УДК 576. 311. 347

Никитина Л.П., Аникина Л.В., Соловьева Н.В., Гомбоева А.Ц.

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ ОТДЕЛЬНЫХ НОЗОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ. СООБЩЕНИЕ IV.

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

В основе клинических проявлений наследственных митохондриальных болезней лежат дегенеративные повреждения мышечной, центральной и периферической нервных систем.

Ключевые слова: *митохондрии, патология, клиника.*

Nikitina L.P., Anikina L.V., Solovjeva N.V., Gomboeva A.Z..

MITOCHONDRIAL DISEASES. CLINICAL PICTURE CHARACTERISTICS OF CERTAIN NOSOLOGICAL FORMS. REPORT IV.

Degenerative damages of muscular, central and peripheral nervous systems lie in the basis of clinical manifestations of hereditary mitochondrial diseases.

Key words: *mitochondrion, mitochondrial diseases, clinical picture.*

В течение последних десятилетий в медицине активно развивается новое направление, в основе которого лежит изучение этиологии, патогенеза, клиники митохондриальных болезней [24, 25]. Совокупная частота подобных наследственных патологий достигает 1 : 5 000 человек общего населения [84]. В родословной у многих таких пациентов можно проследить материнское, реже аутосомно-рецессивное, аутосомно-доминантное наследование дефекта [78]. Данный факт объясняют тем, что нормальное функционирование митохондрий обеспечивают специфические белки, информация о которых заложена или в мтДНК, или в отдельных транскриптонах ее ядерного аналога, - что провоцирует и генетическую гетерогенность, и ее высокую встречаемость [34, 78]. Ведь репликация мтДНК идет более интенсивно, чем ядерной, поэтому под влиянием патогенов происходит быстрое накопление возникших мутаций (феномен гетероплазмии) [64], что по мере старения организма провоцирует рост доли поврежденных мтДНК (система репарации с возрастом, наоборот, угнетается) с прогрессированием клинических признаков [44, 49]. Причем, симптоматика не всегда полностью укладывается в рамки конкретного синдрома, что связано с выраженной генетической гетерогенностью и эффектом гетероплазмии [34, 37].

Однако, изучив довольно многочисленные литературные источники, описывающие этот раздел медицины [3, 27, 29, 41, 44, 59, 64, 92, 93, 95], можно попытаться обобщить особенности, характерные для митохондриальных болезней. Первой - служит возраст. В отличие от наследственной патологии, причинами которой служат дефекты в ядерном геноме, данные страдания очень редко начинаются с первых дней жизни новорожденного [78, 80]. Обычно дебют характерен или для младенческого возраста [30], или раннего детства [52, 71, 78]. По мере развития организма растет число мутаций, что, как отмечено выше, усиливает яркость клинических симптомов, провоцирует начальные проявления у видимых здоровых пациентов. Мало того, вследствие увеличения средней продолжительности жизни, повышается вероятность новых случаев накопления митохондриальной патологии по мере старения индивидуума [20, 38, 96]. Иными словами, подобные болезни регистрируются, в первую очередь, или в детском, или в пожилом возрастах.

Вторая характерная черта митохондриальных заболеваний - полисистемность по-

ражения. Повреждаемые органоиды служат основными энергостанциями клетки [43], поэтому нарушения в процессах биоэнергетики будут отражаться в тех тканях, которые являются ее ключевыми потребителями [43, 83]. Различия в пороговой чувствительности клеток к недостаточной скорости биологического окисления и окислительного фосфорилирования накладывают существенный отпечаток на клиническую картину, что позволяет прогнозировать следующий ряд поражения по степени и частоте: ЦНС > скелетная мускулатура > миокард > почки > печень > железы эндокринной системы [61, 64, 81]. У большинства больных на первый план выходят нарушения функций головного мозга, что при подобных обстоятельствах дает основание называть возникающий симптомокомплекс "митохондриальная энцефаломиопатия" [34, 81]: умственная отсталость, судороги, инсультоподобные эпизоды, мозжечковая атаксия [95]. Иногда развитию классических признаков предшествуют депрессивные и биполярные эффективные расстройства, психозы, слуховые, зрительные галлюцинации, бред преследования, агрессивное поведение, когнитивные нарушения в виде дефицита внимания с гиперактивностью, патология органов зрения и слуха [29, 41, 84].

Позднее на пике заболевания могут присоединяться снижение толерантности к физической нагрузке, кардиомиопатия [15, 27, 44], тубулярные повреждения почек, печени (увеличение размеров), эндокринные расстройства (гипотиреоз, гипогонадизм, сахарный диабет, Аддисонова болезнь) [48, 64].

Первой из болезней, при которой обнаружены точечные мутации в мтДНК, была описанная Лебером нейропатия зрительных нервов (Leber hereditary optic neuropathia, LHON), отличающаяся крайней вариабельностью по степени экспрессивности [55, 82] и пенетрантности [4, 16]. Различия в локализации мутаций обусловливают полиморфизм клинической картины [37]. Болезнь чаще поражает лиц мужского пола [4:1] в возрасте после 15 лет [28]. В ее развитии выделяют две стадии: острую и атрофическую [37]. Начинается с безболезненного ухудшения остроты зрения на один глаз, через 2-3 недели или нескольких месяцев вовлекается в патологический процесс и второй по причине дегенерации клеток ганглиозного слоя сетчатки, а позднее атрофии зрительных нервов [37, 55, 74], формируется центральная скотома (100), конечная острота зрения не превышает сотые доли единицы [4, 77].

