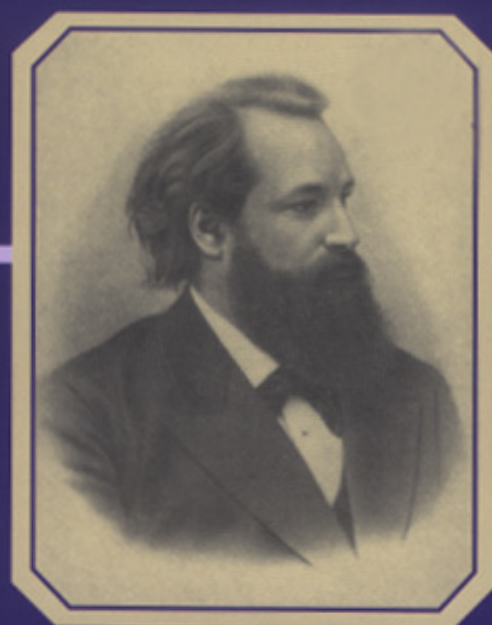


ISSN 1997-7298

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 112



1'2012

Научно-практический журнал



МедиаСфера

Мутация А3243G в митохондриальной ДНК при диссекции магистральных артерий головы

Л.А. КАЛАШНИКОВА, Л.А. ДОБРЫНИНА, А.В. САХАРОВА, Р.П. ЧАЙКОВСКАЯ, М.А. НАЗАРОВА, М.Ф. МИР-КАСИМОВ, Н.Л. ПАТРУШЕВА*, Л.И. ПАТРУШЕВ*, Р.Н. КОНОВАЛОВ, С.В. ПРОЦКИЙ

The A324G mitochondrial DNA mutation in a patient with cerebral artery dissections

L.A. KALASHNIKOVA, L.A. DOBRYNINA, A.V. SAKHAROVA, R.P. CHAYKOVSKAYA, M.N. NAZAROVA, M.F. MIR-KASIMOV, N.L. PATRUSHEV, R.N. KONOVALOV, S.V. PROTSKIY

Научный центр неврологии (дир. — акад.к РАМН З.А.Сулина) РАМН, *Учреждение РАН Институт биоорганической химии (дир. — акад. РАН В.Т.Иванов), Москва

Ключевые слова: диссекция церебральных артерий, митохондриальная цитопатия, митохондриальные болезни, мутация А3243G, митохондриальная ДНК.

Key words: cerebral artery dissection, mitochondrial cytopathy, mitochondrial disease, A3243G mtDNA mutation.

Спонтанная диссекция (расслоение) церебральных артерий является наиболее частой причиной ишемического инсульта в молодом возрасте. К ее развитию предрасполагает слабость сосудистой стенки, в основе которой, по данным морфологических исследований, могут быть фиброз, очаговое обызвествление интимы, истончение, расслоение, нарушение извитости внутренней эластической мембраны, очаги фиброза, уменьшение количества эластических волокон, неправильная ориентировка миоцитов в меди [2, 4, 8, 11, 13, 28]. На основе гистологического и гистохимического исследования мышечных биоптатов и электронно-микроскопического исследования артерий кожи, обнаруживших признаки митохондриальной патологии у больных с диссекцией церебральных артерий, нами впервые было предположено, что причиной изменений сосудистой стенки служит митохондриальная цитопатия — генетически детерминированное нарушение энергопродукции в митохондриях [6].

Генетические факторы, лежащие в основе митохондриальной патологии при диссекции церебральных артерий, остаются нераскрытыми. Мутация А3243G в гене митохондриальной ДНК (мтДНК), которая чаще всего обнаруживается при одном из наиболее распространенных митохондриальных заболеваний — митохондриальной энцефалопатии с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами (mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes — MELAS) [18, 22, 30], не была найдена нами ни у одного из 15 ранее обследованных больных с диссекцией.

В настоящей работе мы впервые описываем больного с двумя нарушениями мозгового кровообращения (НМК), обусловленными диссекцией внутренней сонной артерии (ВСА) и позвоночной артерии (ПА), у которого развился

инсультоподобный эпизод (ИПЭ), характерный для MELAS, и была обнаружена мутация А3243G в мтДНК.

Больной С. находился в Научном центре неврологии РАМН неоднократно в 2000, 2007 и 2009 гг.. Анамнез заболевания: 19.02.2000 вечером у больного 41 года появилась слабость в левой руке, которая усилилась на следующее утро, а затем через 2 дня отметил ограничение левого поля зрения. 20.02 был госпитализирован в одну из городских больниц. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (29.02.00) были обнаружены инфаркты в коре и подлежащем белом веществе лобной, теменной и задних отделах височной долей справа (рис. 1, а, б). Магнитно-резонансная ангиография (МРА), проведенная через 1 мес, выявила окклюзию правой ВСА на 1—2 см выше устья. Патологических изменений в других артериях найдено не было (см. рис. 1, в, г). Диагностировано НМК в бассейне правой средней мозговой артерии (СМА). Проводилось лечение сосудистыми и нейротрофическими препаратами. Состояние улучшилось.

