

Клинические наблюдения синдрома Лебера с неврологической симптоматикой и без неё

С.В. Котов, О.П. Сидорова, Е.В. Бородатая, И.А. Василенко, А.В. Бородин

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Аннотация

Представлены три клинических случая взрослых пациентов с синдромом Лебера с неврологической симптоматикой и без неё. Отмечено повышение уровня лактата в крови, изменение активности митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови. У пациентов обнаружены мутации в митохондриальной ДНК (у одного — G3460A, у двух — G11778A). У пациента с мутацией G3460A наряду со снижением остроты зрения диагностирована мозжечковая неврологическая симптоматика, обусловленная гипоплазией червя мозжечка. Выявленные изменения являются показанием к назначению энерготропных препаратов (идебенона, карнитина), возможно также карнозина. Приведённые наблюдения показывают необходимость обследования пациентов с атрофией зрительных нервов для диагностики синдрома Лебера. Следует проводить дифференциальный диагноз рассеянного склероза, который часто проявляется поражением зрительного нерва.

Ключевые слова: синдром Лебера, сукцинатдегидрогеназа, глицерофосфатдегидрогеназа, глутаматдегидрогеназа, лактатдегидрогеназа, лактат

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: sidorovaop2019@mail.ru. Сидорова О.П.

Для цитирования: Котов С.В., Сидорова О.П., Бородатая Е.В., Василенко И.А., Бородин А.В. Клинические наблюдения синдрома Лебера с неврологической симптоматикой и без неё. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2022; 16(1): 59–63.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.1.8>

Поступила 05.03.2021 / Принята в печать 29.09.2021 / Опубликовано 21.03.2022

Clinical observations of Leber hereditary optic neuropathy with and without neurological symptoms

Sergey V. Kotov, Olga P. Sidorova, Elena V. Borodataya, Irina A. Vasilenko, Alexander V. Borodin

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

Abstract

Three case studies of adults with Leber hereditary optic neuropathy with and without neurological symptoms are presented. An elevated blood lactate level and changes in the activity of the mitochondrial enzymes in peripheral blood lymphocytes were noted. Mutations in the mitochondrial DNA (G3460A in one patient and G11778A in two patients) were found. The patient with a G3460A mutation, in addition to reduced visual acuity, was diagnosed with a cerebellar disorder due to cerebellar vermis hypoplasia. These changes are indications for prescribing energotropic drugs (idebenone, carnitine); carnosine can also be prescribed. These case studies show that patients with optic nerve atrophy should be assessed for Leber hereditary optic neuropathy. Differential diagnosis with multiple sclerosis should be performed, since this condition often presents as optic neuropathy.

Keywords: Leber hereditary optic neuropathy, succinate dehydrogenase, glycerol-3-phosphate dehydrogenase, glutamate dehydrogenase, lactate dehydrogenase, lactate.

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 129110, Russia, Moscow, Shchepkina str., 61/2. M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute. E-mail: sidorovaop2019@mail.ru. Sidorova O.P.

For citation: Kotov S.V., Sidorova O.P., Borodataya E.V., Vasilenko I.A., Borodin A.V. [Clinical observations of Leber hereditary optic neuropathy with and without neurological symptoms]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2022; 16(1): 59–63.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.1.8>

Received 05.03.2021 / Accepted 29.09.2021 / Published 21.03.2022

Введение

Поражение зрительных нервов в неврологической практике встречается довольно часто. В большинстве случаев оно является проявлением рассеянного склероза, но может встречаться и при другой патологии. Наиболее известным заболеванием, приводящим к атрофии зрительных нервов, является синдром Лебера.

Синдром Лебера (атрофия зрительного нерва Лебера, наследственная оптическая нейропатия Лебера, LHON) — наследственная митохондриальная дегенерация ганглионарных клеток сетчатки и их аксонов, приводящая к острой или почти острой потере зрения. Заболевание наследуется по митохондриальному (материнскому) типу. Выявляются мутации в генах *MT-ND1*, *MT-ND4*, *MT-ND4L*, *MT-ND6* [1]. Эти гены кодируют мембранную часть белка НАДН-дегидрогеназы (I комплекс дыхательной цепи митохондрий — ДЦМ). В большинстве случаев выявляется мутация с заменой гуанина аденином в положении 11778 в митохондриальной ДНК (мтДНК) [2]. Это приводит к тому, что гистидин вставляется вместо нормального аргинина в участок 340-й аминокислоты в субъединице 4 НАДН респираторного фермента, и, следовательно, его функция нарушается. Но могут быть и другие мутации мтДНК [3–5].