Следует заметить, что в родословных больных описаны лица, имеющие признаки болезни Лебера в сочетании с тяжелыми неврологическими аномалиями, включающие случаи генерализованной дистонии, судорог и психических расстройств, эпизодов острой энцефаломиопатии [12, 70]. С другой стороны, атрофия nervus opticus является признаком не только данного синдрома, - она регистрируется у лиц, страдающих хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегией (Chronic progressive external ophtalmoplegia, CPEO) [46], синдромом Кернса - Сейра (KSS), миоклональной эпилепсией (Mioclonic epilepsy with ragged-red fibres, MERRF), нейропатией и атаксией (Neurogenic weakness with ataxia and retinitis pigmentosa, NARP), причем степень поражения зависит от выраженности гетероплазмии [12, 26, 57].

Классический Кернса - Сейра синдром (KSS) представляет сочетание глазных и нейромышечных симптомов [74]. В 2000 году Е.А. Николаева в соавт. [17] описали подробности клиники: начало в 6-7 лет хотя может манифестировать и после трех [46] или в 20-24 года]. Первый признак - отставание в физическом развитии (малый или карликовый рост), позднее присоединяются хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия, пигментная ретинопатия, атрофия зрительных нервов, тугоухость, дисфагия, проксимальная мышечная слабость вплоть до атаксии, парезов [17]. Развиваются кардиальные симптомы, начиная с нарушений внутрижелудочковой проводимости по типу неполной блокады правой ножки пучка Гиса, впоследствии возникает полная блокада [27]. Высока вероятность сочетаний названной клиники с

повреждениями эндокринного аппарата (сахарным диабетом, гипогонадизмом, гипотирозом). Причина летального исхода - сердечно-сосудистые осложнения вплоть до дилатационной кардиомиопатии [73].

Близость локализации мутаций мтДНК делает сходными проявления синдрома KSS с синдромами MELAS и MERRF [51, 75, 86]. Для последних патологических состояний отличительными признаками являются пролиферация и накопление альтераций митохондрий, сопровождающиеся дегенерацией синцития мышечных волокон [при обработке модифицированным красителем Гомори они окрашиваются в красный цвет (разорванные красные волокна - regged red fibres)], плюс судороги или деменция [75, 86].

MELAS получил название от основных клинических симптомов : энцефалопатии, инсультоподобных эпизодов с парезами, параличами и лактацидозом; дополнительные критерии : кардиомиопатия, пигментный ретинит, многократные приступы рвоты, гипергликемия, тугоухость [32].

Для второго синдрома моноклональной эпилепсии с "рваными красными волокнами" (MERRF) (возрастной размах от 3-х до 65 лет) характерны аналогичные проявления : судороги, атаксия, миопатия, миоклонус, а также атрофия зрительного нерва, тугоухость, множественный липоматоз [71, 75]. Иными словами, сравнение клиник этих заболеваний свидетельствует о полиморфности патологий, относительной динамичности симптомов и, главное, о серьезной их вариабельности от субклинических изменений до тяжелых фатальных случаев, что опять-таки обусловлено уровнем гетероплазмии и выраженностью и локализацией митохондриальных дефектов [74].

В пользу этого утверждения говорит следующий факт. Довольно редкое заболевание детей раннего возраста - синдром Пирсона (Pearson syndrome), являющееся следствием перестроек нуклеотидов в мтДНК [80], проявляет себя признаками поражения костного мозга и pancreas. Для него характерны сидеробластическая анемия с панцитопенией и сахарный диабет; протекает крайне тяжело и приводит к ранней смерти. Если же больной выживает, то позднее - к специфическому клиническому спектру присоединяются симптомы KSS или CPEO [57,80].

Синдром Барта - гетерогенное наследственное заболевание, распознается по сочетанию прогрессирующей энцефалопатии, нейромышечных и сердечно-сосудистых нарушений с нейтропенией, подверженностью ребенка частым инфекциям среднего уха, кожи, дыхательных путей [29]. Судя по редким публикациям, выделяют несколько клинических фенотипов от нейродистресс синдрома новорожденных, тяжелых проявлений энцефалопатии с хореатетозом, слепотой, кардиомиопатией до легких форм, единственным признаком которых служит длительная задержка развития речи ребенка, патогномонически выявляемая массивная 3-метилглутаконовая ацидурия [29, 76].

Как отмечено выше, для многих митохондриальных заболеваний характерно развитие кардиомиопатии, сначала дилатационной, затем - гипертрофической. Прогноз часто неблагоприятен. В литературных источниках отсутствуют попытки выделения таких нозологических форм, обычно о них упоминается среди прочих многочисленных кардиомиопатий [44].

