

Митохондриальная артериопатия — предполагаемая причина спонтанной диссекции внутренней сонной и позвоночной артерий

Л.А. Калашникова, А.В. Сахарова, Р.П. Чайковская, Л.А. Добрынина, Т.С. Гулевская, М.В. Губанова, А.С. Воронкова, В.С. Сухоруков

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Диссекция внутренней сонной и позвоночной артерий (ВСА/ПА) является одной из основных причин ишемического инсульта у лиц молодого возраста. Причина слабости артериальной стенки, приводящей к её диссекции, остаётся нераскрытой. Морфологическое исследование ВСА/ПА и клинические данные указывают на наличие у больных признаков дисплазии соединительной ткани, которая не связана с её известными наследственными заболеваниями.

В настоящей работе авторы обобщают результаты собственных исследований (гистологическое и гистохимическое исследование мышечных биоптатов, электронно-микроскопическое исследование артерий кожи) и наблюдений (инсультоподобный эпизод, мутация A3243G в митохондриальном геноме у больного с повторными диссекциями ВСА/ПА; повышенный пик лактата при МР-спектроскопии у больного, перенёсшего диссекцию ВСА, а через несколько лет — лобарные кровоизлияния). На их основе предложена гипотеза митохондриальной артериопатии как причины дисплазии артериальной стенки, приводящей к диссекции. Представлены данные о митохондриальных нарушениях у больных с диссекцией ВСА/ПА.

Ключевые слова: диссекция внутренней сонной артерии; диссекция позвоночной артерии; митохондриальные нарушения

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: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ «Научный центр неврологии».
E-mail: kalashnikovaNCN@yandex.ru. Калашникова Л.А.

Для цитирования: Калашникова Л.А., Сахарова А.В., Чайковская Р.П., Добрынина Л.А., Гулевская Т.С., Губанова М.В., Воронкова А.С., Сухоруков В.С. Митохондриальная артериопатия — предполагаемая причина спонтанной диссекции внутренней сонной и позвоночной артерий. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2021; 15(2): 29–34.

DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.4

Поступила 12.11.2020 / Принята в печать 19.02.2021

Mitochondrial arteriopathy, a suspected cause of spontaneous dissection of the internal carotid and vertebral arteries

Ludmila A. Kalashnikova, Alla V. Sakharova, Roksana P. Chaikovskaya, Larisa A. Dobrynina, Tat'yana S. Gulevskaya,
Mariia V. Gubanova, Anastasiya S. Voronkova, Vladimir S. Sukhorukov

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Dissection of the internal carotid artery and vertebral artery (ICA/VA) is one of the leading causes of ischaemic stroke in young people. The reason for the arterial wall weakness leading to its dissection remains unclear. Morphological study of the ICA/VA, and clinical data, indicate the presence of connective tissue dysplasia in patients, which is not associated with any known hereditary diseases.

In this article, the authors summarize the results of their studies (histological and histochemical examination of muscle biopsies, electron microscopy of skin arteries) and observations (stroke-like episode, A3243G mutation in the mitochondrial genome in a patient with repeat ICA/VA dissections; increased peak lactate during MR spectroscopy in a patient who suffered an ICA dissection, then lobar hemorrhages a few years later). Based on these, the authors propose mitochondrial arteriopathy as the cause of arterial wall dysplasia leading to dissection. This article provides data on the presence of mitochondrial disorders in patients with ICA/VA dissection.

Keywords: internal carotid artery dissection; vertebral artery dissection; mitochondrial disorders

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: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology.
E-mail: kalashnikovaNCN@yandex.ru. Kalashnikova L.A.

For citation: Kalashnikova L.A., Sakharova A.V., Chaykovskaya R.P., Dobrynina L.A., Gulevskaya T.S., Gubanova M.V., Voronkova A.S., Sukhorukov V.S. [Mitochondrial arteriopathy, a suspected cause of spontaneous dissection of the internal carotid and vertebral arteries]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2021; 15(2): 29–34. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.4

Received 12.11.2020 / Accepted 19.02.2021

Введение

Диссекция (расслоение) артерий шеи (внутренней сонной — ВСА и позвоночной — ПА) представляет собой проникновение крови через разрыв интимы в стенку артерии, что приводит к формированию интрамуральной гематомы, стенозирующей или окклюзирующей просвет артерии, реже — к развитию двойного просвета или расслаивающей аневризмы [1].

До конца XX в. диссекция ВСА/ПА считалась редкой патологией, поскольку основным методом её верификации было патоморфологическое исследование, которое вследствие низкой частоты летальных исходов при ишемическом инсульте, обусловленном диссекцией, проводилось редко, создавая ошибочное представление о раритетности данной патологии. После широкого внедрения в клинику методов нейровизуализации, позволяющих верифицировать интрамуральную гематому, стало очевидным, что диссекция ВСА/ПА служит основной причиной ишемического инсульта в молодом возрасте, а также проявляется изолированной шейной и головной болью, причина которой часто не распознаётся или диагностируется с большим опозданием. Редким проявлением диссекции служат повреждение краниальных нервов, синдром Горнера, спинальный инсульт и синдром Арлекино [1–4].

Несмотря на значительные успехи в изучении клинических и нейровизуализационных проявлений диссекции ВСА/ПА, до настоящего времени остаётся открытым и малоизученным вопрос о причине её развития.