19.04.2000 пациент был госпитализирован в НЦН РАМН для дообследования. В неврологическом статусе определялся умеренный парез левой кисти с повышением сухожильных рефлексов справа. Аксилярная ангиография справа (28.04.2000) подтвердила наличие закупорки правой ВСА, которая была расценена как следствие атеротромбоза. Патологических изменений в других артериях не найдено. В мае 2000 г. была выполнена операция наложения экстра-интракраниального микроанастомоза справа. С этого времени больной постоянно принимает фенилин по 1 таблетке в день.

24.09.07 г. в возрасте 48 лет состояние больного вновь ухудшилось: при резком вставании со стула развилось головокружение, пошатывание, двоение; на следующий

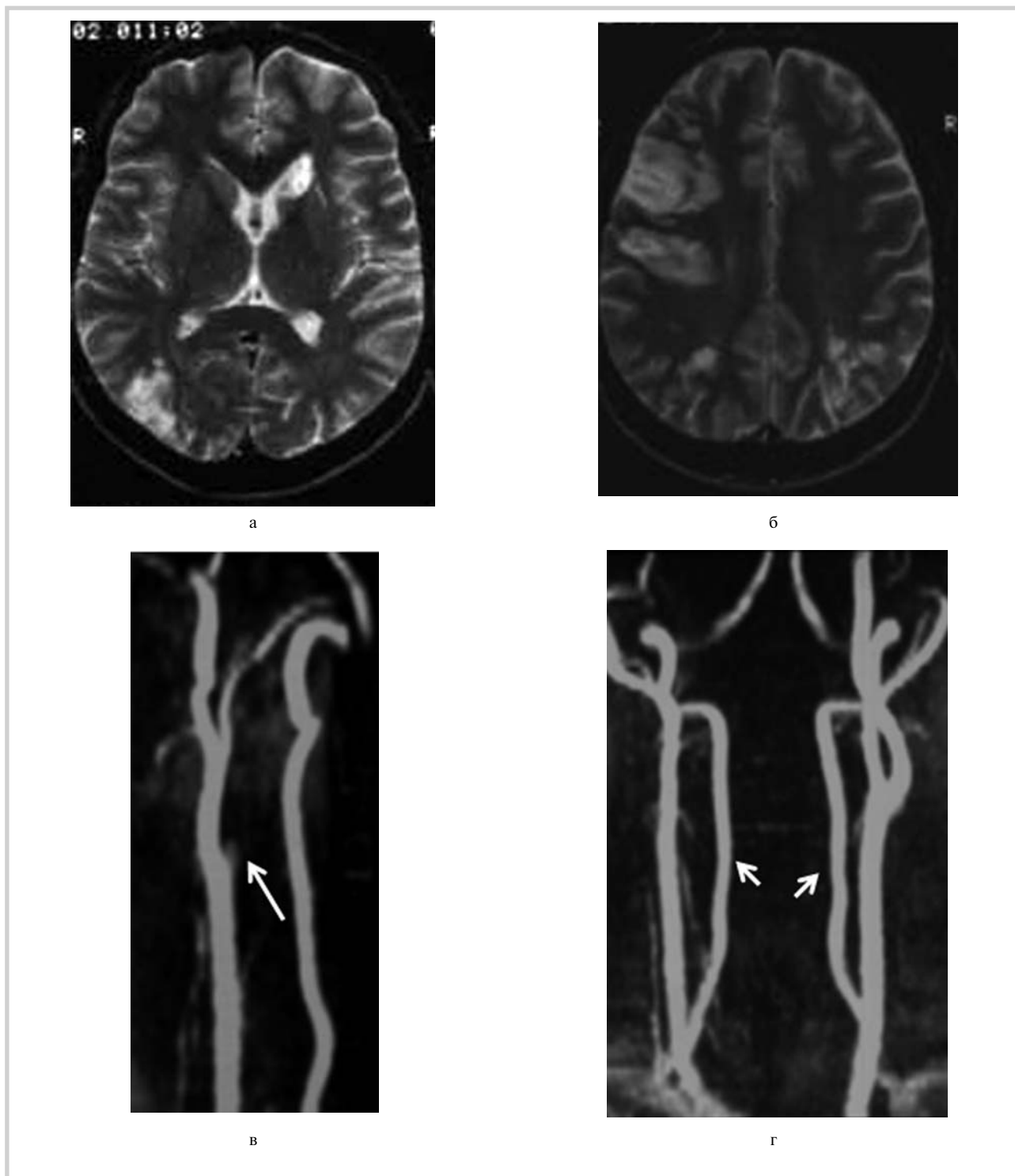


Рис. 1. МРТ головного мозга и МРА. Первое НМК, окклюзия правой ВСА (больной С., 41 год).