Проработка научных сообщений позволяет сделать вывод, что многие митохондриальные расстройства проявляют себя в раннем возрасте, но обычно прогрессируют в соответствии с закономерной тенденцией снижения способности системы окислительного фосфорилирования накапливать энергию АТФ по мере старения клетки, ткани, органа [66, 85]. Поэтому логично, что относительно часто встречающаяся наследственная дегенеративная атаксия, описанная Фридрейхом (Friedreich's ataxia) [8], дебютирует после 15 лет неуверенностью походки, шаткостью при ходьбе, неожиданными падениями, изменениями почерка, дизартрией [9]. Ранний важный признак - исчезновение сухожильного и надкостничного рефлексов (ахиллова, коленного), позднее выявляется тотальная арефлексия [11]. Специфичным симптомом служит

фридрейхова стопа (S-образное положение больших пальцев, углубленный свод), типичны искривления позвоночника (кифоз, сколиоз, кифосколиоз) и мозжечковые повреждения (скандированная речь, нистагм, тремор) [9]. На пике заболевания развиваются нарушения глубокой чувствительности, слуха, дизартрия, деменция, атрофия зрительных нервов, сахарный диабет [45, 52]. Иногда этот недуг осложняется симптомами гипертрофической кардиомиопатии: пациенты жалуются на боли в сердце, усиленные сердцебиения, аритмии [52, 59, 68, 85]. Продолжительность жизни не превышает 20 лет, гибель от сердечно-сосудистых осложнений [52].

Хорея Гентингтона (Hantington disease) - одно из самых тяжелых митохондриальных прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний [11]. Начинается довольно поздно в 35-50 лет [32, 65]. Правда, для данной патологии характерна энтицитопация - более ранняя манифестация в последующих поколениях семьи, что считается патогномоничным признаком [32]. Клиника включает гиперкинезы, деменцию, прогредиентное течение [3]. Полной картине хореического синдрома предшествуют выразительные гримасы с высовыванием языка, подергиванием щек, затем возникают гиперкинезы рук и ног, которые по мере развития заболевания усиливаются, приобретают характер атетоза, резко выраженной дистонии, переходящей в ригидность [32].

Основные симптомы "вырастают" из преморбидных отклонений (повышенной возбудимости, раздражительности, несдержанности), неуклюжести моторики, проявляющейся в речи, походке, почерке; замедляется скорость перевода взгляда, уменьшается точность слежения [1]. Реже можно наблюдать необщительность, замкнутость, эгоцентричность, эмоциональную холодность, вялость [3]. На фоне уже развившейся картины появляются психические расстройства - типичное своеобразное сочетание раздражительности и возбудимости с пассивностью и безразличием, крайняя неустойчивость внимания, снижается запоминание, медленно формируется слабоумие (3). По мере прогрессирования заболевания становится невнятной речь, регистрируются нистагм, нарушения когнитивной функции (страдает абстрактное мышление, пациент не способен планировать действия, оценивать их адекватность), усиливаются вредные привычки (алкоголизм, игромания), склонность к антиобщественному поведению [78]. Продолжительность заболевания 15-20 лет, смерть обычно от сопутствующих осложнений (сердечно-сосудистых заболеваний, пневмоний, суицида) [1].

В 90-х годах прошлого столетия довольно много публикаций посвящалось боковому амиотрофическому склерозу [39, 69, 87, 89]. В 1995 году M. Swach и M. Swartz [94] отмечали, что это заболевание наследуется аутосомно-доминантно, характеризуется гетерогенностью и разной степенью пенетрантности. В эти же годы появились работы, свидетельствующие о различных локализациях мутаций в гене, кодирующем Cu, Zn-супероксиддисмутазу [36, 37], что служило причиной развития данной патологии [18, 87, 89]. Накапливающиеся из-за бездействия фермента свободные радикалы повреждают плазмолеммы клеток микроглии и астроцитов [14, 33]. Для данной патологии характерно преимущественное поражение корковых и сегментоядерных двигательных клеток спинного мозга и мозгового ствола. Основной клинический синдром - спастико-атрофические парезы с арефлексией, дисфонией, дисфагией, возможны двусторонняя атаксия, когнитивные расстройства [62] с прогрессирующей атрофией скелетных, но относительной интактностью глазодвигательных мышц, похудением мускулатуры нижних конечностей, кистей, нарушением походки [39]. Средний возраст дебюта 40-44 года. Симптомы медленно прогрессируют. Продолжительность заболевания 11-13 лет. Нарушения моторики являются основными причинами инвалидизации, а нередко и смерти [69].

Боковой амиотрофический склероз - одно из нейродегенеративных заболеваний (хорея Гентингтона, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона) [11], рост случаев которых четко определяется увеличением

продолжительности жизни [23]. Их посмертная диагностика выявляет в различных отделах мозга специфические белковые отложения в форме фибриллярных бляшек, состоящих из бета-амилоидов и других протеинов [23, 90], формирование которых объясняют повреждением функций митохондрий [59, 64, 90, 92, 95]. Несмотря на многолетнее изучение этих процессов, детальное понимание молекулярных механизмов, лежащих в их трансформации, попрежнему, остается нерешенной загадкой природы [23]; отсюда основной упор в диагностике специалистами делается на клиническую картину [21, 72].

Болезнь Альцгеймера - самая частая нейродегенеративная патология пожилого возраста, проявляется преимущественно прогрессирующей деменцией [3, 21]. Повреждения мозговой ткани начинаются за 10-15 лет до первых клинических признаков, возникающих в 60-65 лет. Вначале нарушаются память на недавние события, внимание, интеллект сохраняется без выраженных очаговых симптомов [3, 26, 57]. Позднее нарастает слабоумие, приобретающее глобальный характер; появляются агностические, апрактические симптомы (бесцельно повторяющиеся действия, незаконченность фраз, расстраиваются письменная лексика и чтение), преобладают тревога, агрессия, но и апатия [7, 35, 36]. Периоды обострения чередуются с ремиссиями. В терминальной стадии наблюдается грубый психический распад, контакт с больным утрачивается, на первый план выходит вегетативный способ существования [3, 21].

