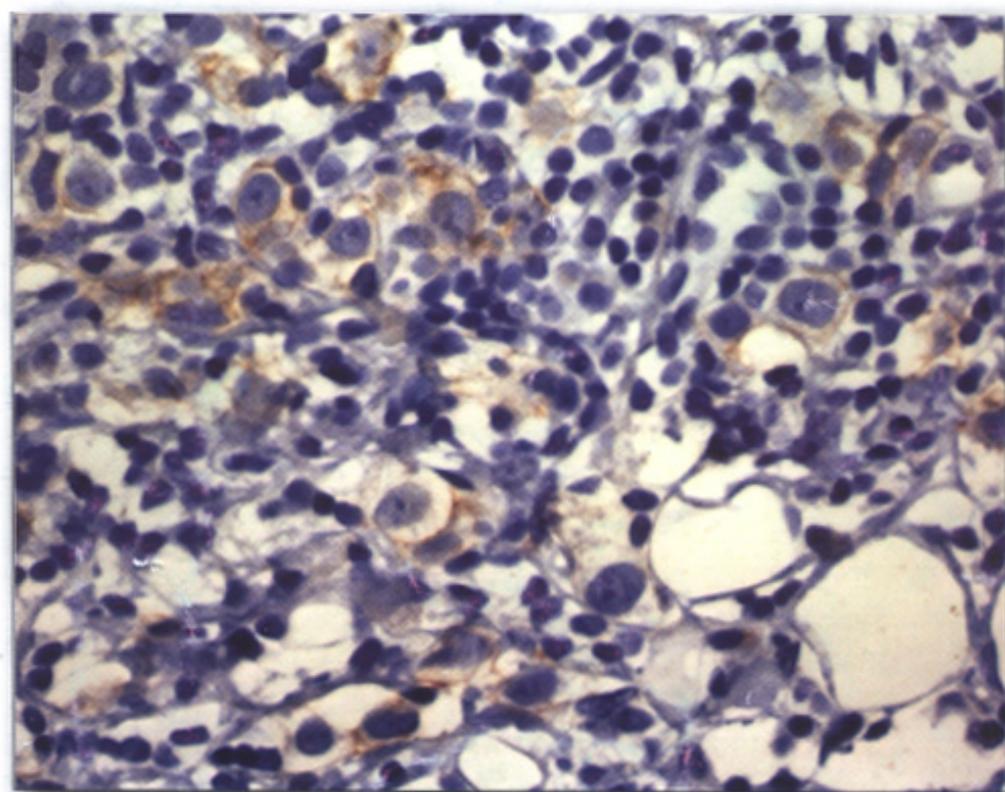


ISSN 0004-1955



# АРХИВ ПАТОЛОГИИ ARKHIV PATOLOGII



**2**

2012

МОСКВА  
• МЕДИЦИНА •  
ТОМ 74

А. В. Сахарова<sup>1</sup>, Л. А. Калашникова<sup>1</sup>, Р. П. Чайковская<sup>1</sup>, М. Ф. Мир-Касимов<sup>1</sup>, М. А. Назарова<sup>1</sup>,  
Т. Н. Пыхтина<sup>1</sup>, Л. А. Добрынина<sup>1</sup>, Н. Л. Патрушева<sup>2</sup>, Л. И. Патрушев<sup>2</sup>, С. В. Процкий<sup>1</sup>

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ЦИТОПАТИИ В СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦАХ И СТЕНКАХ МИКРОСОСУДОВ У ПАЦИЕНТА С ДИССЕКЦИЕЙ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С СИНДРОМОМ MELAS

<sup>1</sup>Лаборатория патологической анатомии (зав. — проф. Т. С. Гулевская) Научного центра неврологии РАМН, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; <sup>2</sup>Лаборатория биотехнологии (зав. — акад. РАН А. И. Мирошников) Учреждение РАН Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва

**Резюме.** Представлены результаты впервые проведенного исследования биоптатов кожи и мышцы у пациента, перенесшего последовательно два ишемических инсульта вследствие диссекции церебральных артерий и инсультоподобный эпизод. При молекулярно-генетическом исследовании у больного обнаружили мутацию A3243G в гене митохондриальной ДНК, характерную для синдрома MELAS. При световой микроскопии мышечной ткани были обнаружены морфологические признаки, характерные для митохондриальной цитопатии: рваные красные волокна, их сукцинатдегидрогеназные (СДГ) и никотинамиддинуклеотид-тетразолий-редуктазные феномены, резкое снижение интенсивности реакции на СДГ. При электронной микроскопии в мышечных волокнах обнаружили уменьшение количества митохондрий, которым объяснялось снижение интенсивности на реакции СДГ, а также наличие двух типов аномальных митохондрий и их скопления под сарколеммой. В клетках стенок микрососудов кожи и мышцы также были обнаружены признаки митохондриальной цитопатии, которые сочетались с гибелью клеток и минерализацией экстраклеточного матрикса. Генерализованность цитопатического процесса, возникающая вследствие генной мутации, позволяет предполагать, что изменения, найденные в микрососудах, имеются и в крупных церебральных артериях и ими обусловлена "слабость" сосудистой стенки, предрасполагающая к диссекции.