Материалы и методы

Целенаправленное изучение диссекции артерий, снабжающих кровью головной мозг, в нашей стране впервые было начато в Научном центре неврологии в конце 1990-х гг., почти одновременно с зарубежными исследованиями. С 2013 г. исследования проводятся совместно с международной группой CADISP (Cervical Artery Dissections and Ischemic Stroke Patients), созданной для изучения различных аспектов диссекции артерий, кровоснабжающих головной мозг, в первую очередь клинических и генетических. К настоящему времени нами обследованы около 300 больных (средний возраст $37,7 \pm 8,1$ года, женщины составляют 57%) с диссекцией ВСА/ПА, верифицированной с помощью нейровизуализации (МРТ артерий шей, МР- и КТ-ангиография, в отдельных случаях — инвазивная контрастная ангиография). В 5 случаях проведено морфологическое исследование расслоённых артерий (4 случая с летальным исходом, 1 случай — фрагмент ВСА, удалённый при реконструктивной операции, осложнившейся диссекцией ВСА). Гистологическое, гистохимическое и электронно-микроскопическое исследование кожных и мышечных биоптатов проведены у 20 больных. Клинические признаки и биомаркёры дисплазии соединительной ткани (металло-

протеиназы-2 и -9, тканевой ингибитор металлопротеиназ-1, гидроксипролин, сульфатированные гликозаминогликаны) были исследованы у 82 больных. Определение мажорной мутации *A3243G* в митохондриальной ДНК проведено у 16 пациентов. Полногеномный поиск ассоциаций был выполнен у 50 больных в рамках сотрудничества с CADISP, включавшего исследование 1393 больных из стран Западной Европы.

В настоящей работе мы коротко обобщаем результаты проведённых нами исследований, направленных на изучение причин развития диссекции ВСА и ПА, которые легли в основу предложенной нами гипотезы митохондриальной артериопатии.

Морфологические изменения артериальной стенки

Морфологические описания изменения стенки ВСА/ПА, имеющиеся в литературе, единичны, что, как уже отмечалось, связано с редкостью летальных исходов при инсульте, обусловленном диссекцией ВСА/ПА [5–8]. При гистологическом исследовании экстра- и интракраниальных артерий, проведённом нами в 4 случаях фатального ишемического инсульта вследствие диссекции ВСА, и исследовании фрагмента ВСА, полученного при её реконструктивной операции, осложнившейся диссекцией, обнаружены диспластические изменения в стенке артерий. Они были представлены фиброзом и неравномерным утолщением интимы, участками истончения, расслоения и полного отсутствия внутренней эластической мембраны, нарушением её извитости и очаговым обызвествлением; неравномерной толщиной средней оболочки с её очаговым фиброзом, уменьшением количества эластических волокон и неправильной ориентировкой миоцитов на многих участках. В целом, по нашему мнению, комплекс обнаруженных изменений был характерен для фибромышечной дисплазии [9–12].

Диссекция ВСА/ПА и патология соединительной ткани

Предположение о патологии соединительной ткани как причине слабости (дисплазии) артериальной стенки впервые было высказано Т. Brandt и соавт. на основе электронно-микроскопического исследования кожи и артерий [13, 14]. На это указывает и наличие у больных с диссекцией ВСА/ПА клинических признаков дисплазии соединительной ткани [15, 16]. Дисплазия соединительной ткани у больных с диссекцией ВСА/ПА подтверждается исследованием биомаркёров ее повреждения (металлопротеиназы-9, сульфатированных гликозаминогликанов и орозомукоида), уровень которых коррелирует с числом расслоённых артерий [17]. Дефект соединительной ткани у больных с диссекцией ВСА/ПА не обусловлен известными наследственными заболеваниями, такими как синдром Эларса–Данло и синдром Марфана, частота которых среди больных с диссекцией очень низкая (1–4%), и не связан с мутациями в генах коллагена и эластина [18–22]. Полно-

геномное исследование ассоциаций, проведённое в рамках многоцентрового международного обследования, показало, что однонуклеотидный полиморфизм rs9349379G в гене *PHACTR1*, который вовлечён в ангиогенез, снижает риск развития заболевания [23], тогда как генетический вариант rs9349379A повышает риск развития фибромышечной дисплазии, а также диссекции артерий шеи и мигрени [24, 25]. Несмотря на обнаруженный полиморфизм гена *PHACTR1*, причина слабости сосудистой стенки, приводящая к диссекции, не установлена.

Наличие у больных с диссекцией ВСА/ПА гистологических признаков дисплазии артериальной стенки, а также клинических признаков слабости соединительной ткани при отсутствии мутаций в генах коллагена и эластина позволили нам впервые предположить, что в основе дисплазии артериальной стенки может лежать митохондриальная патология, приводящая к энергетической недостаточности клеток и, как следствие, нарушению их функции. Это предположение инициировало гистологическое, гистохимическое и электронно-микроскопическое исследование мышечных и кожных биоптатов у больных с диссекцией магистральных и интракраниальных артерий с целью подтверждения или отклонения предложенной концепции.

Митохондриальная патология и повреждение артериальной стенки при диссекции ВСА/ПА

Поражение артерий крупного размера вследствие митохондриальной патологии является новым и неизученным аспектом сосудистых заболеваний головного мозга, в отличие от хорошо известного поражения небольших церебральных артерий и артериол, которое рассматривается как одна из причин инсультоподобных нарушений при митохондриальной энцефалопатии (MELAS) [26–28].