На всех этапах развития деменция сочетается с различными вариантами депрессии (мании, бредовые расстройства, апатия, галлюцинации) [3, 35, 36, 79]. Некоторые авторы считают этот симптом триггерным механизмом, запускающим нейродегенеративный процесс [35, 79]. В последние годы исследователи предполагают, что особую роль в усугублении когнитивных и психических нарушений играет накопление гомоцистеина в крови (до 14,8 мкмоль/л) [72].

Почти два столетия прошли с тех пор, когда в 1817 году Джеймс Паркинсон описал в своей классической монографии основные клинические симптомы одного из самых распространенных нейродегенеративных заболеваний, связанных со старением (22, 98) : брадикинезию, тремор, мышечную ригидность, общее снижение двигательной активности (5). Частота встречаемости данного недуга колеблется от 100 до 300 человек на 100 тысяч населения (14, 38). До 40 лет проявляет себя редко, но с возрастом процент пораженных растет. Среди лиц старше 75 лет регистрируется уже 55, после 85 лет - 220-304 случая на 100 000 (19, 38). Исследования с применением нейровизуализационных методов показали, что латентный период от начала гибели нигростриарных нейронов до появления первых двигательных расстройств составляет 6-7 лет [42, 53]. Давно известно, что для болезни Паркинсона характерно избирательное поражение митохондрий нейронов substantio nigra, что сопровождается дефицитом выработки дофамина и ацетилхолина [13, 43, 49, 50]. И хотя верификация бывает запоздалой [30, 41], в диагностике по большей части опираются на клинику. По профилю преобладающих симптомов различают акинетикоригидную, ригиднодрожательную, дрожательную формы [2, 13, 67]. У большинства в основе начальной стадии лежит нарушение связи между базальными ганглиями и лобной корой с развитием ее вторичной дисфункции; по мере прогрессирования процесс распространяется на лимбическую систему и кору головного мозга [40, 60, 88, 99]. Клиническая картина не ограничивается двигательными нарушениями (гипокинезией, ригидностью, тремором во время бритья, чистки зубов, дистонией) [91]. Спектр немоторных расстройств включает аномалии сна (ин-, пара-, гиперсомнию) - частота возникновения дневной сонливости возрастает по мере увеличения длительности заболевания [13, 31, 54, 60, 63]. Изменения структуры сна сочетаются с сенсорными (болями / парестезиями), эмоциональными, психотическими, сексуальными, вегетативными [сальность кожных покровов, дисфункция ЖКТ, дизурия, усиление сонливости, сдвиг терморегуля-

ции [6, 40, 47, 56, 91, 99] нарушениями вплоть до деменции, паранойи, галлюцинаций [10, 56, 99]. Отсюда наиболее тяжким проявлением данной патологии выступают когнитивные расстройства (бредовые идеи, распад речи, озвучивание обрывков фраз) [7], позднее контакт с больным совсем утрачивается [10]. Среди этапов дизадаптации пациента выделяют 5 стадий : уже на 3-ей обнаруживаются функциональные ограничения в работе, на 4-ой - пациент полностью зависит от окружающих, но может стоять, ходить без посторонней помощи; последняя стадия характеризуется тем, что больной прикован к постели [3]. Общий риск смерти при данной патологии значительно выше, чем в соответствующей возрастной популяции. Основная причина - утрата мобильности, что способствует развитию застойных явлений в легких, тромбообразованию, утяжелению легочно-сердечной недостаточности, усугублению метаболических расстройств в эндокринной системе [47]. Именно соматика и провоцирует летальный исход [30, 38].

Таким образом, многообразие механизмов развития миттохондриальной дисфункции и универсальность принципов ее участия в патогенезе различных нейродегенеративных и миокардиальных изменений обусловливают одновременно сходство и многоликость клинических проявлений митохондриальных заболеваний, что представляет значительный научно-практический интерес для формирования стратегии их профилактики и коррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агенезия мозолистого тела у пациента с хореей Гентингтона / С.А. Клюшников, С.Н. Иллариошкин, М.К. Утюжанина и др. //Атмосфера. Нервные болезни. - 2008. - № 4. - С. 35- 9.
2. Акселерометрическая диагностика мощности тремора при болезни Паркинсона в процессе терапии / Е.А. Александрова, М.А. Устимкина, И.В. Густов и др. // Мед. Альманах. - 2011. - № 1 (14). - С. 191 -193.
3. Антропов Ю.А. Основы диагностики психических расстройств / Ю.А. Антропов, А.Ю. Антропов, Н.Г. Незнанов. - М.: ГЭОТАР. - 2010. - 384 с.
4. Атаманов В.В. Болезнь Лебера. Клиническая характеристика и новые перспективы диагностики / В.В. Атаманов, С.И. Жданов, Р.И. Сукернин // hptt://estetus. narod. ru / leber1.html
5. Бунеева О.А. Нарушение функций митохондрий при болезни Паркинсона / О.А. Бунеева, Е.А. Медведев // Биомед. химия. - 2011. - 57, № 3. - С. 246 - 281.
6. Василенко А.Ф. Активность синусового узла сердца при болезни Паркинсона / А.Ф. Василенко, Ю.С. Шашуров, Т.Ф. Миронова //Клин. мед. - 2011. - № 3. - С. 46-50.
7. Вознесенская Т.Г. Некогнитивные нервно-психические расстройства при болезни Альцгеймера и их коррекция / Т.Г. Вознесенская, А.Е. Медведев, Н.Н. Яхно // Неврологический ж. - 2010. - № 4. - С. 18 -24.
8. Гурленя А.М. Физиотерапия в неврологии / А.М. Гурленя, Г.Е.Багель, В.Б. Смычек. - М. : Медицина, 2008. - 296 с.
9. Дамулин А.В. Патогенетические и терапевтические аспекты деменции при болезни Паркинсона / А.В. Дамулин // Ж. неврол. и психиатрии. - 2009. - 99, № 2. - С. 73-77.
10. Дамулин А.В. Применение идебенона (нобена) в неврологической практике / А.В. Дамулин // Ж. неврол. и психиатрии. - 2006. - 96, № 11. - С. 66-70.
11. Дисфункция митохондрий при нейродегенеративных заболеваниях / Н.И. Судаков, В.А. Бывальцев, С.Б. Никифоров и др. // Ж. неврол. и психиатрии. - 2010. - 110, № 9. - С. 87-91.
12. Евтушенко С.К. Метаболический (митохондриальный) инсульт у детей / С.К. Евтушенко // Международ. неврологический ж. - 2008. - № 2. - С. 10-15.
13. Жукова И.А. Когнитивные нарушения у пациентов с болезнью Паркинсона / И.А. Жукова, Н.Г. Жукова // Бюлл. сиб. медицины. - 2010. - № 4. - С. 54-58.