а, б — 29.02.200 (10-й день инсульта). МРТ T2 ВИ: в коре и подлежащем белом веществе лобной, теменной и задних отделах височной долей справа выявляются очаги повышенной интенсивности сигнала; в, г — 28.03.2000 (38-й день инсульта). МРА (3D-TOF): окклюзия правой ВСА на 1—2 см выше устья (стрелка). Остальные артерии полностью проходимы, позвоночные артерии имеют одинаковый диаметр (короткие стрелки).

день появилась боль в затылочно-теменно-височной области слева. 17.10.07 амбулаторно проведена МРА: кровоток в экстракраниальном отделе левой ПА значительно снижен, интракраниально — не определяется. Остается окклюзия правой ВСА (рис. 2, а, см. на цв. вклейке).

24.10.07 госпитализирован в НЦН РАМН. В неврологическом статусе: нистагм при взгляде влево, симптом Горнера слева, легкий парез левой кисти. Компьютерно-томографическая ангиография (КТА) (10.11.07): левая ПА на участке V1—V3 уже правой, на участке V4 кровоток по

ней не определяется. Причиной равномерного сужения артерии на участке V1—V3, по-видимому, была диссекция с развитием интрамуральной гематомы, так как диаметр обеих ПА, по данным предыдущих исследований, был одинаков (см. рис. 1, г). Остается окклюзия правой ВСА на 1—2 см выше устья (см. рис. 2, б, в, см. на цв. вклейке). Дигитальная субтракционная ангиография (08.11.07): значительно замедлен кровоток по экстракраниальному отделу левой ПА. На участке V4 на протяжении 3 см определяются признаки диссекции ПА: расширение диаметра артерии и множественные нитевидные просветы по типу сетки, представляющие собой суженный истинный просвет ПА и ложные просветы в стенке артерии. Артерия заканчивается задненижней артерией мозжечка, которая удовлетворительно контрастируется. Дистальный отдел сегмента V4 не контрастируется (см. рис. 2, г, см. на цв. вклейке). Диагностировано НМК в вертебрально-базиллярной системе, спонтанная диссекция левой ПА. Учитывая диссекцию левой ПА, верифицированную при дигитальной ангиографии, а также отсутствие атеросклеротических бляшек в артериях мозга, окклюзия правой ВСА, развившаяся в 2000 г., была расценена как следствие диссекции, а не предполагавшегося ранее атеротромбоза. Проведено лечение мексидолом, глиатилином, мильгаммой, актовегином, кавинтоном.

С октября 2008 г. у больного постепенно стало нарастать замедление мышления, неустойчивость при ходьбе. 14.02.09 в возрасте 49 лет утром появились трудности при одевании, обращении с привычными предметами (чашка, ложка) — апраксия, непостоянная затылочно-теменная боль, больше справа. 19.02.09 — возникли и стали нарастать речевые нарушения — забывал слова. Амбулаторно на 16-й день заболевания проведена МРА: левая ВСА и средняя мозговая артерия (СМА) проходимы. По-прежнему выявляется окклюзия правой ВСА и левой ПА на участке V4. Пациент вновь госпитализирован в НЦН РАМН 04.03.09. При поступлении: АД 130/90 мм рт.ст., пульс 76 ударов в минуту, ритмичный. Контакт значительно затруднен из-за речевых нарушений и быстрого физического истощения. дезориентирован во времени, частично — в месте. Апраксия зрения. Парезов нет, сухожильные рефлексы оживлены, слева выше. Аналог рефлекса Россолимо слева. Чувствительность не расстроена. Выраженные нарушения высших психических функций: амнестическая, акустико-мнестическая и динамическая афазия, зрительно-предметная агнозия, конструктивно-пространственная и бытовая апраксия, алексия, аграфия, акалькулия. Затруднено самообслуживание. МРТ головного мозга на 19-й день заболевания: в коре и прилежащем белом веществе задних отделов теменной, височной и лобной долей слева определяются многочисленные зоны повышенной интенсивности МР-сигнала в режиме диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ), которым соответствует сниженный измеряемый коэффициент диффузии (ИКД). Кроме того, в правом полушарии по-прежнему выявляются большие зоны пониженной интенсивности МР-сигнала в режиме ДВИ и повышенного ИКД — инфаркт мозга в стадии кистообразования (рис. 3, а, б). МРТ головного мозга от 11.03.09 (25-й день заболевания): в режиме ДВИ отмечается увеличение размера очагов в задних отделах височной и теменной долей слева с увеличением интенсивности МР-сигнала в режиме ДВИ и пониженным ИКД (см. рис. 3, в, г). Уменьшился размер

очага в лобной доле слева. При МРТ головного мозга на 61-й день болезни в режиме FLAIR на месте выявлявшихся очагов обнаруживаются зоны сигнала повышенной интенсивности (глиоз?) (рис. 3, д), которым на карте ИКД соответствуют участки слабо повышенной интенсивности сигнала (см. рис. 3, е).