**Ключевые слова:** митохондриальная цитопатия, диссекция церебральных артерий, аномальные митохондрии, минерализация экстраклеточного матрикса микрососудов

MORPHOLOGICAL SIGNS OF MITOCHONDRIAL CYTOPATHY IN SKELETAL MUSCLES AND MICRO-VESSEL WALLS IN A PATIENT WITH CEREBRAL ARTERY DISSECTION ASSOCIATED WITH MELAS SYNDROME

Sakharova A.V., Kalashnikova L.A., Chaykovskaya R.P., Mir-Kasimov M.F., Nazarova M.N., Dobrynina L.A., Patrusheva N.L., Patrushev L.I., Protskiy S.V.

**Summary.** Skin and muscles biopsy specimens of a patient harboring A3243G mutation in mitochondrial DNA, with dissection of internal carotid and vertebral arteries, associated with MELAS were studied using histochemical and electron-microscopy techniques. Ragged red fibers, regional variability of SDH histochemical reaction, two types of morphologically atypical mitochondria and their aggregation were found in muscle. There was correlation between SDH histochemical staining and number of mitochondria revealed by electron microscopy in muscle tissue. Similar mitochondrial abnormality, their distribution and cell lesions followed by extra-cellular matrix mineralization were found in the blood vessel walls. In line with generalization of cytopathy process caused by gene mutation it can be supposed that changes found in skin and muscle microvessels also exist in large cerebral vessels causing the vessel wall "weakness", predisposing them to dissection.

**Key words:** mitochondrial cytopathy, cerebral artery dissection, abnormal mitochondria, micro-vessel's extracellular matrix mineralization

Диссекция церебральных артерий (расслаивающая гематома в стенках артерий основания мозга и магистральных артерий головы) является частой причиной ишемического инсульта у лиц молодого возраста. Ранее нами было высказано предположение о возможной связи диссекции церебральных сосудов с митохондриальной цитопатией (МЦ), наличие которой было подтверждено данными морфологического исследования мышечных и кожных биоптатов [1, 2]. Описания морфологических и ультраструктурных изменений сосудов при митохондриальных заболеваниях ограничены. В основном они касаются изменения мелких артерий мозга и мышц при самом частом митохондриальном заболевании, митохондриальной энцефалопатии с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами (mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes — MELAS) [7, 11, 14, 16]. Наиболее частой причиной этой патологии служит мутация в митохондриальной ДНК (мтДНК) A3243G [8, 21].

Описаний морфологических изменений сосудов при синдроме MELAS в сочетании с диссекцией сосудов мозга нет, и генетический дефект, лежащий в

основе МЦ у больных с диссекцией, также остается неизвестным, так как мутация A3243G не была ранее обнаружена ни у одного больного с этой патологией.

В настоящей работе мы представляем результаты проведенного впервые изучения биоптатов мышцы и кожи при диссекции церебральных артерий, сочетавшейся с генетически подтвержденным синдромом MELAS.

Цель работы: 1) выявить диагностически значимые для МЦ изменения в митохондриях на материале больного с генетически подтвержденным диагнозом синдрома MELAS; 2) объяснить наблюдающиеся при этой патологии регионарные различия в интенсивности гистохимической реакции на сукцинатдегидрогеназу (СДГ); 3) выявить патологические изменения в клетках и экстраклеточном матриксе (ЭКМ) сосудистой стенки, чтобы приблизиться к пониманию патогенеза патологических изменений стенки церебральных артерий, предрасполагающих к диссекции.

Материалом исследования послужили биоптаты четырехглавой мышцы и кожи бедра пациента 49 лет с диссекцией внутренней сонной и позвоночной артерий, верифицированной ангиографически. Пациент перенес два ишемических инсульта, обусловленных диссекцией, и инсультоподобный эпизод, характерный для синдрома MELAS.