14. Завалишин И.А. Клиника, классификация, диагностика / И.А. Завалишин. - Боковой амиотрофический склероз: Руководство для врачей.-М.: Евразия плюс, 2007. - С. 229 - 255.
15. Кардиомиопатии у детей / Н.И. Бубнова, Д.А. Жакота, Л.Н. Каск и др. // Арх. патологии. - 2010. - 72, № 6. - С. 11-16.
16. Кириллова Л.Г. Атрофия зрительных нервов Лебера: клинико-генетические аспекты (научный обзор) / Л.Г. Кириллова, А.А. Шевченко, Л.Ю. Силаева // Детск. психоневрология. - 2008. - 3, № 19. - С. 31-40.
17. Клинический полиморфизм синдрома Кернса-Сейра у детей / Е.А. Николаева, И.В. Леонтьева, И.А. Себелева и др. // Педиатрия. - 2008. - № 6. - С. 30-41.
18. Лебедев А.В. Роль некоторых факторов риска в развитии бокового амиотрофического склероза в крупном промышленном городе Западной Сибири / А.В. Лебедев, Б.М. Доронин, И.А. Грибачева // Бюлл. сиб. медицины. - 2011. - № 2. - С. 134-141.
19. Левин О.С. Эпидемиология паркинсонизма и болезни Паркинсона / О.С. Левин, Л.В. Докадина // Неврол. ж. - 2007. - № 5. - С. 41 - 49.
20. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции при болезни Паркинсона / О.С. Левин, Л.О. Батукаева, И.Г. Смоленцева // Ж. неврол. и психиатрии. - 2008. - 108, № 6. - С. 91 - 97.
21. Левин О.С. Особенности неврологических нарушений при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции / О.С. Левин, С.И. Гаврилова, Л.В. Жданеева // Росс. мед. ж. - 2011. - № 2. - С. 14-18.
22. Литвиненко И.В. Церебральные сосудистые изменения при болезни Паркинсона: нейровизуализационные и патогенетические варианты / И.В. Литвиненко, А.А. Сахаровская, М.М. Одинак // Невролог. ж. - 2010. - № 3. - С. 25-35.
23. Мальцев А.В. Образование и участие нано-амилоидов в патогенезе болезни Альцгеймера и других амилоидогенных заболеваний / А.В. Мальцев, О.В. Галзитская / Биомед. химия. - 2010. - 56, № 6. - С. 624-638.
24. Митохондриальные болезни. Часть I. Генетический аппарат митохондрий / Л.П. Никитина, А.Ц. Гомбоева, Н.В. Соловьева, Н.С. Кузнецова // ЭНИ Заб. мед. вестн. - 2011. - № 1. - С. 134-135.
25. Митохондриальные болезни. Основные принципы их классификации (Обзор. литературы). Сообщение 2 / Л.П. Никитина, Н.С. Кузнецова, А.Ц. Гомбоева, Н.В. Соловьева // ЭНИ. Заб. мед. вестн. - 2011. - № 2. - С. 184-190.
26. Моисеев С.В. Умеренные когнитивные расстройства: диагностика и лечение / С.В. Моисеев // Клин. фармакология и терапия. - 2010. - 19, № 5. - С. 52-56.
27. Молекулярные механизмы генетических повреждений миокарда при кардиомиопатиях / А.Г. Гасанов, Т.В. Бершова, Е.М. Басаргина, М.И. Баканов // Биомед. химия. - 2010. - 56, № 3. - С. 219-228.
28. Наследственная атрофия зрительных нервов Лебера / Л.В. Брулев, Е.В. Байдина, В.В. Гнездицкий и др. // Атмосфера. Нервные болезни. - 2010. - № 2. - С. 27-31.
29. Николаева Е.А. Современная диагностика митохондриальных болезней / Е.А. Николаева, В.С. Сухоруков // Росс. вестн. перинатологии и педиатрии. - 2007. - № 4. - С. 11-22.
30. Нодель М.Р. Болезнь Паркинсона: от исследований к клинической практике / М.Р. Нодель // Невролог. ж. - 2011. - № 2. - С. 60-62.
31. Нодель М.Р. Нервно-психические нарушения при болезни Паркинсона / М.Р. Нодель, Н.М. Яхно // Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика. - 2009. - № 2. - С. 3-8.
32. Ньюсбаум Р.Л. Медицинская генетика / Р.Л. Ньюсбаум, Р.Р. Мак-Иннес, Х.В. Виллард. - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2010. - 624 с.
33. Патофизиологические и патохимические механизмы центральных двигательных нарушений при боковом амиотрофическом склерозе / К.В. Айрапетян, И.А. Завалишин, С.С. Никитин, В.И. Бархатова / Ж. неврол. и психиатрии. - 2002. - № 7. - С. 33-36.
34. Подострая некротизирующая энцефалопатия / С.В. Михайлова, Е.Ю. Захаро-