После получения информированного согласия больному проведена диагностическая биопсия четырехглавой мышцы бедра и кожи с целью исключения митохондриальной энцефалопатии с инсультоподобным эпизодом (ИПЭ) как причины последнего ухудшения состояния больного (рис. 4). При окраске модифицированным методом Гомори в мышечном биоптате обнаружены рваные красные волокна (РКВ) (рис. 4, а). Гистохимическая реакция на сукцинатдегидрогеназу (СДГ) выявила резкое снижение ее интенсивности в большинстве мышечных волокон наряду с периферическим усилением реакции в части мышечных волокон (см. рис. 4, б). Электронная микроскопия обнаружила неравномерное распределение митохондрий в клетках, наличие аномальных митохондрий. Одни из них были увеличены в размере и имели уплотненный матрикс, другие — отчетные с просветленным матриксом и разрушенными кристами (см. рис. 4, в). Эти изменения выявлялись как в скелетных миоцитах, так и в гладкомышечных клетках (ГМК) микрососудов мышцы и кожи. Во многих ГМК наблюдалась дезинтеграция структур с разрушением митохондрий, образованием вакуолей, отложением жира и липофусцина. В экстраклеточном матриксе микрососудов, особенно вблизи значительно поврежденных миоцитов, отмечалось большое количество солевых отложений, которые в отдельных местах полностью замещали эластические волокна (см. рис. 4, г). Комплекс обнаруженных изменений указывал на наличие митохондриальной цитопатии.

Молекулярно-генетическое исследование выявило мутацию A3243G в мтДНК. При проведении исследования участка мтДНК, содержащий анализируемую последовательность, амплифицировали с помощью полимеразной цепной реакции, образовавшиеся продукты инкубировали с рестриктазой PspOMI и анализировали с помощью электрофореза в 4% агарозном геле (рис. 5).

Результаты других лабораторных и инструментальных исследований (ЭКГ, ЭхоКГ, общий и биохимический анализ крови, уровень лактата, коагулограмма, агрегация тромбоцитов, антитела к фосфолипидам) были у данного больного в пределах нормы.

Проведено лечение: L-аргинин, карнитин, цитофлавин, кавинтон, мексидол, витаминотерапия, фраксипарин. Отмечена положительная динамика в состоянии больного: улучшились речь, чтение, мышление, стал ориентирован в месте и времени. После выписки рекомендованы повторные курсы энерготропной и трофической терапии (L-аргинин, элькар, нобен, кортексин, церебро, витамины).

Обсуждение

Настоящее сообщение является первым известным нам описанием сочетания повторных диссекций церебральных артерий (ВСА, ПА) с ИПЭ и мутацией A3243G в гене мтДНК, которая характерна для MELAS. Наличие митохондриальной цитопатии было подтверждено также гистологическим, гистохимическим и электронно-