Молекулярно-генетический анализ проводили на ДНК лейкоцитов периферической крови с помощью стандартной ПЦР с рестриктазой.

Для световой микроскопии и гистохимического исследования образцы ткани кожи и мышцы замораживали в изопентане, охлажденном жидким азотом. На свежемороженых срезах проводили гистохимические реакции на СДГ и никотинамиддинуклеотид-тетразолий-редуктазу (NADH-TR), а также окраски модифицированным методом Гомори и гематоксилином и эозином. Для электронной микроскопии часть ткани биоптата фиксировали 2,5% глутаровым альдегидом, постфиксировали в четырехокиси осмия и заключали в эпон. Ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца и изучали в микроскопе JEOL 1011.

При молекулярно-генетическом анализе установлена мутация *A3243G* в гене мтДНК. При окраске модифицированным методом Гомори обнаружены рваные красные волокна (ragged red fiber — RRF) (см. рис. 1, *a*, на вклейке). В реакции на СДГ в большинстве мышечных волокон обнаружилось резкое снижение интенсивности гистохимической реакции в сочетании с более выраженной реакцией по периферии отдельных мышечных волокон (см. рис. 1, *б, в*, на вклейке). NADH-TR-окрашивание было интенсивным, позволяющим типировать мышечные волокна с более сильной окраской по периферии части волокон (см. рис. 1, *г*, на вклейке).

При электронной микроскопии в мышце выявлены неравномерно распределенные структурные повреждения. В одних участках мышечных волокон строение саркомеров, упаковка миофибрилл, количество и распределение органелл были нормальными, в других участках наблюдались фокальные изменения разной степени тяжести и распространенности, в частности нарушения саркомерной организации и целостности миофибрилл (рис. 2, *a*), и неравномерное распределение митохондрий. В одних волокнах их трудно было обнаружить (рис. 2, *б*), в других — их количество было увеличено и они образовывали скопления под сарколеммой (рис. 2, *в*).

Постоянным ультраструктурным изменением, наблюдаемым в мышечных волокнах и в клетках сосудистых стенок, являлось наличие аномальных, крупных, характерной формы митохондрий с особенной внутренней структурой. Среди них преобладали крупные с очертаниями клюшек для гольфа (golf club-shaped) митохондрии, содержащие обильный плотный матрикс, разделенный на отсеки расширенными межмембранными пространствами крист (см. рис. 2, *в*). Кроме того, в клетках имелись аномальные митохондрии другого типа — с просветленным матриксом и разрушенными кристами (рис. 2, *г*), а также нормальные митохондрии. Следует подчеркнуть, что две фенотипически различные популяции аномальных митохондрий обнаруживались не только в скелетных миоцитах, но и в гладкомышечных клетках (ГМК) сосудистых стенок кожных и мышечных микрососудов (рис. 3, *a*).

Признаком нарушения клеточного метаболизма в данном наблюдении являлось наличие жировых капель и липофусцина, а также обилие гликогена, который во многих местах заполнял все пространство мышечного волокна, незанятое органеллами (см. рис. 2, *в, 3, a*).

В стенках кожных и мышечных артериальных микрососудов при световой микроскопии заметных изменений не отмечалось. При электронной микроскопии первое, что обращало на себя внимание, это царапины от ножа в срезах и гранулярные отложения, заполняющие ЭКМ (рис. 3, *б, в, г*). Микрокальцификаты, преимущественно в виде сферитов, были неравномерно разбросаны по толще мышечного слоя сосудистой стенки и в отдельных местах замещали участки аморфного эластина эластических волокон ЭКМ (см. рис. 3, *б, в, г*). Во многих ГМК наблюдалась дезинтеграция структур с образованием вакуолей и полостей на месте разрушенных митохондрий, а также отложения жира и липофусцина (см. рис. 3, *в*). Атипичные митохондрии (см. рис. 3, *a*) и агрегация митохондрий имелись как в ГМК, так и в эндотелиоцитах и фибробластах. Минеральные отложения в ЭКМ были сконцентрированы вблизи сильно поврежденных ГМК. В местах, где ГМК сохраняли свою целостность и структуру, отложения минералов в ЭКМ отсутствовали.

Мы представили результаты проведенного впервые исследования скелетной мышцы и сосудов мышцы и кожи при диссекции церебральных артерий, сочетающейся с синдромом MELAS, которое обнаружилось в мышечных волокнах и клетках сосудистых стенок признаки МЦ: аномальные митохондрии, агрегацию митохондрий и фокальные "дивергентные" различия в интенсивности гистохимической реакции на СДГ. Наряду с этим в сосудистых стенках обнаружены значительные разрушения ГМК и минерализация ЭКМ.