ва, Д.А. Харламов и др. // Росс. вестн. перинатологии и педиатрии. - 2009. - № 6. - С. 58-63.
35. Пономарева Е.В. Депрессия при болезни Альцгеймера / Е.В. Пономарева // Ж. неврол. и психиатрии. - 2008. - 108, № 2. - С. 4-11.
36. Пономарева Е.В. Депрессия при болезни Альцгеймера / Е.В. Пономарева // Вестн. Рос. АМН. - 2011. - № 4. - С. 38-44.
37. Семья с наследственной нейропатией зрительного нерва Лебера, обусловленной мутацией митохондриальной ДНК в нуклеотидной позиции 11778 / И.Ю. Бычков, И.Е. Михайловская, Р.И. Сукерник, Н.В. Володько // Вестн. ОГУ. - 2007. - Декабрь. - С. 227-229.
38. Спиридонова С.В. Продолжительность заболевания как фактор риска смерти при Паркинсонизме / С.В. Спиридонова, Н.С. Макаров, О.Н. Воскресенская // Невролог. ж. - 2011. - 15, №1. - С. 29-31.
39. Спорадический боковой амиотрофический склероз у пациентов с Asp90Ala мутацией медь-цинксодержащей супероксиддисмутазы в России / В.И. Скворцова, С.А. Лимборская, П. А. Слонимский и др. // Ж. невролог. и психиатрии. - 2002. - №1. - С. 44-47.
40. Стёпкина Д.А. Когнитивные нарушения при прогрессировании болезни Паркинсона / Д.А. Стёпкина, В.В. Захаров, Н.Н. Яхно // Ж. невролог. и психиатрии. - 2008. - 108, №10. - С. 13-19.
41. Сухоруков В.С. Митохондриальная патология и проблемы патогенеза психических нарушений / В.С. Сухоруков // Ж. невролог. и психиатрии. - 2008. - 108, №6. - С. 83-90.
42. Фёдорова Н.В. Роль ингибитора МАО-В разагилина в терапии болезни Паркинсона / Н.В. Фёдорова, Ф.К. Текаева, М.Э. Бельгушева // Ж. неврол. и психиатрии. - 2011. - 111, № 7. - С. 30-36.
43. Шадрина М.И. Значение митохондриальной дисфункции и окислительных повреждений в молекулярной патологии болезни Паркинсона / М.И. Шадрина, П.А. Слонимский // Молекул. биология - 2008. - 42, № 5. - С. 809-819.
44. Шостак Н.А. Дилатационная кардиомиопатия: вопросы классификации и диагностики / Н.А. Шостак, А.А. Клименко // Consilium medicum. - 2009. - 12, № 10. - С. 94-99.
45. Amato A.A. Neuromuscular Dissorders / A.A. Amato, J.A.Russel. - N. - Y.: McGrow Hill, 2008. - 670p.
46. Balcer L.J. Optic neuropathies / L.J. Balcer, S.L.Galleta. - Jn.: Neurological therapeuties principles and practice. - Abingdon: informa Healtheare, 2006. - 2. - 165. - P.1931-1954.
47. Baranchuk A. Pseudo-atrial flutter: Parkinson tremor / A. Baranchuk, J. Kang // Cardiol. J. -2009.- 16, № 4. - P. 373-374.
48. Berio A. A case of Kearns - Sayre syndrome with autoimmune thyroidites and possible Hashimoto encephalopathy / A. Berio, A. Piazzi // Panminerva Med. - 2006. - № 44. - P. 265-269.
49. Bohnen N.I. Age - associated leukoaraiosis and cortical cholinergic deafferentiation / N.I. Bohnen, M.I. Muller, M. Kawabara et al. // Neurology. - 2009. - № 72. - P. 1411-1416.
50. Buter F. Long - term prevalence of dementia in Parkinson's disease / F. Buter, D. ?arsland // Neurodegenerative Dis. - 2007. - №4, Suppl. 1. P - 119 p.
51. Cerebral white matter involvement in children with mitochondrial encephalopathes / I. Moroni, M. Bugiani, A. Bizzi et al. // Neuropediatrics. - 2005. - №33. - P. 79-85.
52. Chakravarty A. Friedreich's ataxia - yesterday, today and tomorrow / A.Chakravarty // Neurol. India. - 2007. - № 51. - P. 176-182.
53. Chaudhuri K.R. National Institute for clinical excellence. Non - motor symptoms of Parkinson's disease / K.R. Chaudhuri, D.C. Healy A.H. Schapira // Lancet Neurol. - 2006. - № 5. - P. 235-245.
54. Chaudhuri K.R. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment / K.R. Chaudhuri, O.H.Schapira // Lancet Neurol. - 2009. - № 8. - P. 464-474.
55. Clinical expression at Leber-hereditary optic degeneration is affected by the mitochondrial DNA - haplogroup background / G. Hudson, V. Carelli, L. Spruyi et al. // Am. J. Hum. Genet. - 2007. - № 81. - P. 208 - 233.

