39.
2. Буйкин С.В. Участие "митохондриальных генов" в формировании гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертонии / С.В. Буйкин, М.В. Голубенко, В.П. Пузырёв // Молекул. биология. - 2010. - Т.44, №1. - С. 28 - 32.
3. Ген митохондриальной γ -полимеразы (POLG) : частота и анализ сцеплений двух однонуклеотидных замен (SNP) в популяциях народов Севера / С.В. Буйкин, М.В. Голубенко, В.В. Погребенкова и др. // Молекул. биология. - 2006. - Т.40, №6. - С. 1081 - 1083.

4. Губина Н.Е. Функционирование генетического аппарата митохондрий в клетках селезенки мышей в условиях индуцированного радиацией апоптоза / Н.Е. Губина, Э.В. Евдокимовский, т.Е. Ушакова // Молекул. биология. - 2010. - Т.44, №6. - С. 1027 - 1035.
5. Дадали Е.Л. Болезни с нетрадиционными методами наследования / Е.Л. Дадали, Н.В. Барышникова. - Генетика / Под ред. В.И. Иванова. - М. : ИКЦ "Академкнига", 2006. - С. 484 - 511.
6. Дисфункции митохондрий при нейродегенеративных заболеваниях / Н.П. Судаков, В.А. Бывальцев, С.Б. Никифоров и др. // Ж. неврологии и психиатрии. - 2010. - Т.110, №9. - С. 87 - 91.
7. Ершова С.А. Дисфункция митохондрий при нефропатиях у детей (Обзор литературы) / С.А. Ершова // Нефрология и диализ. - 2003. - Т.5, №4. - С. 31 - 39.
8. Иллариошкин С.Н. ДНК- диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии / С.А. Иллариошкин, И.А. Иванова - Смоленская, Е.Д. Маркова. - М. : МИА, 2002. - 574 с.
9. Клинический полиморфизм синдрома Кернса - Сейра у детей / Е.А. Николаева, И.В. Леонтьева, И.О. Себелева и др. // Педиатрия. - 2000. - №6. - С. 32 - 39.
10. Козырев К.М. Сравнительная плоидометрическая и морфологическая оценка отдельных областей головного мозга при шизофрении, пресенильной и сосудистой деменциях / К.М. Козырев, Т.В. Закс // Вестн. новых мед. технологий (Тула). - 2010. - Т.XLII, №3. - С. 93 - 96.
11. Кохен М.Э. Детская неврология / М.Э. Кохен, П.К. Даффнер. - Пер. с англ. - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2010. - 352 с.
12. Литвиненко И.В. Церебральные сосудистые изменения при болезни Паркинсона : Нейровизуализационные и патогенетические варианты // И.В. Литвиненко, А.А. Сахаровская, М.М. Одинак // Неврологический ж. - 2010. - №3. - С. 25 - 35.
13. Митохондриальные болезни / Ю.А. Князев, К.Д. Краснопольская, Е.А. Мытникова, А.С. Петрухин // Вестн. РАМН - 2003. - №7. - С. 46 - 50.
14. Митохондриальный геном и митохондриальные болезни человека / Р.И. Сукурник, О.А. Дербенева, Е.Б. Стариковская и др. // Генетика. - 2002. - Т.38, №2. - С. 1 - 10.
15. Нодель М.Р. Случаи дебюта первичного паркинсонизма с дистонией / М.Р. Нодель, С.Н. Иллариошкин, Н.Н. Яхно // Неврологический ж. - 2010. - №3. - С. 18 - 25.
16. Патологические и патохимические механизмы двигательных нарушений при боковом амиотрофическом склерозе / К.В. Айрапетян, И.А. Завалишин, С.С. Никитин и др. // Ж. неврологии и психиатрии. - 2002. - №7. - С. 33 - 36.
17. Семья с наследственной нейропатией зрительного нерва Лебера, обусловленной мутацией митохондриальной ДНК в нуклеотидной позиции 11778 / И.Ю. Бычков, И.Е. Михайловская, Р.И. Сукурник и др. // Вестн. ОГУ. - 2004. - Декабрь. - С. 227 - 229.
18. Сниженный уровень альфа-синуклеина в лейкоцитах периферической крови у пациентов с LRRK2-ассоциированной болезнью Паркинсона / С.Н. Пчелина, А.К. Емельянов, А.Ф. Якимовский и др. // Бюлл. эксперим. биол. и мед. - 2010. - №12. - С. 619 - 621.
19. Сравнительная диагностическая ценность анализа скелетной мышцы и лимфоцитов при митохондриальных болезнях / В.С. Сухоруков, Р.Л. Нарциссов, С.В. Петричук и др. // Архив патологии. - 2000. - Т.2, №62. - С. 19 - 21.
20. Сухоруков В.С. Митохондриальная патология и проблемы патогенеза психических нарушений / В.С. Сухоруков // Ж. неврологии и психиатрии. - 2008. - №6. - С. 83 - 90.
21. Тодоров И.Н. Митохондрии : окислительный стресс и мутации митохондриальной ДНК в развитии патологий, процессе старения и апоптозе / И.Н. Тодоров // Рос. хим. ж. - 2007. - Т.LI, №1. - С. 93 - 103.
22. Шадрина М.И. Лечение митохондриальной дисфункции и окислительных повреждений в молекулярной патологии