Так как в данном случае при молекулярно-генетическом анализе установлена первичная причина изменений — мутация *A3243G* в гене мтДНК, характерная для синдрома MELAS, то перечисленные гистохимические и ультраструктурные изменения следует считать характерными для этой патологии проявлениями МЦ, отражающими повреждения системы окислительного фосфорилирования [17, 18, 21].

Электронно-микроскопическое обнаружение аномальных митохондрий является золотым стандартом для электронно-микроскопического диагноза МЦ [10], поэтому выявленные нами изменения митохондрий можно считать диагностически значимыми.

В представленном случае, как и в других, изученных нами биоптатах при синдроме MELAS, мы обнаружили в мышечных волокнах аномальные митохондрии двух типов: одни с уплотненным матриксом, имеющие характерную форму, другие с отечным матриксом и уменьшенным количеством крист. Это означает, что при митохондриальной энцефаломиопатии в одних и тех же клетках мышечной и сосудистой ткани могут сосуществовать две фенотипически различные популяции патологически измененных митохондрий. Следует подчеркнуть, однако, что наряду с аномальными митохондриями всегда имелись митохондрии обычной формы и нормального строения. Это, по-видимому, связано с характерной для митохондриального типа наследования гетероплазмией, которая проявляется присутствием в клетке как нормальной, так и мутантной мтДНК. Наличие гетероплазмии в рассматриваемом случае подтверждается данными молекулярно-генетического анализа, результаты которого показали, что мутация присутствует лишь в части молекул мтДНК и что уровень гетероплазмии составляет 20—40%.