Частота синдрома Лебера в северо-восточной Англии составляет 3,3 на 100 тыс. населения. Распространённость заболевания в Финляндии — около 2 на 100 тыс. [6, 7]. В Австралии среди зарегистрированных слепых больных с атрофией зрительных нервов удельный вес больных с синдромом Лебера составляет 0,4–2,0% [8].

Начинается заболевание, как правило, в молодом возрасте, но может также начинаться от 7 до 75 лет. У женщин заболевание начинается в возрасте 19–55 лет, у мужчин чаще всего болезнь дебютирует в 15–53 года. Соотношение заболевших мужчин и женщин 3 : 1. У больных отмечается двусторонняя потеря центрального зрения. Обычно наступает потеря зрения на один глаз, затем — на другой [9]. Развивается тяжёлая атрофия зрительного нерва со снижением остроты зрения. В острой стадии, которая длится несколько недель, отмечается отёк слоя нервных волокон. Снижается или теряется цветовое зрение, выявляется центральная скотома. Обычно заболевание не ограничивается поражением зрительных нервов. Выделяют «LHON плюс» в тех случаях, когда наряду с потерей зрения наблюдаются тремор, аритмия сердца, двигательные расстройства. Синдром Лебера — это мультисистемное заболевание с поражением центральной нервной системы, органа слуха, эндокринной системы, сердца (некоторые случаи опасны для жизни из-за риска фибрилляции желудочков и внезапной смерти), костного мозга, артерий, почек, периферической нервной системы [6]. Вовлечение различных систем организма может начаться до или после появления нарушений зрения. Клиническая картина может быть сходной с рассеянным склерозом [10].

Поражение центральной нервной системы может проявляться несколькими эпизодами неврологического нарушения, различающимися во времени, напоминающих демиелинизирующее заболевание. На МРТ выявляются участки демиелинизации в перивентрикулярном белом веществе головного мозга и в спинном мозге. Известно, что возможно сосуществование рассеянного склероза и

наследственной атрофии зрительных нервов Лебера (синдром Хардинга), который встречается чаще, чем можно было бы ожидать [7]. Поэтому важен скрининг на мутацию в гене синдрома Лебера у пациентов с атрофией зрительных нервов при диагностике рассеянного склероза [8].

Поражение других органов, кроме глаз, может быть субклиническим в зависимости от возраста, этнической принадлежности и, возможно, уровня гетероплазмии мутантного гена. Редко мутации в гене заболевания могут проявляться без поражения зрительного нерва, а только поражением артерий или синдромом Ли. В этом случае заболевание может дебютировать в более раннем возрасте. Часто на фоне лечения отмечается положительная динамика поражения различных систем организма. При поражении зрительного нерва результаты лечения менее значительные [11].

Для лечения заболевания применяют препарат идебенон [12]. При всех наследственных заболеваниях зрительного нерва следует избегать курения, употребления продуктов, содержащих цианид. Чрезмерное употребление алкоголя оказывает неблагоприятное воздействие при синдроме Лебера, как и при других наследственных оптических невропатиях.

Представляем три клинических случая пациентов с синдромом Лебера с неврологической симптоматикой и без неё.

Клинический случай 1

Пациент П., 24 года, обратился с жалобами на резкое снижение зрения на левый глаз, которое прогрессировало. Офтальмолог диагностировал частичную атрофию зрительных нервов с двух сторон. Острота зрения справа — 0,03, слева — мог определить только движения руки у лица. В неврологическом статусе со стороны черепно-мозговых нервов патологии не выявлено. Коленные и ахилловы рефлексы были повышены без патологических стопных рефлексов. В позе Ромберга слегка пошатывался. Отмечался тремор пальцев рук. Пальцесосовую пробу выполнял с тремором. Была проведена ДНК-диагностика синдрома Лебера. Методом ПЦР-ПДРФ (полимеразная цепная реакция-полиморфизм длин рестрикционных фрагментов) в области ND1 митохондриальной ДНК обнаружена в гомоплазмическом состоянии мутация *G3460A*, характерная для атрофии зрительных нервов Лебера. Пациенту диагностировали синдром Лебера. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлена гипоплазия червя мозжечка.