Гистологическое исследование мышечных биоптатов с помощью модифицированного метода Гомори и гистохимическое исследование на сукцинатдегидрогеназу, НАД-Н-тетразолийредуктазу (НАД-Н-ТР) и цитохромоксидазу обнаружило рваные красные волокна и снижение реакции на цитохромоксидазу [29], что является патогномичными для митохондриальной патологии [30–33]. Было предположено, что митохондриальные нарушения, признаки которых были найдены в мышечных биоптатах больных с диссекцией экстра- и интракраниальных артерий, имеются и в стенке артерий, служа причиной их диспластических изменений. На этом основании для обозначения артериопатии у больных с диссекцией нами был предложен термин «митохондриальная артериопатия» [30].

Подтверждение митохондриальных нарушений у больных с диссекцией артерий, кровоснабжающих головной мозг, было получено при электронно-микроскопическом исследовании кожи [34]. Оно выявило изменения клеток всех слоёв стенок микрососудов и изменения межклеточного матрикса. В эндотелии, гладкомышечных клетках и фибробластах выявлено повреждение митохондрий в виде их вакуолизации, разрушения и полного исчезновения крист, формирование ламеллярных крист, накопление микрокальцификатов, которые также определялись в межклеточном пространстве.

Подтверждением концепции о митохондриальных нарушениях как причине диспластических изменений стенки

ВСА/ПА явилось обнаружение мутации *A3243G*, характерной для митохондриальной энцефаломиопатии с лактатацидозом (MELAS) у одного нашего больного. Генетическое исследование проводилось в связи с развитием инсультоподобного эпизода, характерного для MELAS, через несколько лет после повторных диссекций ВСА и ПА [35]. Наличие митохондриальной патологии у этого больного было подтверждено гистологическим, гистохимическим и электронно-микроскопическим исследованиями мышечного и кожного биоптатов [35, 36].

Ранее в литературе были опубликованы лишь 2 сообщения о поражении крупных артерий или аорты при MELAS. Так, S.H. Tay и соавт. (2006) описали разрыв грудного отдела аорты у больной 15 лет с MELAS и мутацией *A3243G* в митохондриальной ДНК [37]. При гистологическом исследовании аорты авторы обнаружили разрывы слоёв миоцитов и эластических волокон в медиа, при иммуногистохимическом — типичное для митохондриальной патологии снижение окрашивания на цитохромоксидазу I в миоцитах и эндотелии аорты и её собственных сосудах (*vasa vasorum*), а с помощью полимеразной цепной реакции выявили высокое (85%) содержание мутантной ДНК в аорте по сравнению с таковой в клетках крови (41%) [37]. Авторы впервые предположили связь поражения аорты с высокой нагрузкой мутантной митохондриальной ДНК в её стенке. В 2011 г. R.C.S. Ryther и соавт. описали больную 46 лет с MELAS и мутацией *A3243G*, у которой развились диссекция обеих ВСА, ишемический инсульт и инсультоподобный эпизод [38]. Авторы предположили, что причиной слабости артериальной стенки, приведшей к диссекции, могли быть митохондриальные нарушения — митохондриальная ангиопатия.

В 2016 г. M. Mancuso и соавт. описали 2 женщин с диссекцией ВСА, у которых диагноз MELAS, подтверждённый обнаружением мутации *A3243G* в митохондриальной ДНК, был поставлен после развития диссекции [39]. На этом основании авторы предположили, что нарушение функции митохондрий в артериальной стенке крупных артерий, кровоснабжающих головной мозг, может быть причиной её слабости и развития диссекции. Уместно подчеркнуть, что сочетание диссекции ВСА/ПА и MELAS, подтверждающее роль митохондриальных нарушений в развитии слабости артериальной стенки, встречается очень редко, и что наша гипотеза митохондриальной артериопатии как причины диссекции, опубликованная в 2010 г., была сформулирована на основе клинического анализа, гистологического, гистохимического и электронно-микроскопического исследования биоптатов мышц и кожи, полученных от больных с диссекцией ВСА/ПА [29].

Ещё одним клиническим подтверждением нашей гипотезы митохондриальной артериопатии как причины диссекции ВСА/ПА явилось развитие внутримозговых кровоизлияний, не связанных с артериальной гипертензией, у 3 наших больных, перенёвших диссекцию ВСА. Одному из них проводилась МР-спектроскопия, выявившая повышенный пик лактата, характерный для митохондриальной патологии, что и позволило предположить, что причиной кровоизлияния послужила митохондриальная микроангиопатия [40].

Важным и заслуживающим внимание фактом является то, что спектр цереброваскулярной патологии при митохондриальных заболеваниях не ограничивается диссекцией

ВСА/ПА. В литературе описаны преходящий стеноз внутримозговых артерий [41], обратимый церебральный вазоконстрикторный синдром [42], стеноз или окклюзия ВСА с их последующим регрессом [43, 44], а также синдром маямая [45] у больных с MELAS и мутациями митохондриальной ДНК. Патфизиологические механизмы этих патологических состояний не раскрыты, а морфологические основы не изучены, что ещё раз подчёркивает актуальность изучения роли митохондриальных нарушений в их развитии.

Перспективы изучения роли митохондриальных нарушений при диссекции ВСА/ПА

Несмотря на имеющиеся данные о митохондриальных нарушениях у больных с диссекцией ВСА/ПА, полученные, в первую очередь, при исследовании биоптатов кожи и мышц, необходимы новые методические подходы к изучению данной проблемы, которые позволили бы неинвазивно исследовать состояние митохондриального обмена у большого числа пациентов с диссекцией ВСА/ПА. Это тем более актуально, поскольку небольшое или умеренное повышение в периферической крови уровня лактата — маркера митохондриальных нарушений — отмечено нами только у трети больных с диссекцией ВСА/ПА, а исследование мажорной мутации *A3244G* в митохондриальном геноме редко даёт положительные результаты [35].