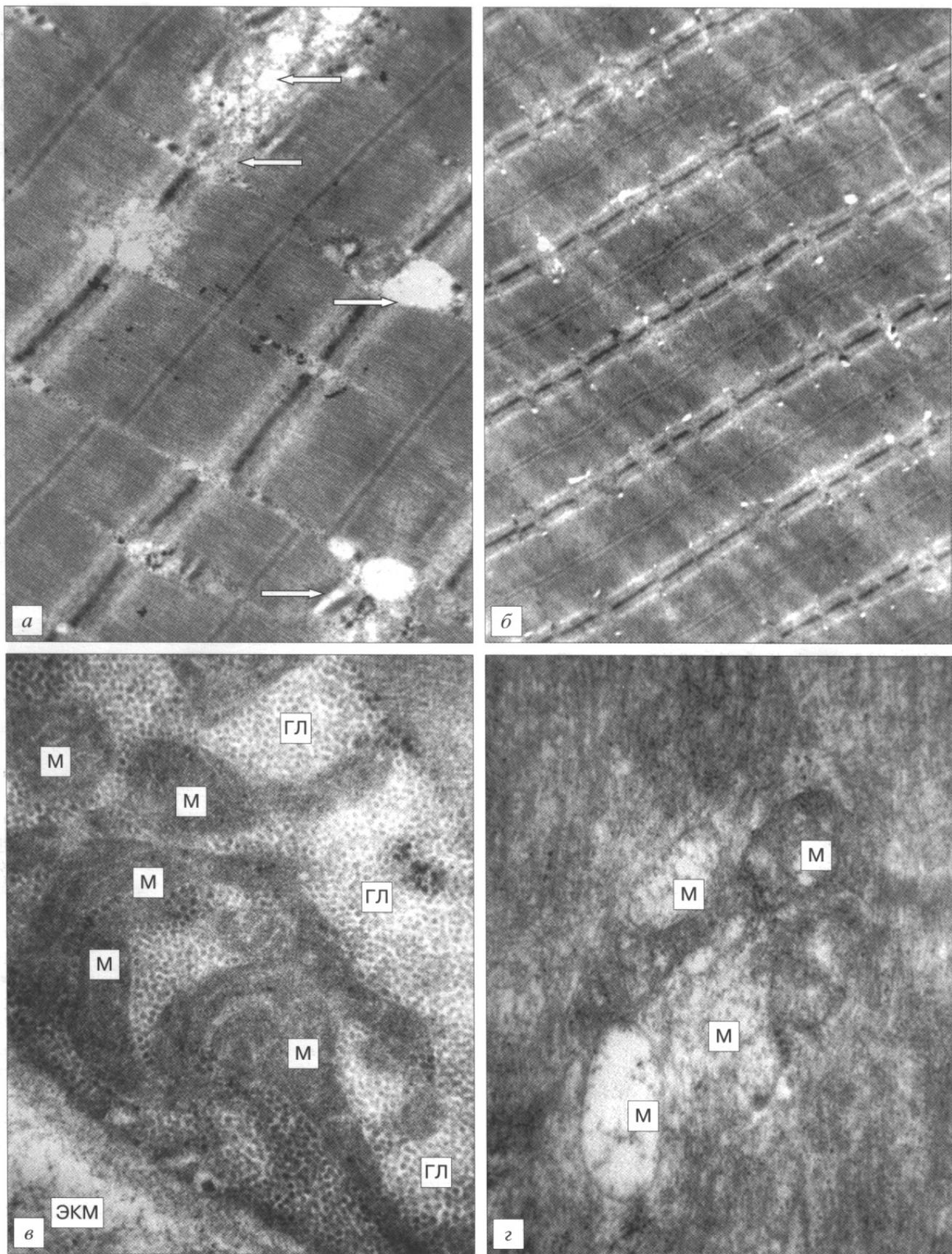


Рис. 2. Ультраструктурные изменения в мышечных волокнах. Электронная микроскопия. Биоптат скелетной мышцы.  
*а, б, в* — продольные срезы мышечных волокон; *а* — нарушение саркомерной структуры (стрелки); *б* — участок мышечного волокна, почти не содержащий митохондрий; *в* — субсарколеммный участок мышечного волокна, заполненный гликогеном (ГЛ) и аномальными митохондриями (М) с уплотненным матриксом; *г* — участок саркоплазмы с митохондриями иного типа, с просветленным матриксом и без крист (М). *а* —  $\times 25\ 000$ , *б* —  $\times 12\ 000$ , *в, г* —  $\times 80\ 000$ .

Наше описание митохондрий во многом совпадает с описаниями ряда других авторов, изучавших структуру митохондрий при синдроме MELAS [10, 15], однако отличается тем, что мы не обнаружили в данном случае паракристаллических включений. Это означает, что не всегда при данной генной мутации

в митохондриях присутствуют паракристаллические включения.

Результаты электронно-микроскопического исследования, в котором обнаружено отсутствие или значительное уменьшение числа митохондрий во многих участках мышечных волокон, объясняют резкое сни-