Было проведено исследование функции митохондрий. Для оценки тканевого дыхания (ДЦМ) и других видов обмена в митохондриях проводили цитохимический анализ лимфоцитов в периферической крови по методу A.G.E. Pearse в модификации Р.П. Нарцисова [13]. Оценивали активность 4 ферментов митохондрий, участвующих в углеводном обмене (лактатдегидрогеназа, ЛДГ), обмене аминокислот (глутаматдегидрогеназа, ГДГ), обмене жирных кислот (α -глицерофосфатдегидрогеназа, α -ГФДГ) и II комплекс ДЦМ (сукцинатдегидрогеназа, СДГ). Ферментативная активность митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови при использовании этого метода выражается в гр./лимфоцит, что соответствует среднему числу гранул продукта цитохимической реакции. У пациента выявлено снижение активности фермента СДГ (II комплекс ДЦМ) до 18,2 гр./лимфоцит (референсные значения

18,5–19,0 гр./лимфоцит). Активность α -ГФДГ была снижена до 8 гр./лимфоцит (референсные значения значений 9–12 гр./лимфоцит). Активность ГДГ составила 8,2 гр./лимфоцит (референсные значения 9–12 гр./лимфоцит). Показатель активности ЛДГ — в пределах нормальных значений (15 гр./лимфоцит при референсных значениях 10–17 гр./лимфоцит). Уровень лактата в крови был повышен до еды (2,9 ммоль/л) и после нагрузки углеводами (2,7 ммоль/л при нормальном значении до 2,2 ммоль/л).

Клинический случай 2

Пациент Х., 37 лет, обратился с жалобами на снижение зрения на оба глаза. На фоне длительного стресса отмечал постепенное ухудшение зрения. Был осмотрен офтальмологом. Диагностирована частичная двусторонняя атрофия зрительных нервов. Острота зрения справа — 0,02, слева — 0,04. В неврологическом статусе — черепно-мозговые нервы без патологии, сухожильные рефлексы равномерные, средней живости. Чувствительность не нарушена. В позе Ромберга устойчив. Пальцевосовую и пяточно-коленную пробы выполнял точно. Исследована электрическая чувствительность и лабильность зрительных нервов. Выявлено резко выраженное снижение проводимости зрительных нервов обоих глаз. Проведена ДНК-диагностика синдрома Лебера. Методом ПЦР-ПДРФ в области ND1 митохондриальной ДНК обнаружена в гомоплазмическом состоянии мутация *G11778A*, характерная для атрофии зрительных нервов Лебера. Диагностирован синдром Лебера. При исследовании цитохимической активности митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови по методу A.G.E. Pearse активность фермента СДГ (II комплекс ДЦМ) была компенсаторно повышена (20 гр./лимфоцит при референсных значениях 18,5–19,0 гр./лимфоцит). Активность α -ГФДГ была снижена до 8 гр./лимфоцит (референсные значения 9,0–12,0 гр./лимфоцит). Активность ГДГ составила 7,3 гр./лимфоцит (референсные значения 9–12 гр./лимфоцит). Показатель активности ЛДГ — в пределах нормальных значений (16,2 гр./лимфоцит при референсных значениях 10–17 гр./лимфоцит). Уровень лактата в крови был повышен до еды (2,5 ммоль/л) и после нагрузки углеводами (2,3 ммоль/л при нормальном значении до 2,2 ммоль/л).