- болезни Паркинсона / М.И. Шадрина, П.А. Сломинский // Молекул. биология. - 2008. - Т.42, №5. - С. 809 - 819.
23. Шостак Н.А. Дилатационная кардиомиопатия : вопросы классификации и диагностики / Н.А. Шостак, А.А. Клименко // Consilium medicum. - 2009. - Т.12, №10. - С. 94 - 99.
24. Active site mutation in DNA polymerase gamma associated with progressive external ophtalmoplegia causes error-prone DNA synthesis / M.P. Ponomarev, M.J. Longley, D. Nguyen et al. // J. Biol. Chem. - 2002. - № 18. - P. 1525 - 1528.
25. Amiloid precursor protein and amiloid ?-peptide bind to ATP synthase and regulate its activity at the surface of neural cells / C. Schmidt, E. Lepsverdize, S.L. Chi // Mol. Psychiat. - 2008. - № 13. - P. 953 - 969.
26. Biochemical, molecular investigation in respiratory chain deficiens / P. Rustin, D.Chretien, B. Gerard et al. // Clir. Chim. Acta. - 1993. - № 3. - P. 228 - 235.
27. Brain magnetic resonance imaging findings in patients with mitochondrial cytopathies / H.M. Barragan - Campos, J.N. Vallee, D.Lo et al. // Arch. Neurol. - 2005. - № 62. - P. 737 - 742.
28. Chakravarty A. Freidreich's ataxia - yesterday, today and tomorrow / A. Chakravarty // Neurol. India. - 2003. - № 51. - P.176 - 182.
29. Combined rCBF and CSF biomarkers predict progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease / O. Hansson, P. Buchhave, H.Zetterberg et al. // Neurobiology of aging. - 2009. - V.2, № 30. - P. 165 - 173.
30. Could serum antibody to poly (ADP - ribose) and/or histone H1 be marker for senile dementia of Alzheimer's type? / Y.Kanai, H. Akutsu, M.Iizuka et al. // Annals of the New York Academy of Sciences. - 2007. - № 1109. - P. 338 - 344.
31. DiMauro S. Mitochondrial DNA mutations in human disease / S. DiMauro, E.A. Schon // Am. J. Med. Genet. - 2003. - № 106. - P. 18 - 26.
32. Filla A. Idebenone for treatment of Friedreich's ataxia? / A. Filla, A.J. Moss // Neurology. - 2003. - № 60. - P.1569 - 1570.
33. Finsterer J. Mitochondriopathies / J. Finsterer // Eur. J. Neurol. - 2004. - № 11. - P. 163 - 186.
34. Gardner A. Is a "Mitochondrial Psychiatry" in the Future? / A. Gardner, R.G. Boles // A Review Current Psychiat. Rev. - 2005. - № 1. - P. 255 - 271.
35. Inoue S. In situ Abeta pores in AD brain are cylindrical assembly of Abeta protofilaments / S. Inoue // Amiloid. - 2008. - № 15. - P. 223 - 233.
36. Jennings C. How trinucleotide repeats may function / C. Jennings // Nature. - 1999.- № 378. - P. 6553 - 6561.
37. MELAS syndrome with mitochondrial tRNA mutation: correlation of clinical stale and muscle P31 magnetic resonance spectroscopy during treatment with nicotinamid and riboflavin / A.M. Renu, J.W. Lee, P.Thulliepp et al. // Neurology. - 1992. - № 12. - P.2147 - 2152.
38. Mitochondrial DNA haplogroups in Spanish patients with hypertrophic cardiomyopathy / M.G. Castro, C. Huerta, J.R. Reguero et al. // Int. J. Cardiol. - 2006. - № 111. - P. 202 - 206.
39. Mitochondrial DNA polymerase gamma is essential for mammalian embryogenesis / N. Hance, M.I. Ecstraid, A.Trifunovic et al. // Hum. Mol. Genet. - 2009. - № 14. - P. 1775 - 1783.
40. Mitochondrial myopathy and ophtalmoplegia in a sporadic patient with the 5698G>A mitochondrial mutation / A. Spinozolla, F. Cartara, M. Mord et al. // Neuromuscul. Disord. - 2004. - № 14. - P. 815 - 817.
41. Munnich A. Clinical spectrum and diagnosis of mitochondrial disorders / A. Munnich, P. Rustin // Am. J. Med. Genet. - 2001. - № 106. - P. 4 - 17.
42. Pepiska V. Haplotypes of mtDNA - HV1 / HV2 non - related individuals of caucasian population living in the Slovak Republik / V. Pepiska, I. Lehochky, J.Galatova // Молекул. биология.- 2010.- Т.44. № 6. - С. 980 - 984.
43. Petronis A. Unstable genes - unstable mind / A. Petronis, J.L. Kennedy // Am. J. Psych. - 1999. - V.152, № 2. - P. 164 - 172.
44. Poulton J. 74 th ENMC International workshop: mitochondrial diseases 19 - 20

- November 1999, Naarden, the Netherlands / J.Poulton, D.M. Turnbull // Neuromuscul. Disord. - 2000. - № 10. - P. 460 - 462.
45. Review of the literature on major mental disorders in adult patients with mitochondrial diseases / O.Fattal, K. Budur, O.J. Vaughan et al. // Psychosomatics. - 2006. - № 47. - P. 1 - 7.
46. Scheltens Ph. Vroegdiagnostiek Alzheimer belangrijk / Ph. Scheltens // Mednet. Magazine. - 2008. - № 2. - P. 19 - 20.
47. Schon E.A. Neuronal degeneration and mitochondrial dysfunction / E.A. Schon, G. Manfredi // J. Clin. Invest. - 2003. - № 111. - P. 303 - 312.
48. Shoubridge E.A. Cytochrome c oxidase deficiency / E.A. Shoubridge // Am. J. Med. Genet. - 2003. - № 106. - P. 46 - 52.
49. Stanley W.C. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart / W.C. Stanley, F.A. Rechart, G.D. Lopaschuk // Physiol. Rev. - 2006. - № 85. - P. 1093 - 1129.