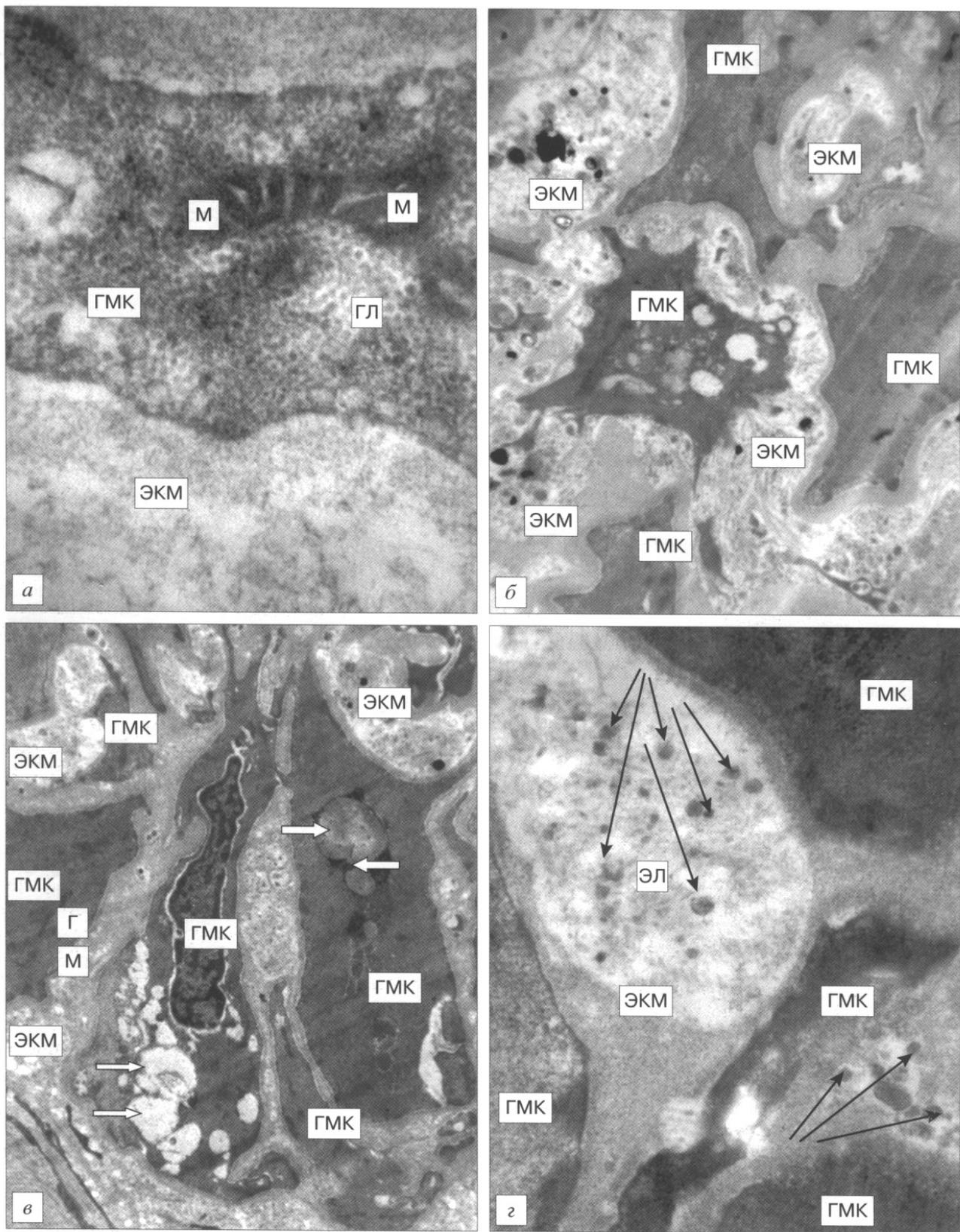


Рис. 3. Ультраструктурные изменения в клетках и ЭКМ артериальных микрососудов. Электронная микроскопия. Биоптат кожи. *а* — фрагмент отростка ГМК с аномальной митохондрией (М); *б* — участок мышечного слоя сосудистой стенки, расширенный ЭКМ с соевыми отложениями (стрелки), царапинами от ножа; *в* — участок мышечного слоя с поврежденными ГМК; вакуоли и липофусцин на месте разрушенных митохондрий (стрелки); *г* — фрагмент ЭКМ, эластическое (ЭЛ) волокно, заполненное кальцификатами (стрелки); *а* —  $\times 100\ 000$ ; *б* —  $\times 15\ 000$ ; *в* —  $\times 10\ 000$ ; *г* —  $\times 40\ 000$ .

жение интенсивности гистохимической реакции на СДГ. Очевидно, что снижение гистохимической реакции на СДГ обусловлено в первую очередь уменьшением митохондриальной массы, а не потерей митохондриями ферментативной активности.

Характерным для МЦ гистохимическим признаком, выявленным в части мышечных волокон,

явилось периферическое усиление реакции на СДГ (СДГ-феномен RRF). Этот феномен считается основным гистохимическим признаком синдрома MELAS и расценивается как надежный морфологический маркер при исследовании мышечных биопсий [3, 4, 19]. Он возникает как следствие компенсаторной пролиферации митохондрий в ответ на митохондриаль-

ную дисфункцию, обусловленную патогенной мутацией мтДНК [3, 4, 12, 17], и направлен на увеличение митохондриальной массы в клетке [13]. В электронно-микроскопическом выражении ему соответствует агрегация митохондрий.

Следует отметить, что ультраструктурные признаки МЦ — аномальные по размеру, форме и внутреннему устройству митохондрии, а также их фокальная агрегация — были найдены не только в мышечных волокнах, но и в клетках артериальных микрососудов кожи и мышц. Кроме того, в сосудистых стенках многие ГМК были с ультраструктурными признаками дегенерации, апоптоза или некроза.

Ультраструктурные изменения клеток и их митохондрий, сходные с описанными нами в микрососудах мышц и кожи, были впервые описаны в церебральных артериях при электронно-микроскопическом исследовании двух аутопсийных случаев при синдроме MELAS в 1987 г. [14]. Аналогичные изменения в мышечных микрососудах были обнаружены также при электронной микроскопии в биоптатах шести пациентов с синдромом MELAS. При этом статистический анализ количества митохондрий показал их 10-кратное увеличение в клетках сосудистых стенок [16]. Экстраполирование данных, полученных при исследовании сосудов мышц, на мозговые сосуды позволило еще тогда высказать предположение, что изменения в мелких артериях мозга могут быть ответственны за инсультподобные эпизоды при синдроме MELAS, т. е. что первичные митохондриальные дисфункции в сосудах составляют патогенетическую основу повреждений мозга при этой патологии.