Таким новым методическим подходом, имеющим важное диагностическое и патофизиологическое значение при

диссекции артерий, кровоснабжающих головной мозг, может служить анализ экспрессии генов, относящихся к митохондриальным геномным сетям. Транскрипционная активность генов является промежуточным звеном между генетической информацией и её фенотипической реализацией. Анализ экспрессии генов позволяет оценить работу генетического аппарата, а также предсказать проявления нарушений на клеточном, тканевом и даже организменном уровнях [46]. Многообещающие возможности в этой области предоставляет анализатор «Nanosting», позволяющий быстро (за несколько часов) определять экспрессию от 20 до 800 генов в любом типе биоматериала [47].

Данный технологический подход, позволяющий получить информативный для биомедицинских исследований объём данных, может быть альтернативой дорогостоящим транскриптомным исследованиям [48]. Исследование генов, отвечающих за синтез и сборку комплексов дыхательной цепи, цикла трикарбоновых кислот, транспорт и депонирование кальция, апоптотические механизмы, позволят производить малоинвазивную (на периферической венозной крови) или неинвазивную (буккальный эпителий, слюна) оценку функции митохондрий на молекулярном уровне. Создание небольших исследовательских панелей на основе анализа данных литературы, посвящённых роли митохондриальной патологии в развитии дисплазии соединительной ткани, в значительной степени поможет в оценке гипотезы митохондриальных нарушений как причины слабости соединительной ткани у больных с диссекцией ВСА/ПА.

Список источников

1. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. Диссекция артерий головного мозга: ишемический инсульт и другие клинические проявления. М., 2013. 208 с.
2. Калашникова Л.А., Древал М.В., Кротенкова М.В. Современные возможности визуализации спонтанной диссекции экстракраниальных отделов внутренних сонных и позвоночных артерий. *Медицинская визуализация*. 2012; (3): 59–69.
3. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Древал М.В. и др. Шейная и головная боль как единственное проявление диссекции внутренней сонной и позвоночной артерий. *Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова*. 2015; (3): 9–16. DOI: 10.17116/jnevro2015115319-16.
4. Débette S. Pathophysiology and risk factors for cervical artery dissection: what have we learned from large hospital-based cohorts? *Curr Opin Neurol*. 2014; (1): 20–28. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000056. PMID: 24300790.
5. Шишкина Л.В., Смирнов А.В., Мякота А.Е. Острая расслаивающая аневризма сосудов головного мозга. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 1986; (3): 54–57.
6. Wolman L. Cerebral dissecting aneurysms. *Brain*. 1959; 82: 276–291.
7. Sharif A.A., Remley K.B., Clark H.B. Middle cerebral artery dissection: a clinicopathologic study. *Neurology*. 1995; 45(10): 1929–1931. DOI: 10.1212/wnl.45.10.1929. PMID: 7477997.
8. Chang V., 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(6): 573–579. DOI: 10.1212/wnl.25.6.573. PMID: 1168877.
9. Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Ануфриев П.Л. 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.
10. Калашникова Л.А., Чайковская Р.П., Добрынина Л.А. и др. Диссекция внутренней сонной артерии как причина тяжелого ишемического инсульта с летальным исходом (клинико-патоморфологическое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 2(Инсульт): 19–25. DOI: 10.17116/jnevro201511512219-25.
11. Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Ануфриев П.Л. и др. Поражение каудальной группы черепных нервов при диссекции (расслоении) внутренней сонной артерии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2008; 2(1): 22–27.

References

1. Kalashnikova L.A., Dobryrina L.A. [Dissection of cerebral arteries: ischemic stroke and other clinical manifestations]. Moscow, 2013. 208 p. (In Russ.)
2. Kalashnikova L.A., Dreval M.V., Krotchenkova M.V. [Modern possibilities of visualization of spontaneous dissection of extracranial sections of the internal carotid and vertebral arteries]. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2012; (3): 59–69. (In Russ.)
3. Kalashnikova L.A., Dobryrina L.A., Dreval M.V. et al. [Neck pain and headache as the only manifestation of cervical artery dissection]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2015; 115(3): 9–16. DOI: 10.17116/jnevro2015115319-16. PMID: 26120975. (In Russ.)
4. Débette S. Pathophysiology and risk factors for cervical artery dissection: what have we learned from large hospital-based cohorts? *Curr Opin Neurol*. 2014; (1): 20–28. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000056. PMID: 24300790.
5. Shishkina L.V., Smirnov A.V., Myakota A.E. [Acute dissecting cerebral vascular aneurysm]. *Voprosy neurokhirurgii im. N.N. Burdenko*. 1986; (3): 54–57. (In Russ.)
6. Wolman L. Cerebral dissecting aneurysms. *Brain*. 1959; 82: 276–291.
7. Sharif A.A., Remley K.B., Clark H.B. Middle cerebral artery dissection: a clinicopathologic study. *Neurology*. 1995; 45(10): 1929–1931. DOI: 10.1212/wnl.45.10.1929. PMID: 7477997.
8. Chang V., 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(6): 573–579. DOI: 10.1212/wnl.25.6.573. PMID: 1168877.
9. Kalashnikova L.A., Gulevskaya T.S., Anufriev P.L., Gnedovskaya E.V., Konovalov R.N., Piradov M.A. [Ischemic stroke in young age due to dissection of intracranial carotid artery and its branches (clinical and morphological study)]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2009; 3(1): 18–24. (In Russ.)
10. Kalashnikova L.A., Chaykovskaya R.P., Dobryrina L.A. et al. [Internal carotid artery dissection as a cause of severe ischemic stroke with lethal outcome]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2015; 115(12 Pt 2): 19–25. DOI: 10.17116/jnevro201511512219-25. PMID: 26978635. (In Russ.)
11. Kalashnikova L.A., Gulevskaya T.S., Anufriev P.L. et al. [Lower cranial nerve palsies in the internal carotid artery dissection]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2008; 2(1): 22–27. (In Russ.)
12. Kalashnikova L.A., Chaykovskaya R.P., Gulevskaya T.S. et al. [Intimal rupture of the displastic middle cerebral artery wall complicated by thrombosis