Клинический случай 3

Пациент А., 20 лет, жаловался на снижение зрения, которое развивалось постепенно. В неврологическом статусе очаговой симптоматики не выявлено. Проведена оптическая когерентная томография. Выявлено уменьшение толщины перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки в височном и нижнем квадрантах, отмечалось уменьшение толщины внутренних слоёв сетчатки. Проведена ДНК-диагностика синдрома Лебера. Методом ПЦР-ПДРФ в области ND1 митохондриальной ДНК обнаружена в гомоплазмическом состоянии мутация *G11778A*, характерная для атрофии зрительных нервов Лебера. Диагностирован синдром Лебера. При исследовании цитохимической активности митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови по методу A.G.E. Pearse активность фермента СДГ (II комплекс ДЦМ) была компенсаторно повышена (19,2 гр./лимфоцит при референсных значениях 18,5–19,0 гр./лимфоцит). Активность α -ГФДГ была снижена до 8,4 гр./лимфоцит (референсные значения 9–12 гр./лимфоцит). Активность ГДГ составила

10,2 гр./лимфоцит (референсные значения 9–12 гр./лимфоцит). Показатель активности ЛДГ — в пределах нормальных значений (16,2 гр./лимфоцит при референсных значениях 10–17 гр./лимфоцит).

Пациентам были назначены энерготропные препараты. Данных о динамике заболевания на фоне лечения в настоящее время нет.

Обсуждение

Таким образом, наряду со снижением остроты зрения, у одного обследованного пациента с синдромом Лебера была выявлена мозжечковая неврологическая симптоматика, обусловленная гипоплазией червя мозжечка. У пациентов выявлены мутации в митохондриальной ДНК (у одного — *G3460A*, у других — *G11778A*). Гипоплазия червя мозжечка была у больного с мутацией *G3460A*. У больных был повышен уровень лактата в крови. После нагрузки углеводами показатель лактата был ниже, чем при определении его натощак. У всех пациентов было выявлено изменение активности митохондриальных ферментов. Активность α -ГФДГ была снижена во всех случаях, активность ГДГ — у 2 из 3 пациентов. У 2 пациентов было повышение активности СДГ, которое является компенсаторным для нормализации работы комплекса ДЦМ при его нарушениях. У 1 пациента было снижение активности СДГ. Выявленные изменения являются показанием к назначению энерготропных препаратов (идебенона, карнитина). Возможно также назначение карнозина. Идебенон является синтетическим аналогом природного вещества коэнзима Q_{10} , который является III комплексом ДЦМ. Этот препарат проникает через гематоэнцефалический барьер в отличие от природного Q_{10} , который имеет более длинную боковую цепь. У пациентов выявлены изменения в ДЦМ (изменение активности II комплекса ДЦМ), которое влечёт за собой снижение функции остальных комплексов ДЦМ. Для длительного назначения применяют препараты коэнзима Q_{10} , а не препараты II комплекса ДЦМ (сукцинаты), которые могут активировать пролиферативный процесс.

Проведённое исследование имеет как научную, так и практическую значимость. Применён количественный метод оценки функции митохондриальных ферментов, который показал изменения их активности. Обосновано применение энерготропных препаратов, влияющих на различные виды обмена в митохондриях, для лечения этих больных. Показано, что пациентам с синдромом Лебера следует назначать препараты, вызывающие нормализацию ДЦМ, — препараты идебенона. Возможно краткосрочное назначение препаратов янтарной кислоты. Также показано назначение препарата цитохрома С (IV комплекс ДЦМ), однако он производится только для парентерального введения и длительно назначаться не может. Не следует одновременно назначать препараты различных комплексов ДЦМ, т.к. активность этих препаратов снижается из-за конкуренции за электроны и требуется назначение больших доз препаратов.

Больным также можно назначать препараты карнитина, которые влияют на жировой обмен митохондрий. Эти препараты можно одновременно назначать с препаратами, которые соответствуют природным веществам комплексов ДЦМ.

Карнозин является природным дипептидом, который в большом количестве находится в мышцах и головном мозге.

Это вещество повышает активность работы органов независимо от повышения уровня лактата, который отмечается у больных синдромом Лебера. Карнозин можно одновременно назначать с препаратами карнитина и веществами, участвующими в ЦДМ.