Эти особенные сосудистые изменения авторы приведенных статей назвали митохондриальной ангиопатией и справедливо посчитали, что они вызваны первичной митохондриальной дисфункцией в гладкомышечных и эндотелиальных клетках сосудов мозга [14, 16]. Наличие при синдроме MELAS митохондриальной ангиопатии в мозге легло в основу сосудистой гипотезы инсультподобных эпизодов при этом заболевании.

Другая, метаболическая, гипотеза рассматривает патологический процесс в мозге при синдроме MELAS как проявление генерализованной цитопатии, основанной на митохондриальной дисфункции в клетках мозговой паренхимы [8]. Однако вряд ли следует противопоставлять эти две точки зрения, так как морфологические признаки митохондриальной дисфункции обнаруживались одновременно и в клетках мозговой ткани, и в стенках пиальных, и интрацеребральных сосудов [18], т. е. генерализованная МЦ может включать в себя митохондриальную ангиопатию.

Наряду с повреждениями клеток в стенках артериальных микрососудов мы обнаружили не указывавшиеся ранее при синдроме MELAS тяжелые изменения ЭКМ, которые, по нашему мнению, являются следствием клеточных повреждений. Повреждения ЭКМ заключались в расширении межклеточного пространства, изменении пропорции базального и эластического материала и наличии минеральных отложений, представленных в основном сферическими кристаллами, сферитами. Ранее на другом объекте при использовании рентгеноструктурного анализа было установлено, что подобные отложения являются кристаллами фосфата кальция и что они аналогичны гранулам фосфата кальция, содержащимся в ми-

тохондриях и в очагах инициации кальцификации в минерализующихся тканях [5, 6].

Сосудистая кальцификация — клеточно-опосредуемый процесс. Он зависит от состояния ГМК, которые являются главными продуцентами белков и других компонентов ЭКМ. Тот факт, что минерализация ЭКМ была ярче выражена вблизи поврежденных ГМК, указывает на патогенетическую связь минерализации ЭКМ и патологии ГМК. В норме ГМК синтезируют в составе компонентов ЭКМ белки, ингибирующие спонтанную преципитацию кальция и фосфора в растворе [20], а при нарушении энергетического обеспечения начинают синтезироваться белки, обладающие высокой аффинностью к ионам кальция.

Обобщая результаты обнаруженных нами клеточных, субклеточных и экстраклеточных изменений в микрососудах кожи и мышц, можно предложить следующую патогенетическую схему формирования "слабости" сосудистой стенки при МЦ. Обусловленные патологией митохондрий повреждения ГМК нарушают их сократительную и синтетическую функцию. Повреждения ГМК контрактильного фенотипа снижают "механическую" прочность сосудистой стенки. Повреждения ГМК синтетического фенотипа приводят к диспропорции эластического и базального вещества и минерализации ЭКМ, что снижает эластичность сосудистой стенки. Сочетание нарушения сократительной функции миоцитов с потерей эластичности эластических волокон формирует то, что можно назвать "слабостью сосудистой стенки". Учитывая генерализованность цитопатического процесса, возникающую вследствие генной мутации, можно предположить, что изменения, обнаруженные нами в кожных и мышечных микрососудах, присутствуют и в церебральных артериях, обуславливая слабость их стенки, предрасполагающую к диссекции.

## В ы в о д ы

1. Диагностически значимыми морфологическими признаками митохондриальной цитопатии (МЦ) являются фокальные дивергентные изменения интенсивности реакции на СДГ, аномальные по размеру, форме и внутреннему устройству митохондрии, агрегация митохондрий под сарколеммой.

2. Аномальные митохондрии в рассматриваемом случае представлены двумя морфологически различающимися популяциями.

3. Локальные различия в интенсивности реакции на СДГ в разных участках мышечных волокон объясняются регионарными различиями в объемах митохондриальной массы.

4. Основные признаки МЦ в кожных и мышечных сосудах аналогичны таковым в скелетных мышечных волокнах: аномальные митохондрии, их агрегация и разрушение клеток.

5. Минерализация ЭКМ микрососудов является постоянным признаком и рассматривается как следствие разрушения клеток.