12. Калашникова Л.А., Чайковская Р.П., Гулевская Т.С. и др. Разрыв интимы при дисплазии стенки средней мозговой артерии, осложнившийся тромбозом и развитием тяжелого ишемического инсульта (клинико-морфологическое наблюдение). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018; 118(3, вып. 2): 9–14. DOI: 10.17116/jnevro2018118329-14. PMID: 29798974.
13. Brandt T., Hausser I., Orberk E. et al. Ultrastructural connective tissue abnormalities in patients with spontaneous cervicocerebral artery dissections. *Ann Neurol*. 1998; 44(2): 281–285. DOI: 10.1002/ana.410440224. PMID: 9708556.
14. Brandt T., Morcher M., Hausser I. Association of cervical artery dissection with connective tissue abnormalities in skin and arteries. *Front Neurol Neurosci*. 2005; 20: 16–29. DOI: 10.1159/000088131. PMID: 17290108.
15. Губанова М.В., Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. и др. Маркеры дисплазии соединительной ткани при диссекции магистральных артерий головы и провоцирующие факторы диссекции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017; 11(4): 19–28. DOI: 10.18454/ACEN.2017.4.2.
16. Giossi A., Ritelli M., Costa P. et al. Connective tissue anomalies in patients with spontaneous cervical artery dissection. *Neurology*. 2014; 83(22): 2032–2037. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001030. PMID: 25355826.
17. Губанова М.В., Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. и др. Биомаркеры дисплазии соединительной ткани у больных с диссекцией внутренних сонных и позвоночных артерий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119(5-2): 395.
18. Grond-Ginsbach C., Thomas-Feles C., Werner I. et al. Mutations in the tropoelastin gene (ELN) were not found in patients with spontaneous cervical artery dissections. *Stroke*. 2000; 31: 1935–1938. DOI: 10.1161/01.str.31.8.1935. PMID: 10926960.
19. Grond-Ginsbach C., Weber R., Haas J. et al. Mutations in the COL5A1 coding sequence are not common in patients with spontaneous cervical artery dissections. *Stroke*. 1999; 30: 1887–1890. DOI: 10.1161/01.STR.30.9.1887. PMID: 10471441.
20. Grond-Ginsbach C., Wigger F., Morcher M. et al. Sequence analysis of the COL5A2 gene in patients with spontaneous cervical artery dissections. *Neurology*. 2002; 58(7): 1103–1105. DOI: 10.1212/WNL.58.7.1103. PMID: 11940702.
21. Martin J.J., Hausser I., Lyrer P. et al. Familial cervical artery dissections: clinical, morphologic, and genetic studies. *Stroke*. 2006; 37(12): 2924–2929. DOI: 10.1161/01.STR.0000248916.52976.49. PMID: 17053184.
22. Kuhlenbäumer G., Müller U.S., Besselmann M. et al. Neither collagen 8A1 nor 8A2 mutations play a major role in cervical artery dissection. A mutation analysis and linkage study. *J Neurol*. 2004; 251(3): 357–359. DOI: 10.1007/s00415-004-0335-1. PMID: 15015022.
23. Debette S., Kamatani Y., Metso T.M. et al. Common variation in PHACTR1 is associated with susceptibility to cervical artery dissection. *Nat Genet*. 2015; 47(1): 78–83. DOI: 10.1038/ng.3154. PMID: 25420145.
24. Gornik H.L., Persu A., Adlam D. et al. First International Consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *Vascular Medicine*. 2019; 24(2): 164–189. DOI: 10.1177/1358863X18821816. PMID: 30648921.
25. Gupta R.M., Hadaya J., Trehan A. et al. A genetic variant associated with five vascular diseases is a distal regulator of endothelin-1 gene expression. *Cell*. 2017; 170(3): 522–533.e15. DOI: 10.1016/j.cell.2017.06.049. PMID: 28753427.
26. Ohama E., Ohara S., Ikuta F. et al. Mitochondrial angiopathy in cerebral blood vessels of mitochondrial encephalomyopathy. *Acta Neuropathol*. 1987; 74(3): 226–233. DOI: 10.1007/BF00688185. PMID: 3673514.
27. Betts J., Lightowers R.N., Turnbull D.M. Neuropathological aspects of mitochondrial DNA disease. *Neurochem Res*. 2004; 29: 505–511. DOI: 10.1023/B:NERE.0000014821.07269.8d. PMID: 15038598.
28. Добрынина Л.А., Калашникова Л.А. Инсультподобные нарушения и ишемические инсульты при митохондриальных заболеваниях. *Клиническая медицина*. 2010; (6): 7–14.
29. Калашникова Л.А., Сахарова А.В., Добрынина Л.А. и др. Митохондриальная артериопатия — причина спонтанной диссекции церебральных артерий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010; (4, Приложение «Инсульды»): 3–11.
30. Filosto M., Tomelleri G., Tonin P. et al. Neuropathology of mitochondrial diseases. *Biosci Rep*. 2007; 27(1–3):23–30. DOI: 10.1007/s10540-007-9034-3. PMID: 17541738.
31. Muscle biopsy. A practical approach. Eds. by V. Dubowitz, C. Sewry, A. Oldfors. Elsevier, 2007: 480–492.
32. Sarnat H.B., Marin-Garcia J. Pathology of mitochondrial encephalomyopathies. *Can J Neurol Sci* 2005; 32(2):152–166. DOI: 10.1017/s0317167100003929. PMID: 16018150.
33. Zeviani M., Di Donato S. Mitochondrial disorders. *Brain*. 2004, 127(10): 2153–2172. DOI: 10.1093/brain/awh259. PMID: 15358637.
34. Сахарова А.В., Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. и др. Ультраструктурные изменения артерий кожи у больных со спонтанной диссекцией церебральных артерий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011; (7): 54–60.
35. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Сахарова А.В. и др. Мутация A3243G в митохондриальной ДНК при диссекции магистральных артерий головы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012; 112(1): 84–89.
36. Сахарова А.В., Калашникова Л.А., Чайковская Р.П., Добрынина Л.А. Морфологические и ультраструктурные признаки митохондриальной цитопатии в скелетных мышцах и микрососудах мышц и кожи при дис-