Список источников

1. Brown M.D., Voljavec A.S., Lott M.T. et al. Mitochondrial DNA complex I and III mutations associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Genetics*. 1992;130(1):163–173. DOI: 10.1093/genetics/130.1.163. PMID: 1732158.
2. Wallace D.C., Singh G., Lott M.T. et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science*. 1988;242(4884):1427–1430. DOI: 10.1126/science.3201231. PMID: 3201231.
3. Chalmers R.M., Schapira A.H. Clinical, biochemical and molecular genetic features of Leber's hereditary optic neuropathy. *Biochim. Biophys. Acta*. 1999;1410(2):147–158. DOI: 10.1016/s0005-2728(98)00163-7. PMID: 10076023.
4. Howell N. LHON and other optic nerve atrophies: the mitochondrial connection. *Ophthalmology*. 2003;37:94–108. DOI: 10.1159/000072041. PMID: 12876832.
5. Mackey D.A., Howell N. A variant of Leber hereditary optic neuropathy characterized by recovery of vision and by an unusual mitochondrial genetic etiology. *Am. J. Hum. Genet.* 1992;51(6):1218–1228. PMID: 1463007.
6. Orssaud C. Cardiac disorders in patients with Leber hereditary optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*. 2018;38(4):466–469. DOI: 10.1097/WNO.0000000000000623. PMID: 29384800.
7. Uittenbogaard M., Brantner C.A., Fang Z. et al. The m.11778 A > G variant associated with the coexistence of Leber's hereditary optic neuropathy and multiple sclerosis-like illness dysregulates the metabolic interplay between mitochondrial oxidative phosphorylation and glycolysis. *Mitochondrion*. 2019;46:187–194. DOI: 10.1016/j.mito.2018.06.001. PMID: 29890302.
8. Parry-Jones A.R., Mitchell J.D., Gunarwardena W.J. et al. Leber's hereditary optic neuropathy associated with multiple sclerosis: Harding's syndrome. *Pract Neurol*. 2008;8(2):118–121. DOI: 10.1136/jnnp.2007.139360. PMID: 18344382.
9. Маслова Н.Н., Андреева Е.А., Ерохина Е.В. Синдром Лебера. Клиническое наблюдение. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013;12(5):126–132. DOI: 10.20538/1682-0363-2013-5-126-132.
10. Галиуллин Т.Р., Рахматуллин А.Р., Галиуллина И.В., Бахтиярова К.З. Сложности дифференциальной диагностики болезни Лебера и рассеянного склероза (клиническое наблюдение). *Практическая медицина*. 2018;16(9):155–160. DOI: 10.32000/2072-1757-2018-9-155-160.
11. Finsterer J., Zarrouk-Mahjoub S. Leber's hereditary optic neuropathy is multi-organ not mono-organ. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:2187–2190. DOI: 10.2147/OPHTH.S120197. PMID: 27843288.
12. Rütger K. Hereditary optic neuropathies. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2018;235(6):747–763. DOI: 10.1055/a-0583-6290. PMID: 29490390.
13. Курбатова О.В., Измаилова Т.Д., Сурков А.Н. и др. Митохондриальная дисфункция у детей с печеночными формами гликогеновой болезни. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2014;(7–8):78–84. DOI: 10.15690/vramn.v69i7-8.1112.

Приведённые наблюдения показывают необходимость обследования больных с атрофией зрительных нервов для дифференциального диагноза с этим заболеванием рассеянного склероза, который часто проявляется поражением зрительного нерва.