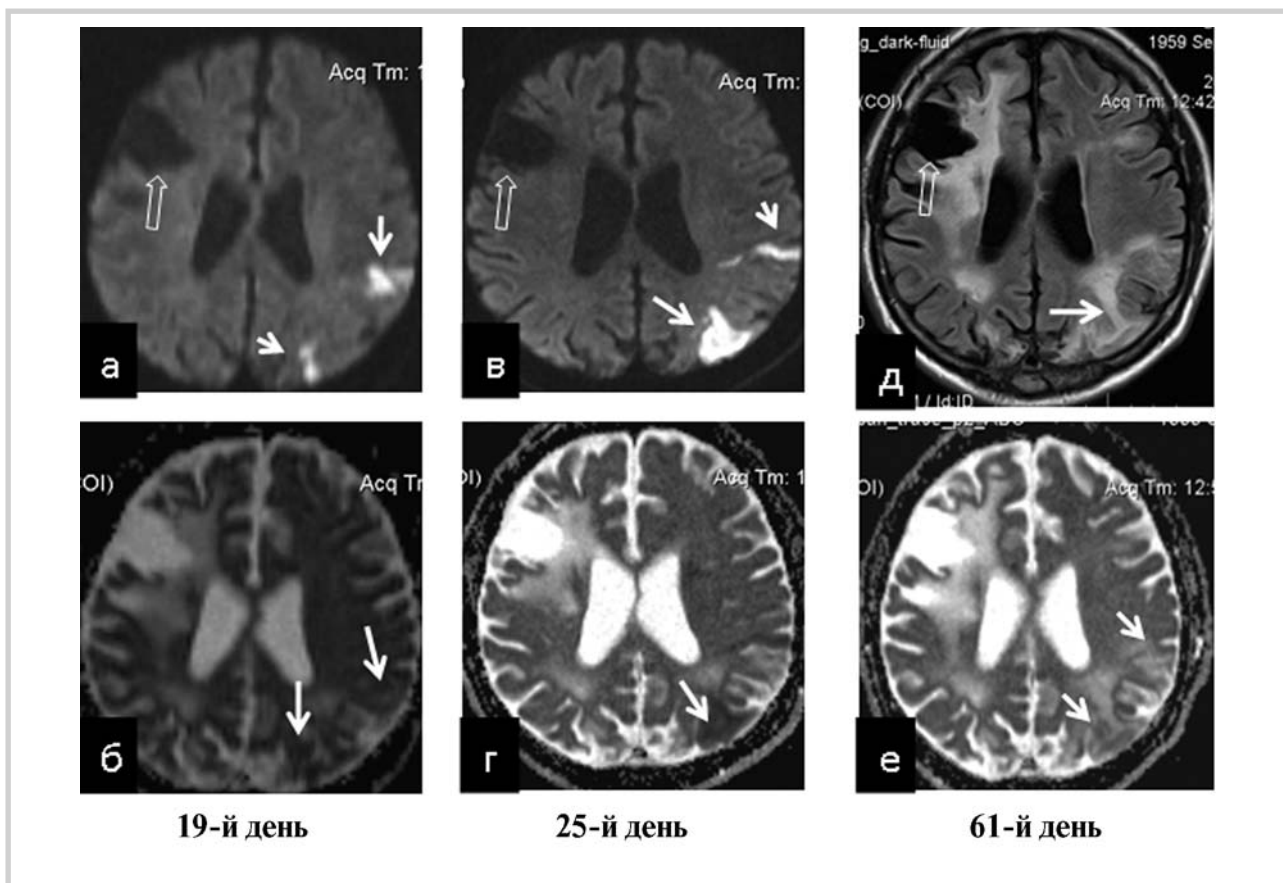


Рис. 3. МРТ головного мозга при инсультоподобном эпизоде (больной С., 49 лет).

а, б — МРТ 05.03.09, 19-й день заболевания. (а) Режим ДВИ. В коре и прилежащем белом веществе лобной, теменной, задних отделах височной долей слева выявляются зоны повышенной интенсивности МР-сигнала (стрелки); (б) на карте ИКД указанные зоны представлены участками пониженной интенсивности сигнала, т.е. сниженным ИКД (стрелки); в, г — МРТ 11.03.09, 25-й день заболевания. (в) Режим ДВИ: отмечается увеличение размера очагов в задних отделах височной и теменной долей слева с увеличением интенсивности МР-сигнала; (г) снижение ИКД в зоне очага (стрелка); д, е — МРТ 31.03.09, 61-й день заболевания. (д) Режим FLAIR: на месте выявившихся очагов отмечаются зоны сигнала повышенной интенсивности — глиоз (?) (стрелка); (е) на карте ИКД этим очагам соответствуют участки слабо повышенной интенсивности сигнала — глиоз (?) (стрелки). Кроме того, в правом полушарии по-прежнему выявляется зона пониженного МР-сигнала в режиме ДВИ (а, в) и FLAIR (д) — постинфарктные кисты (полые стрелки).

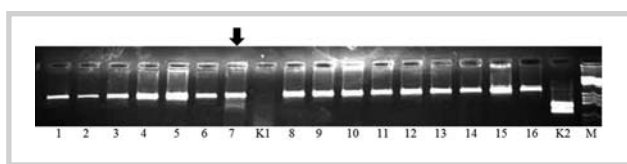


Рис. 5. Определение мутации А3243G в митохондриальной ДНК 16 пациентов (дорожки 1—16) с диссекцией церебральных артерий.

Дорожка 7 (стрелка) содержит мтДНК больного, представленного в настоящей работе. Больной является носителем мутации А3243G. К1 — проба без ДНК; К2 — проба с ДНК, содержащей искусственно введенную мутацию А3243G; М — маркер молекулярных масс.

микроскопическим исследованиями мышечного и кожного биоптатов. Обнаружение мутации А3243G в гене мтДНК служит еще одним подтверждением разрабатываемой нами концепции митохондриальной артериопатии, предрасполагающей к развитию диссекции церебральных артерий.

Диагноз диссекции церебральных артерий, как причины двух НМК у описанного больного (в возрасте 41 года и 48 лет), был подтвержден характерными для этой пато-

логии ангиографическими данными. К ним относились равномерное сужение просвета экстракраниального отдела левой ПА (см. рис. 2, б), наличие ложных просветов в стенке левой ПА на участке V4 (см. рис. 2, г) с увеличением ее диаметра на этом уровне, окклюзия ВСА на 1—2 см выше ее устья, по форме напоминающая символ «пламени свечи» (см. рис. 1, в, 2, б). Данные ангиографического исследования, молодой возраст больного, отсутствие атеросклеротических бляшек в артериях, кровоснабжающих мозг, позволили отказаться от первоначального диагноза атеротромбоза ВСА как причины первого ишемического инсульта, и расценить его как следствие диссекции.