- and fatal ischemic stroke]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2018; 118 (3, Vyp. 2): 9–14. DOI: 10.17116/jnevro2018118329-14. PMID: 29798974. (In Russ.)
13. Brandt T., Hausser I., Orberk E. et al. Ultrastructural connective tissue abnormalities in patients with spontaneous cervicocerebral artery dissections. *Ann Neurol*. 1998; 44(2): 281–285. DOI: 10.1002/ana.410440224. PMID: 9708556.
14. Brandt T., Morcher M., Hausser I. Association of cervical artery dissection with connective tissue abnormalities in skin and arteries. *Front Neurol Neurosci*. 2005; 20: 16–29. DOI: 10.1159/000088131. PMID: 17290108.
15. Gubanov M.V., Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A. [Markers of connective tissue dysplasia in cervical artery dissection and its predisposing factors]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2017; 11(4): 19–28. DOI: 10.18454/ACEN.2017.4.2. (In Russ.)
16. Giossi A., Ritelli M., Costa P. et al. Connective tissue anomalies in patients with spontaneous cervical artery dissection. *Neurology*. 2014; 83(22): 2032–2037. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001030. PMID: 25355826.
17. Gubanov M.V., Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A. et al. [Biomarkers of connective tissue dysplasia in patients with dissection of the internal carotid and vertebral arteries]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2019; 119(5-2): 395. (In Russ.)
18. Grond-Ginsbach C., Thomas-Feles C., Werner I. et al. Mutations in the tropoelastin gene (ELN) were not found in patients with spontaneous cervical artery dissections. *Stroke*. 2000; 31: 1935–1938. DOI: 10.1161/01.str.31.8.1935. PMID: 10926960.
19. Grond-Ginsbach C., Weber R., Haas J. et al. Mutations in the COL5A1 coding sequence are not common in patients with spontaneous cervical artery dissections. *Stroke*. 1999; 30: 1887–1890. DOI: 10.1161/01.STR.30.9.1887. PMID: 10471441.
20. Grond-Ginsbach C., Wigger F., Morcher M. et al. Sequence analysis of the COL5A2 gene in patients with spontaneous cervical artery dissections. *Neurology*. 2002; 58(7): 1103–1105. DOI: 10.1212/WNL.58.7.1103. PMID: 11940702.
21. Martin J.J., Hausser I., Lyrer P. et al. Familial cervical artery dissections: clinical, morphologic, and genetic studies. *Stroke*. 2006; 37(12): 2924–2929. DOI: 10.1161/01.STR.0000248916.52976.49. PMID: 17053184.
22. Kuhlenbäumer G., Müller U.S., Besselmann M. et al. Neither collagen 8A1 nor 8A2 mutations play a major role in cervical artery dissection. A mutation analysis and linkage study. *J Neurol*. 2004; 251(3): 357–359. DOI: 10.1007/s00415-004-0335-1. PMID: 15015022.
23. Debette S., Kamatani Y., Metso T.M. et al. Common variation in PHACTR1 is associated with susceptibility to cervical artery dissection. *Nat Genet*. 2015; 47(1): 78–83. DOI: 10.1038/ng.3154. PMID: 25420145.
24. Gornik H.L., Persu A., Adlam D. et al. First International Consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *Vascular Medicine*. 2019; 24(2): 164–189. DOI: 10.1177/1358863X18821816. PMID: 30648921.
25. Gupta R.M., Hadaya J., Trehan A. et al. A genetic variant associated with five vascular diseases is a distal regulator of endothelin-1 gene expression. *Cell*. 2017; 170(3): 522–533.e15. DOI: 10.1016/j.cell.2017.06.049. PMID: 28753427.
26. Ohama E., Ohara S., Ikuta F. et al. Mitochondrial angiopathy in cerebral blood vessels of mitochondrial encephalomyopathy. *Acta Neuropathol*. 1987; 74(3): 226–233. DOI: 10.1007/BF00688185. PMID: 3673514.
27. Betts J., Lightowers R.N., Turnbull D.M. Neuropathological aspects of mitochondrial DNA disease. *Neurochem Res*. 2004; 29: 505–511. DOI: 10.1023/B:NERE.0000014821.07269.8d. PMID: 15038598.
28. Dobrynina L.A., Kalashnikova L.A. [Stroke-like disorders and ischemic strokes in mitochondrial diseases]. *Klinicheskaya meditsina*. 2010; (6): 7–14. (In Russ.)
29. Kalashnikova L.A., Sakharova A.V., Dobrynina L.A. et al. [Mitochondrial arteriopathy is the cause of spontaneous dissection of cerebral arteries]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2010; (4, Suppl. Stroke): 3–11. (In Russ.)
30. Filosto M., Tomelleri G., Tonin P. et al. Neuropathology of mitochondrial diseases. *Biosci Rep*. 2007; 27(1–3):23–30. DOI: 10.1007/s10540-007-9034-3. PMID: 17541738.
31. Muscle biopsy. A practical approach. Eds. by V. Dubowitz, C. Sewry, A. Oldfors. Elsevier, 2007: 480–492.
32. Sarnat H.B., Marin-Garcia J. Pathology of mitochondrial encephalomyopathies. *Can J Neurol Sci* 2005; 32(2):152–166. DOI: 10.1017/s0317167100003929. PMID: 16018150.
33. Zeviani M., Di Donato S. Mitochondrial disorders. *Brain*. 2004, 127(10): 2153–2172. DOI: 10.1093/brain/awh259. PMID: 15358637.
34. Sakharova A.V., Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A. et al. [Ultrastructural changes in skin arteries in patients with spontaneous dissection of cerebral arteries]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2011; (7): 54–60. (In Russ.)
35. Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A., Sakharova A.V. et al. [The A3243G mitochondrial DNA mutation in cerebral artery dissections]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2012; 112(1): 84–89. PMID: 22678682. (In Russ.)
36. Sakharova A.V., Kalashnikova L.A., Chaikovskaya R.P., Dobrynina L.A. [Morphological and ultrastructural signs of mitochondrial cytopathy in skeletal muscles and microvessels of muscles and skin during dissection of cerebral arteries associated with the A3243G mutation in mitochondrial DNA]. *Arkhiv patologii*. 2012; 74(2): 51–56. (In Russ.)