References

1. Brown M.D., Voljavec A.S., Lott M.T. et al. Mitochondrial DNA complex I and III mutations associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Genetics*. 1992;130(1):163–173. DOI: 10.1093/genetics/130.1.163. PMID: 1732158.
2. Wallace D.C., Singh G., Lott M.T. et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science*. 1988;242(4884):1427–1430. DOI: 10.1126/science.3201231. PMID: 3201231.
3. Chalmers R.M., Schapira A.H. Clinical, biochemical and molecular genetic features of Leber's hereditary optic neuropathy. *Biochim. Biophys. Acta*. 1999;1410(2):147–158. DOI: 10.1016/s0005-2728(98)00163-7. PMID: 10076023.
4. Howell N. LHON and other optic nerve atrophies: the mitochondrial connection. *Ophthalmology*. 2003;37:94–108. DOI: 10.1159/000072041. PMID: 12876832.
5. Mackey D.A., Howell N. A variant of Leber hereditary optic neuropathy characterized by recovery of vision and by an unusual mitochondrial genetic etiology. *Am. J. Hum. Genet.* 1992;51(6):1218–1228. PMID: 1463007.
6. Orssaud C. Cardiac disorders in patients with Leber hereditary optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*. 2018;38(4):466–469. DOI: 10.1097/WNO.0000000000000623. PMID: 29384800.
7. Uittenbogaard M., Brantner C.A., Fang Z. et al. The m.11778 A > G variant associated with the coexistence of Leber's hereditary optic neuropathy and multiple sclerosis-like illness dysregulates the metabolic interplay between mitochondrial oxidative phosphorylation and glycolysis. *Mitochondrion*. 2019;46:187–194. DOI: 10.1016/j.mito.2018.06.001. PMID: 29890302.
8. Parry-Jones A.R., Mitchell J.D., Gunarwardena W.J. et al. Leber's hereditary optic neuropathy associated with multiple sclerosis: Harding's syndrome. *Pract Neurol*. 2008;8(2):118–121. DOI: 10.1136/jnnp.2007.139360. PMID: 18344382.
9. Maslova N.N., Andreeva E.A., Erokhina E.V. Leber syndrome. Clinical observation. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2013;12(5):126–132. DOI: 10.20538/1682-0363-2013-5-126-132. (In Russ.)
10. Galiullin T.R., Rakhmatullin A.R., Galiullina I.V., Bakhtiyarova K.Z. Difficulties in the differential diagnosis of Leber's disease and multiple sclerosis (clinical observation). *Prakticheskaya meditsina*. 2018;16(9):155–160. DOI: 10.32000/2072-1757-2018-9-155-160. (In Russ.)
11. Finsterer J., Zarrouk-Mahjoub S. Leber's hereditary optic neuropathy is multi-organ not mono-organ. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:2187–2190. DOI: 10.2147/OPHTH.S120197. PMID: 27843288.
12. Rütger K. Hereditary optic neuropathies. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2018;235(6):747–763. DOI: 10.1055/a-0583-6290. PMID: 29490390.
13. Kurbatova O.V., Izmailova T.D., Surkov A.N. Mitochondrial dysfunction in children with hepatic forms of glycogen disease. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2014;(7–8):78–84. DOI: 10.15690/vramn.v69i7-8.1112. (In Russ.)

Информация об авторах

Котов Сергей Викторович — д.м.н., зав. каф. неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-8706-7317

Сидорова Ольга Петровна — д.м.н., профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-4113-5799

Бородатая Елена Васильевна — к.б.н., методист отдела по работе с ординаторами и аспирантами факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-0096-9140

Василенко Ирина Анатольевна — д.м.н., зав. научно-исследовательской лабораторией ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-6374-9786

Бородин Александр Валерьевич — врач-невролог отделения неврологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-8439-7783

Вклад авторов. *Котов С.В.* — описание и анализ клинических наблюдений, предоставление иллюстративного материала; *Сидорова О.П.* — литературный обзор, описание клинических наблюдений и их анализ; *Бородатая Е.В.* — проведение исследования и анализ результатов исследования цитохимической активности митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови по Pearse; *Василенко И.А.* — анализ результатов исследования цитохимической активности митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови по Pearse; *Бородин А.В.* — описание клинических наблюдений.

Information about the authors

Sergey V. Kotov — D. Sci. (Med.), Head, Department of neurology, Faculty of advanced training for doctors, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-8706-7317

Olga P. Sidorova — D. Sci. (Med.), Professor, Department of neurology, Faculty of advanced training for doctors, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-4113-5799

Elena V. Borodataya — Cand. Sci. (Biol.), methodologist, Department for work with residents and graduate students, Faculty of advanced training for doctors, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-0096-9140

Irina A. Vasilenko — D. Sci. (Med.), Head, Research laboratory, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-6374-9786

Alexander V. Borodin — neurologist, Department of neurology, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-8439-7783

Author contribution. *Kotov S.V.* — description and analysis of clinical observations, provision of illustrative material; *Sidorova O.P.* — literature review, description of clinical observations and their analysis; *Bearded E.V.* — conducting a study and analysis of the results of a study of the cytochemical activity of mitochondrial enzymes of peripheral blood lymphocytes according to Pearse; *Vasilenko I.A.* — analysis of the results of the study of the cytochemical activity of mitochondrial enzymes of peripheral blood lymphocytes according to Pearse; *Borodin A.V.* — description of clinical observations.