Уместно отметить, что патогномичный для диссекции признак ложных просветов в стенке ПА обнаружился только при цифровой субтракционной ангиографии, тогда как разрешающие возможности МРА и КТА оказались недостаточными для его выявления. Другие исследователи и мы в наших предыдущих работах уже отмечали эти диагностические ограничения МРА и КТА [3, 12, 17, 27].

Развитие диссекции церебральных артерий связано со «слабостью» сосудистой стенки, в основе которой, по нашему предположению, лежит митохондриальная арте-

риопатия [2, 4, 6]. Данное предположение основано на обнаружении признаков митохондриальной цитопатии при морфологическом исследовании мышечных и кожных биоптатов у больных с диссекцией церебральных артерий [6, 7].

Митохондриальные цитопатии являются причиной широкого спектра клинических проявлений. При этом больше всего страдают наиболее «энергоемкие» органы и ткани — мозг и мышцы. Полиморфизм клиники и возможность олигосимптомных проявлений обусловлены особенностями митохондриального типа наследования — гетероплазмией (наличие в клетке как мутантной, так и нормальной мтДНК) и сегрегацией (случайное распределение митохондрий и соответственно мтДНК в дочерние клетки в процессе деления). Это приводит к различному соотношению мутантной и нормальной мтДНК в различных тканях и органах [1, 5, 24, 33]. При диссекции церебральных артерий уровень мутантной мтДНК, по видимому, является наибольшим в стенке крупных церебральных артерий. Это и служит причиной фиброза, обызвествления интимы, повреждения внутренней эластической мембраны, очагов фиброза и уменьшения эластических волокон в меди — изменений, предрасполагающих к диссекции и обозначаемых нами как митохондриальная артериопатия [6]. В других тканях и органах уровень мутантной мтДНК, очевидно, меньше и клинически не значим, хотя признаки митохондриальной цитопатии обнаруживаются при исследовании биоптатов мышцы и кожи [6, 7]. По данным молекулярно-генетического анализа, уровень гетероплазмы (доля мутантной мтДНК во всей мтДНК клеток крови) у представленного больного составляет 20—40%. Не исключено, что в тканях мозга он может быть выше.

Взаимосвязь митохондриальной цитопатии и патологических изменений сосудистой стенки можно представить следующим образом: повреждение митохондрий, сопровождаемое нарушением продукции энергии, необходимой для жизнедеятельности клетки, приводит к разной степени их повреждения и нарушению метаболизма. Повреждение и гибель ГМК контрактального типа нарушает их сократительную функцию, снижая «механическую» прочность сосудистой стенки. Повреждение ГМК синтетического типа снижает продукцию ЭКМ в артериальной стенке (внутренняя эластическая мембрана, эластические волокна в средней оболочке), а также приводит к минерализации эластических волокон и других компонентов экстраклеточного матрикса [14, 31]. Результатом этого служит снижение эластичности сосудистой стенки. Сочетание нарушения сократительной функции миоцитов и потери эластичности формирует «слабость сосудистой стенки», предрасполагающую к ее диссекции.

Представленное наблюдение впервые показало, что диссекция и обусловленные ею НМК могут сочетаться с ИПЭ, характерным для MELAS. В их основе, согласно одной точке зрения, лежит нарушение энергопродукции в клетках мозга вследствие митохондриальной патологии, согласно другой — митохондриальная микроангиопатия [9, 20, 21, 29]. Последняя характеризуется наличием многочисленных аномальных митохондрий в эндотелии и ГМК небольших церебральных артерий [25]. При этом сужение просвета и тромбозы артерий не описываются. В

основе очаговых изменений головного мозга, обнаруженных при МРТ у нашего больного на 19—25-й дни ИПЭ, лежал цитотоксический отек, на что указывало характерное для него снижение ИКД [20, 23, 26]. Причиной цитотоксического отека при ИПЭ может быть как метаболическая гибель клетки вследствие нарушения в ней энергопродукции, так и ишемия вследствие митохондриальной микроангиопатии. У нашего больного причиной цитотоксического отека, скорее всего, была метаболическая гибель клеток мозга, поскольку снижение ИКД отмечалось на 19—25-й дни, что наблюдается в острой и подострой стадии ИПЭ у части больных [10, 32]. В отличие от этого при цитотоксическом отеке, обусловленном ишемией, сниженный ИКД сохраняется на протяжении первых 3 дней заболевания.