секции церебральных артерий, ассоциированной с мутацией A3243G в митохондриальной ДНК. *Архив патологии.* 2012; 74(2): 51–56.

37. Tay S.H., Nordli D.R. Jr, Bonilla E. et al. Aortic rupture in mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Arch Neurol.* 2006; 63(2): 281–283. DOI: 10.1001/archneur.63.2.281. PMID: 16476819.

38. Ryther R.C.C., Cho-Park Y.A. Lee J.W. Carotid dissection in mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes. *J Neurol.* 2011; 258: 912–914. DOI: 10.1007/s00415-010-5818-7. PMID: 21076841.

39. Mancuso M., Montano V., Orsucci D. et al. Mitochondrial m.3243ANG mutation and carotid artery dissection. *Mol Genet Metab Rep.* 2016; 9: 12–14. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2016.08.010. PMID: 27656415.

40. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Древал М.В. и др. Внутримозговые кровоизлияния в позднем периоде диссекции внутренней сонной артерии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019; 119 (8, вып 2): 28–34. DOI: 10.17116/jnevro201911908228. PMID: 31825359.

41. Noguchi A., Shoji Y., Matsumori M. et al. Stroke-like episode involving a cerebral artery in a patient with MELAS. *Pediatr Neurol.* 2005; 33(1): 70–71. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2005.01.013. PMID: 15993323.

42. Yoshida T., Ouchi A., Miura D. et al. MELAS and reversible vasoconstriction of the major cerebral arteries. *Intern Med.* 2013; 52(12): 1389–1392. DOI: 10.2169/internalmedicine.52.0188. PMID: 23774553.

43. Iizuka T., Goto Y., Miyakawa S. et al. Progressive carotid artery stenosis with a novel tRNA phenylalanine mitochondrial DNA mutation. *J Neurol Sci.* 2009; 278(1–2): 35–40. DOI: 10.1016/j.jns.2008.11.016. PMID: 19091329.

44. Xing G., Chuan-Qiang P.U., Wei-Ping W.U. Radiological features of cerebral artery in patients with mitochondrial encephalomyopathy. *J Brain Nervous Dis* 2008; 12: 123–125. DOI: 10.1007/s00062-018-0662-8. PMID: 29464268.

45. Longo N., Schrijver I., Vogel H. et al. Progressive cerebral vascular degeneration with mitochondrial encephalopathy. *Am J Med Genet A.* 2008. 146A(3): 361–367. DOI: 10.1002/ajmg.a.31841. PMID: 18203188.

46. Baleva L.S., Sukhorukov V.S., Marshall T. et al. Higher risk for carcinogenesis for residents populating the isotope-contaminated territories as assessed by NanoString Gene Expression Profiling. *J Transl Sci.* 2017; 3(3): 1–6. DOI: 10.15761/JTS.1000183.