6. Разрушение клеток и минерализация экстраклеточного матрикса, обнаруженные в микрососудах мышц и кожи, вероятно, могут иметь место и в крупных церебральных артериях, создавая условия для их диссекции.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Калашникова Л. А., Сахарова А. В., Добрынина Л. А. и др. Митохондриальная ангиопатия как причина спонтан-

- ной диссекции церебральных сосудов // Журн. неврол. и психиатр. — 2010. — Т. 110, вып. 2. — С. 3—11.
2. *Калаишников Л. А., Сахарова А. В., Добрынина Л. А.* и др. Ультраструктурные изменения кожи у больных со спонтанной диссекцией церебральных артерий // Журн. неврол. и психиатр. — 2011, № 7. — С. 54—60.
  3. *Клембовский А. И., Сухоруков В. С.* Митохондриальная недостаточность у детей // Арх. пат. — 1997. — Вып. 5. — С. 3—7.
  4. *Сухоруков В. С., Клембовский А. И., Невструева В. В.* и др. Митохондриальная природа кардиомиопатий у детей (анализ биоптатов скелетных мышц) // Арх. пат. — 1997. — Вып. 5. — С. 12—18.
  5. *Contri M. B., Boraldi F., Taparelli F.* et al. Matrix protein with high affinity for calcium ions are associated with mineralization within the elastic fibers of pseudoxantoma elasticum dermis // Am. J. Pathol. — 1996. — Vol. 148, N 2. — P. 569—577.
  6. *Devis W. L., Jone R. G., Knight J. P., Hagler H. K.* An electrjn microscopic histochemical and X-ray microprobe study of spherites in a mussel // Tiss. Cell. — 1982. — Vol. 14, N 1. — P. 61—67.
  7. *Forster C., Hubner G., Muller J.* et al. Mitochondrial angiopathy in family with MELAS // Neuropediatrics. — 1992. — Vol. 23. — P. 165—168.
  8. *Goto Y.-I., Nonaka I., Horai S.* A mutation in the tRNA<sup>Leu</sup> (UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies // Nature. — 1990. — Vol. 348. — P. 651—653.
  9. *Iizuka T., Sakai F.* Patogenesis of stroke-like episodes in MELAS: analisis of neurovascular cellular mechanisms // Curr. Neurovasc. Res. — 2005. — Vol. 2. — P. 29—45.
  10. *Mierau G. W., Tyson R. W., Freehauf C. L.* Role of the electron microscopy in the diagnosis of mitochondrial cytopathies // Pediatr. Dev. Pathol. — 2004. — Vol. 7. — P. 637—640.
  11. *Mizukami K., Sasaki M., Suzuki T.* et al. Central nervous system changes in mitochondrial encephalomyopathy: light and electron microscopy // Acta Neuropathol. (Berl.). — 1992. — Bd 83. — S. 449—452.
  12. *Moraes C. T., Ricci E., Bonilla E.* et al. The mitochondrial tRNA mutation in mitochondrial encephalomyopathy, lactic asidosis and stoke-like episodis (MELAS): genetic and morphological correlation in skeletal muscle // Am. J. Hum. Genet. — 1992. — Vol. 50. — P. 934—949.
  13. *Nakashima-Kamimura N., Asoh S., Ishibashi Y.* et al. MIDAS/GPP34, a nuclear gene product, regulates total mitochondrial mass in response to mitochondrial disfunction // J. Cell Sci. — 2005. — Vol. 118. — P. 5357—5367.
  14. *Ohama E., Ohara S., Icuta F.* et al. Mitochondrial angiopathy in the cerebral blood vessels of mitochondrial encephalomyopathy // Acta Neuropathol. (Berl.). — 1987. — Bd 74. — S. 226—233.
  15. *Paciello O., Maiolino P., Fatone G., Papparella S.* Mitochondrial myopathy in German Shepherd Dog. // Vet. Pathol. — 2003. — Vol. 40. — P. 507—511.
  16. *Sacuta R., Nonaka I.* Vascular involvement in mitochondrial myopathy // Ann. Neurol. — 1989. — Vol. 25. — P. 594—601.
  17. *Shon E. A.* Mitochondrial genetics and disease // Trends Biochem. Sci. — 2000. — Vol. 25. — P. 555—560.
  18. *Sparaco M., Simonati A., Cavallaro T.* et al. MELAS: clinical phenotype and morphological brain abnormalities // Acta Neuropathol. — 2003. — Vol. 106. — P. 202—212.
  19. *Tanji K., Bonilla E.* Light microscopic methods to visualize mitochondria on tissue sections // Rev. Article Meth. — 2008. — Vol. 46. — P. 274—280.
  20. *Wada T., McKee M. D., Staitz S., Giachelli C. M.* Calcificatin of vascular smooth muscle cell cultures: inhibition by osteoporin // Circ. Res. — 1999. — Vol. 84. — P. 166—178.
  21. *Wallace D. C.* Mitochondrial disease in man and mouse // Science. — 1992. — Vol. 283. — P. 1482—1488.