Роль метаболических нарушений, а не ишемии в развитии ИПЭ предполагается данными МР-спектроскопии, указывающими, что повышение уровня лактата в мозге предшествует выявлению очаговых изменений на МРТ в режиме ДВИ [9]. Отсутствие четкой корреляции между территорией пораженных сосудов и локализацией очагов в головном мозге, по данным морфологического исследования, также согласуется с ролью метаболических нарушений, а не ишемии в развитии ИПЭ [29].

Характерными клиническими и лабораторными проявлениями ИПЭ у нашего больного, отличающими его от ишемического инсульта были постепенное, на протяжении нескольких дней развитие очаговых неврологических симптомов, локализация очагов поражения преимущественно в коре «задних» отделов полушарий головного мозга, полная проходимость церебральных артерий, в бассейне которых развились очаговые изменения мозга. Кроме того, обращало внимание, что за 4—5 мес до развития ИПЭ у больного стали постепенно нарастать замедление мышления, неустойчивость при ходьбе — частые признаки митохондриальной энцефалопатии [16, 30].

Сочетание диссекции и ИПЭ ранее не было описано в литературе. Однако имеются сообщения о больных с MELAS, у которых развивались ишемические инсульты вследствие окклюзирующего процесса в магистральных артериях головы. В основе последних, по нашему мнению, могла лежать диссекция, поскольку имелись характерные для нее ангиографические данные: симптом «пламени свечи» в устье окклюзированной ВСА, спонтанная постепенная реканализация окклюзии с полным восстановлением просвета ВСА, симптом «струны» [19], неравномерное сужение и окклюзии средней и передней мозговых артерий [15]. Однако авторы не обсуждали или исключали эту возможность.