47. Eastel J.M., Lam K.W., Lee N.L. et al. Application of NanoString technologies in companion diagnostic development. *Expert Rev Mol Diagn.* 2019; 19(7): 591–598. DOI: 10.1080/14737159.2019.1623672. PMID: 31164012.

48. Koch C.M., Chiu S.F., Akbarpour M. et al. A beginner's guide to analysis of RNA sequencing data. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2018; 59(2): 145–157. DOI: 10.1165/rcmb.2017-0430TR. PMID: 29624415.

37. Tay S.H., Nordli D.R. Jr, Bonilla E. et al. Aortic rupture in mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Arch Neurol.* 2006; 63(2): 281–283. DOI: 10.1001/archneur.63.2.281. PMID: 16476819.

38. Ryther R.C.C., Cho-Park Y.A. Lee J.W. Carotid dissection in mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes. *J Neurol.* 2011; 258: 912–914. DOI: 10.1007/s00415-010-5818-7. PMID: 21076841.

39. Mancuso M., Montano V., Orsucci D. et al. Mitochondrial m.3243ANG mutation and carotid artery dissection. *Mol Genet Metab Rep.* 2016; 9: 12–14. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2016.08.010. PMID: 27656415.

40. Kalashnikova L.A., Dobrynya L.A., Dreval M.V. et al. [Intracerebral hemorrhage in the late period of internal carotid artery dissection]. *h Nevrol Psikiatr Im S S Korsakova.* 2019; 119 (8, Vyp. 2): 28–34. DOI: 10.17116/jnevro201911908228. PMID: 31825359. (In Russ.)

41. Noguchi A., Shoji Y., Matsumori M. et al. Stroke-like episode involving a cerebral artery in a patient with MELAS. *Pediatr Neurol.* 2005; 33(1): 70–71. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2005.01.013. PMID: 15993323.

42. Yoshida T., Ouchi A., Miura D. et al. MELAS and reversible vasoconstriction of the major cerebral arteries. *Intern Med.* 2013; 52(12): 1389–1392. DOI: 10.2169/internalmedicine.52.0188. PMID: 23774553.

43. Iizuka T., Goto Y., Miyakawa S. et al. Progressive carotid artery stenosis with a novel tRNA phenylalanine mitochondrial DNA mutation. *J Neurol Sci.* 2009; 278(1–2): 35–40. DOI: 10.1016/j.jns.2008.11.016. PMID: 19091329.

44. Xing G., Chuan-Qiang P.U., Wei-Ping W.U. Radiological features of cerebral artery in patients with mitochondrial encephalomyopathy. *J Brain Nervous Dis* 2008; 12: 123–125. DOI: 10.1007/s00062-018-0662-8. PMID: 29464268.

45. Longo N., Schrijver I., Vogel H. et al. Progressive cerebral vascular degeneration with mitochondrial encephalopathy. *Am J Med Genet A.* 2008. 146A(3): 361–367. DOI: 10.1002/ajmg.a.31841. PMID: 18203188.

46. Baleva L.S., Sukhorukov V.S., Marshall T. et al. Higher risk for carcinogenesis for residents populating the isotope-contaminated territories as assessed by NanoString Gene Expression Profiling. *J Transl Sci.* 2017; 3(3): 1–6. DOI: 10.15761/JTS.1000183.

47. Eastel J.M., Lam K.W., Lee N.L. et al. Application of NanoString technologies in companion diagnostic development. *Expert Rev Mol Diagn.* 2019; 19(7): 591–598. DOI: 10.1080/14737159.2019.1623672. PMID: 31164012.

48. Koch C.M., Chiu S.F., Akbarpour M. et al. A beginner's guide to analysis of RNA sequencing data. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2018; 59(2): 145–157. DOI: 10.1165/rcmb.2017-0430TR. PMID: 29624415.

Информация об авторах

Калашникова Людмила Андреевна — д.м.н., проф., г.н.с. 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1142-0548>

Сахарова Алла Викторовна — к.м.н., н.с. лаб. патологической анатомии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7159-1416>

Чайковская Роксана Петровна — врач-патологоанатом лаб. патологической анатомии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8561-8381>

Добрынина Лариса Анатольевна — д.м.н., рук. 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9929-2725>

Гулевская Татьяна Сергеевна — д.м.н., проф., г.н.с. лаб. нейроморфологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2970-8136>

Губанова Мария Владимировна — к.м.н., врач-невролог 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9893-712X>

Воронкова Анастасия Сергеевна — к.б.н., н.с. лаб. нейроморфологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5788-5178>

Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., рук. лаб. нейроморфологии, г.н.с. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0552-6939>

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

Lyudmila A. Kalashnikova — D. Sci. (Med.), Prof., principal researcher, 3rd Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1142-0548>

Alla V. Sakharova — Cand. Sci. (Med.), researcher, Laboratory of neuromorphology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7159-1416>

Roksana P. Chaikovskaya — pathologist, Laboratory of neuromorphology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8561-8381>

Larisa A. Dobrynya — D. Sci. (Med.), Head, 3rd Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9929-2725>

Tatyana S. Gulevskaya — D. Sci. (Med.), Prof., principal researcher, Laboratory of Neuromorphology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2970-8136>

Mariia V. Gubanova — Cand. Sci. (Med.), neurologist, 3rd Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9893-712X>

Anastasiya S. Voronkova — Cand. Sci. (Biol.), researcher, Laboratory of neuromorphology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5788-5178>

Vladimir S. Sukhorukov — D. Sci. (Med.), Head, Laboratory of neuromorphology, principal researcher, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0552-6939>

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.