56. Comella C. Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview / C. Comella // Mov. Disorders. - 2007. - № 22, Suppl. 17. - P. 367-373.
57. CPEO and KSS differ in the precentage and location at the mtDNA deletion / E. Lopez - Gallardo, M.J. Lopez - Perez, J. Montoya, E. Ruiz - Pestini // Mitochondrion. - 2009. - №9. - P. 314-317.
58. CSF biomarkers and encipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment / N. Mattsson, H.Zetterberg, O. Hansson et al. // JAMA. - 2009. - № 302. - P. 385-393.
59. Decreased expression at the mitochondrial matrix pioteases Lon and ClpP in cells from a patient with nereditary spastic paraplegia / J. Hansen, T.Y. Corydon, J. Palmfeld et al. // Neuroscience. - 2008. - № 153. - P. 474-482.
60. Dementia and survival in Parkinson's disease: a 12 - year population stude / F.C. Buter, A. van den Hout, F.E. Matthew et al. // Neurology. - 2008. - 70. № 13. - P. 1017-1022.
61. The dept evaluation of suspected mitochondrial disease / R.H. Haas, S. Parik, M.J. Falk et al. // Molec. Genet. Metab. - 2008. - № 96. - P. 16-37.
62. Eisen A. Amytrophic lateral sclerosis in a multifactorial disease / A. Eisen // Muscle Nerve. - 1999. - 18? № 7. - P. 741-752.
63. Evidence of dopamine dysfunction in the hypothalamus of patients with Parkinson's disease / M. Politis, P. Paccini, N. Pavese et al. // Exp. Neurol. - 2008. - № 214. - P. 112-116.
64. Funsterer J. Mitochondriopathies / J. Finsterer // Eur. J. Neurol. - 2007. - № 11. - P. 163-186.
65. Finsterer J. Leigh and Leigh - like syndrome in children and adults / J. Finsterer // Pediatr. Neurol. - 2008. - № 39. - P. 223-235.
66. Friedreich ataxia: the oxidative stress paradox / H. Seznec, D. Simon, C. Bouton et al. // Hum. Molec. Genet. - 2006. - № 14. - P. 463-474.
67. Gait and balance in essential tremor: variable effects of bilateral thalamic stimulation / G.M. Earhart, B.K. Clark, S.D. Tabbal, J.S. Perlmutter // Movement Disorders. - 2009. - 24, № 3. - P. 386-391.
68. Glutatione-dependent redoxstatus of frataxin-deficient cells in a yeast model of Friedreich's ataxia / F. Auchere, R. Santos, S. Planamente et al. // Hum. Molec. Genet. - 2008. - №17. - P. 2790-2802.
69. Havekamp L. J. Natural hystory of amylotrophic lateral sclerosis in a dalatabase population / L. J. Havekamp, V. Appel, S. H. Appel // Brain. - 1995. - №118. - P. 707-719.
70. Huoponen K. Leber hereditary optic neuropathy : clinical and molecular genetics findings / K. Huopoher // Neurogenetics. - 2005. - №3. - P. 119-125.
71. Iisuka T. Pathogenesis of stroke-like episodes in MELAS: analysis of neurovascular cellular mechanisms / T. Iisuka, F. Sakai // Curr. Neurovasc. Res. - 2009. - 2, №1. - P. 29-45.
72. Kidd P. M. Alzheimer's disease, amnestic mild cognitive impairment, and age-associated memory impairment: current understanding and progress toward integrative prevention / P. M. Kidd // Altern Med. Rev. - 2008. - №13. - P. 85-115.
73. Maceluch J. A. The clinical diagnosis and molecular genetics of Kearns-Sayre syndrome: a complex mitochondrial encephalomyopathy / / J. A. Maceluch, M. Niedziella // Pediatr. Endocrinol. Rev. - 2006. - №4. - P. 117-137.
74. Mechanism of neurodegeneration of neurons with mitochondrial DNA mutations / A. Y. Abramow, T. K. Smilders-Srinivasan, D. M. Kibry et al. //Brain. - 2010. - №133. - P. 797-807.
75. MELAS and MERRF. The relationship between maternal mutation load and the frequency of clinically affected offspring / P. F. Chinnery, N. Howell, R. N. Lightowlers, D. M. Turnbull // Brain. - 1995. - 121(Pt10). - P. 1889-1894.
76. Mitochondrial ATPase deficiency in a child with 3-methylglutaconic aciduria / E. Holme, J. Gretet, C. E. Jacobson et al. // Pediatr. Res. - 1999. - 32, №6. - P. 731-735.
77. The mitochondrial brain: from mitochondrial genoms to neurodegeneration / H. E. Turbull, W. Z. Lax, D. Diodate et al. // Biochim. Biophys. Acta. - 2010. - №1802. - P. 111-121.
78. Mitochondrial medicine: a metabolic perspective on the pathology of oxidative phosporylation disorders / J. A. Smeitink, M. Zeviani, D. M. Turnbull, H. J. Jacols // Cell. Metabolism. - 2007. - №3. - P. 9 - 11.