Значимость представленного наблюдения заключается в демонстрации того, что митохондриальная цитопатия, выявляемая у больных с диссекцией церебральных артерий, генетически детерминирована и может сочетаться с другими клиническими проявлениями, характерными для митохондриальных заболеваний. Необходимы дальнейшие исследования мутации A3243G в мтДНК у больных с диссекцией церебральных артерий для уточнения частоты ее встречаемости, а также дальнейшие молекулярно-генетические исследования по выявлению других мутаций в мтДНК, ассоциированных с этой патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Добрынина Л.А., Калашикова Л.А. Инсультоподобные нарушения и ишемические инсульты при митохондриальных заболеваниях. Клиническая медицина 2010; 6: 7—14.
2. Калашикова Л.А., Гулевская Т.С., Коновалов Р.Н., Шипакин В.Л. и др. Поражение каудальной группы черепных нервов при диссекции (расслоении) внутренней сонной артерии. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2008; 1: 22—27.
3. Калашикова Л.А., Процкий С.В., Коновалов Р.Н., Кадыков А.С., Добжанский Н.В. Стентирование при диссекции позвоночной артерии: подходы к лечению. Ангиол и сосуд хир 2008; 2: 59—63.
4. Калашикова Л.А., Гулевская Т.С., Ануфриев П.Л., Гнедовская Е.В. и др. Ишемический инсульт в молодом возрасте, обусловленный стенозирующим расслоением (диссекцией) интракраниального отдела внутренней сонной артерии и ее ветвей (клинико-морфологическое наблюдение). Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2009; 3: 1: 18—24.
5. Калашикова Л.А., Добрынина Л.А., Сахарова А.В., Чайковская Р.П., Мир-Касимов М.Ф., Коновалов Р.Н., Шабалина А.А., Костырева М.В., Гнездицкий В.В., Процкий С.В. Инсультоподобные эпизоды при митохондриальной энцефалопатии с лактат-ацидозом. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2010; 4: 3: 50—57.
6. Калашикова Л.А., Сахарова А.В., Добрынина Л.А., Мир-Касимов М.Ф., Чайковская Р.П., Коновалов Р.Н., Процкий С.В., Шабалина А.А., Костырева М.В. Митохондриальная артериопатия — причина спонтанной диссекции церебральных артерий. Журн неврол и психиатр 2010; 4: Инсульт: 3—11.
7. Калашикова Л.А., Сахарова А.В., Добрынина Л.А., Чайковская Р.П., Назарова М.А., Мир-Касимов М.Ф., Процкий С.В., Шипакин В.Л. Ультрасонографические изменения артерий кожи у больных со спонтанной диссекцией церебральных артерий. Журн неврол и психиатр 2011; 7: 54—60.
8. Шишкина Л.В., Смирнов А.В., Мякота А.Е. Острая расслаивающая аневризма сосудов головного мозга. Вопросы нейрохирургии им. Бурденко 1986; 3: 54—57.
9. Abe K., Yoshimura H., Tanaka H., Fujita N., Hikita T., Sakoda S. Comparison of conventional and diffusion-weighted MRI and proton MR spectroscopy in patients with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like events. Neuroradiology 2004; 46: 113—117.
10. Bi W.L., Baehring J.M., Lesser R.L. Evolution of brain imaging abnormalities in mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes. J Neuro-Ophthalmol 2006; 26: 251—256.
11. Brandt T., Grond-Ginsbach C., Flechtenmacher C. et al. Ultrastrukturelle untersuchungen in arterien zur pathogenese von dissectionen. Akt Neurol 2000; 27: 145: 249.
12. Campos-Herrera I C.R., Scaff M., Yamamoto F.I., Conforto A.B. Spontaneous cervical artery dissection. Arq Neuropsiquiat 2008; 66: 922—927.
13. Chang Y., Rewcastle N.B., Harwood-Nash D.C.F., Norman M.G. Bilateral dissecting aneurysms of the intracranial internal carotid arteries in an 8-year-old boy. Neurology 1975; 25: 573—579.
14. Contri M.B., Boraldi F., Taparelli F., DePaepae A., Ronchetti I.P. Matrix protein with high affinity for calcium ions are associated with mineralization within the elastic fibers of pseudoxantoma elasticum dermis. Am J Pathol 1996; 148: 569—577.
15. Destée A., Martin J.J., Muller J.P., Scholte H.R. et al. Mitochondrial myopathy. Encephalopathy with lactic acidosis and cerebral infarction. Rev Neurol (Paris) 1989; 145: 1: 37—48.
16. Finsterer J. Central nervous system manifestations of mitochondrial disorders. Acta Neurol Scand 2006; 114: 217—238.
17. Goyal M.S., Derdeyn C.P. The diagnosis and management of supraaortic arterial dissections. Current Opinion in Neurology 2009; 22: 80—89.
18. Hirano M., Ricci E., Koenigsberger M.R., Defendini R., Pavlakis S.G., De Vivo D.C., DiMauro S., Rowland L.P. MELAS: an original case and clinical criteria for diagnosis. Neuromuscul Disord 1992; 2: 125—135.
19. Iizuka T., Goto Y., Miyakawa S., Sato et al. Progressive carotid artery stenosis with a novel tRNA phenylalanine mitochondrial DNA mutation. Journal of the Neurological Sciences 2009; 278: 35—40.
20. Ito H., Mori K., Harada M., Minato M., Naito E., Takeuchi M., Kuroda Y., Kagami S. Serial brain imaging analysis of stroke-like episodes in MELAS. Brain & Development 2008; 30: 483—488.
21. Kaufmann P., Shungu D.C., Sano M.C. et al. Cerebral lactic acidosis correlates with neurological impairment in MELAS. Neurology 2004; 62: 1297—1302.
22. Kobayashi Y., Momoi M.Y., Tominaga K., Momoi T., Nihei K., Yanagisawa M., Kagawa Y., Ohta S. A point mutation in the mitochondrial tRNA^{Leu}(UUR) gene in MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes). Biochem Biophys Res Commun 1990; 173: 816—822.
23. Kuroiwa T., Nagaoka T., Ueki M. et al. Different apparent diffusion coefficient: water content correlations of gray and white matter during early ischemia. Stroke 1998; 29: 859—865.
24. Mitochondrial Medicine. Ed. S. Di Mauro, M., Hirano E. Schon. Informa Healthcare 2006.
25. Ohama E., Ohara S., Ikuta F. et al. Mitochondrial angiopathy in cerebral blood vessels of mitochondrial encephalomyopathy. Acta Neuropathol 1987; 74: 226—233.
26. Oppenheim C., Galanaud D., Samson Y., Sahel M. et al. Can diffusion weighted magnetic resonance imaging help differentiate stroke from stroke-like events in MELAS? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 69: 248—250.
27. Provenzale J.W. Dissection of the internal carotid and vertebral arteries: Imaging features. Am J Roentgenol 1995; 165: 1099—1104.
28. Sharif A.A., Remley K.B., Clark H.B. Middle cerebral artery dissection: a clinicopathologic study. Neurology 1995; 45: 1929—1931.
29. Sparaco M., Simonati A., Cavallaro T. et al. MELAS: clinical phenotype and morphological brain abnormalities. Acta Neuropathol 2003; 106: 202—212.
30. Sproule D.M., Kaufmann P. Mitochondrial encephalopathy lactic acidosis and stroke like episodes. Basic concepts, clinical phenotype and therapeutic management of MELAS syndrome. Ann NY Acad Sci 2008; 1142: 133—158.
31. Wada T., McKee M.D., Staitz S., Giachelli C.M. Calcification of vascular smooth muscle cell cultures: inhibition by osteoporin. Circ Res 1999; 84:166—178.
32. Wang X.Y., Noguchi K., Takashima S., Hayashi N., Ogawa S., Seto H. Serial diffusion-weighted imaging in a patient with MELAS and presumed cytotoxic oedema. Neuroradiology 2003; 45: 640—643.
33. Zeviani M., Di Donato S. Mitochondrial disorders. Brain 2004; 127: 2153—2172.