79. Neurology of apathy in Alzheimer disease / H. C. Guimaides, R. Levy, A.L. Teixeira et al. // Arq. Neuropsiquitr. - 2008. - 66, № 2B. - P. 436-443.
80. The neurological evolution of Pearson syndrome: case report and literature review // H. F. Lee, H. J. Lee, C. S. Chi et al. // Eur. J. Pediatr. Neurol. - 2007. - №11. - P. 208-214.
81. Neuropathology of mitochondrial diseases / M. Filosto, G. Tomelleri, P. Tonin et al. // Biosci. Rep. - 2007. - №27. - P. 23-30.
82. Newman-Toker D. E. Reccurrent visual loss in Leber hereditary optic neuropathy / D. E. Newman-Toker, J. C. Harton, S. Lessel // Arch. Ophtalmol. - 2006. - №121. - P. 288-291.
83. Novel mtDNA mutations and oxidative phosphorylation dysfunction in Russian LHON families / M. D. Brown, S. I. Zhadanov, J. C. Allen et al. // Hum. Genet. - 2005. - №109. - P. 33-39.
84. Noviaux R. K. Developing a systematic approach to the diagnosis and classification of mitochondrial diseases / R. K. Noviaux // Mitochondrion. - 2009. - №4. - P. 357-361.
85. A pathogenetic classification of hereditary ataxias: is the time ripe? / G. De Michele, G. Coppola, S. Cocozza, A. Filla // J. Neurol. - 2005. - № 251. - P. 913-922.
86. Persistent organic personality change as rare psichiatric manifestation of MELAS syndrome / H. Koller, J. Kornischko, E. Neven-Jacob et al. // J. Neurol. - 2004. - № 250. - P. 150-162.
87. Phenotip heterogenety in motor neuro disease patients with Cu, Zn - superoxiddysmutase mutations in Scandinavia / P. M. Andersen, P. Nilsson, M.-L. Kerdnen et al. // Brain. - 1997. - № 120. - P. 1723-1737.
88. Progression in mild cognitive impairment to dementia contribution of cerebrovascular disease compared with medial temporal lobe atrophy / S. S. Staekenborg, E. L. G. Koedam, W. J. P. Hennsman et al. // Abstracts at 10-th Congress of the European Federations of Neurological Societies. - Glasgow, 2006. - P. 1355.
89. Radunovic A. Cu/Zn superoxide dismutase gene mutations in amylotrophic lateral sclerosis. Correlation between genotype and clinical features / A Radunovic, P. N. Leigh / / J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. - 1996. - № 61. - P. 565-572.
90. Reddy P.H. Amiloid beta, mitochondrial dysfunction and synaptic damage: implications for cognitive decline in aging and Alzheimei's disease/ P.H. Reddy, M.F. Beal // Trends in Molecular Medicine. - 2008. - 14, № 2. - P. 45-53.
91. Samii A. Parkinson's disease/ A. Samii, I.G. Nutt, B.R. Ranson// Lancet.- 2006. - № 363. - P. 1783-1793.
92. Schneider A. Tau-Based Treatment Strategies in Neurodegenerative Diseases/A. Schneider, E. Mandelkow // Weurotherapeutics. - 2008. - 5, № 3. - P.443-457.
93. Skladal D. Minimum birth prevalence of mitochondrial respiratory chain disorders in children / D. Skladal, I. Halliday, R. Thorburn // Brain. - 2007. - № 126. - P.1905-1912.
94. Swach M. Motor neuron disease: the clinical syndrome/ M. Swach, M.S. Swartz. - In: Motor neuron disease. - London: Springer-Verlag, 1995. - P. 1-17.
95. Swerdlow K.H Treating neurodegeneration by modifying mitochondria: potential solutions to a "Complex" problem / K.H.Swerdlow // Antioxidants and Redox Signaling. - 2008. - 9, № 10. - P. 1591-1604.
96. Teng E. Behavior / E. Teng, I.L. Cummings Clinical Diagnosis and Management of Alzheimer disease.- 3rd Ed. - London: Informa UK Ltd., 2007. - P.189-204.
97. Two novel SOD1 mutations in patients with familial amylotrophic lateral sclerosis / H.X. Deng, I.A. Tainer, H.Mitsumoto et al.// Hum.Mol.Genet. - 1995. - № 4. - P.1113-1116.
98. Vascular pathology in patients with idiopathic Parkinson's disease/ I. Rector, D. Goldemund, K. Sheardova et al.// Parkinsonism and Relat. Disord. - 2009. - № 15. - P. 24-29.
99. White matter hyperintensities do not impact cognitive function in patients with newly diagnosed Parkinson's disease/ T.O. Dalaker, I.P. Larsen, M.G. Divyer et al.// NeuroImage. - 2009. - № 47. - P. 2083-2089.
100. Yu-Wai-Man P. Inherited mitochondrial optic neuropathies / P. Yu-Wai-Man, P.G. Griffits, G.Hudson // J. Med. Genet. - 2009. - № 46. - P. 145-158.