

# Гетерогенность митохондриальных заболеваний, обусловленных дефектами комплекса I дыхательной цепи

Е.А. Николаева

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва

## Heterogeneity of mitochondrial diseases caused by defects in mitochondrial respiratory chain complex I

Е.А. Nikolaeva

Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Частой причиной митохондриальных заболеваний являются наследственные дефекты комплекса I дыхательной цепи, которые составляют около 30% случаев митохондриальной патологии у детей. Комплекс I представляет собой наиболее крупный и сложный энзимный комплекс дыхательной цепи электронов. Его функционирование находится под контролем и ядерного и митохондриального генома и, по-видимому, определяется не менее чем 300 генами. Комплекс I состоит из 45 субъединиц: 7 из них кодируются митохондриально, остальные — ядерной ДНК. Кроме того, существуют дополнительные факторы, локализованные вне комплекса I, но определяющие его стабильность и активность. Представлен анализ клинических форм заболеваний, обусловленных недостаточностью комплекса I, самой частой из них является синдром Ли. Заболевания, как правило, отличаются ранним дебютом, тяжелым поражением нервной, мышечной, сердечно-сосудистой систем. При отсутствии эффективного лечения особую важность имеет идентификация генной мутации для подтверждения диагноза, а также дородовой диагностики.

**Ключевые слова:** дети, синдром Ли (Leigh), лактат-ацидоз, кардиомиопатия, лейкоэнцефалопатия, энцефаломиопатия, комплекс I дыхательной цепи, гены *NDUFS1*, *NDUFS2*, *NDUFV1*, *NDUFB9*, *NUBPL*, *ACAD9*, диагностика, экзомное секвенирование, лечение.

The common cause of mitochondrial diseases is hereditary defects in mitochondrial respiratory chain complex I, which account for about 30% of the cases of mitochondrial diseases in children. Complex I is the largest and most complicated enzyme complex of the respiratory electron chain. The function of Complex I is controlled by both nuclear and mitochondrial genomes and it seems to be determined by at least 300 genes. Complex I is comprised of 45 subunits: 7 of them are encoded by mitochondrial DNA, the others are by nuclear DNA. Besides, there are additional factors that are located outside Complex I, but determine its stability and activity. The paper analyzes the clinical forms of Complex I deficiency-induced diseases; the most common of them is Leigh syndrome. The diseases are generally characterized by an early onset, severe involvement of the nervous, muscular, and cardiovascular systems. If the treatment is ineffective, it is particularly important to identify a gene mutation to verify the diagnosis, as well as antenatal diagnosis.

**Key words:** children, Leigh's syndrome, lactic acidosis, cardiomyopathy, leukoencephalopathy, encephalomyopathy, respiratory chain complex I, *NDUFS1*, *NDUFS2*, *NDUFV1*, *NDUFB9*, *NUBPL*, and *ACAD9* genes, diagnosis, exome sequencing, treatment.

Исследования последних лет показали, что митохондриальные заболевания вносят существенный вклад в детскую заболеваемость, смертность и инвалидность. Распространенность митохондриальных болезней оценивается как 1:10 000 населения [1], частота среди новорожденных — 1:7000 [2]. Клинические проявления заболеваний характеризуются большим разнообразием. Хотя для совершенствования диагностики предложено использовать диагностические критерии [3, 4], в настоящее время многие авторы высказывают мнение, что при митохондриальных заболеваниях ключевое значение для установления диагноза и генетического консультирования имеет определение генной мутации, лежащей в основе патологии.

Широкое внедрение молекулярно-генетических исследований показало, что состояния, обусловленные мутациями митохондриальной ДНК, составляют меньшую часть митохондриальных заболеваний, а большая часть — связана с дефектами генов ядерной ДНК. Предполагается, что у взрослых они ответственны за 1/2 случаев митохондриальных болезней, у детей — до 75–80% [5–8]. Показано, что при митохондриальных заболеваниях часто страдает комплекс I дыхательной цепи, дефекты которого обуславливают около 30% случаев митохондриальной патологии у детей [9–13]. Однако выявление указанных заболеваний остается поздним, сохраняется актуальность изучения данных форм патологии, поиск путей их диагностики и терапии.

© Е.А. Николаева, 2015

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2015; 3:21–25

Адрес для корреспонденции: Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., гл.н.с. отделения психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики НИКИ педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова 125412 Москва, ул.Талдомская, д. 2

### Строение комплекса I дыхательной цепи

Комплекс I митохондриальной дыхательной цепи никотинамидадениндинуклеотид (NADH) убихинон-оксидоредуктаза (EC 1.6.5.3) представляет собой наиболее крупный и сложный энзимный комплекс дыхатель-

ной цепи электронов. В составе комплекса обнаружено несколько редокс-компонентов, участвующих в переносе электронов от NADH на убихинон: а именно флавинмононуклеотид (первичный акцептор электронов), несколько железосерных кластеров и прочно связанный убихинон [14–16].

По данным электронной микроскопии комплекс I имеет L-образную форму и построен из двух крупных доменов, расположенных перпендикулярно друг другу и состоящих из многих полипептидов. Гидрофобное плечо погружено в липидный бислой внутренней митохондриальной мембраны, другое плечо выступает в митохондриальный матрикс.

Комплекс I окисляет NADH, отбирая у него два электрона и перенося их на растворимый в липидах убихинон, который внутри мембраны диффундирует к комплексу III. Вместе с этим комплекс I перекачивает 2 протона и 2 электрона из матрикса в межмембранное пространство митохондрии. Таким образом, осуществляется постоянная регенерация окисленной формы NAD<sup>+</sup>, которая необходима для протекания окислительного распада органических веществ. Убихинон, будучи гидрофобным, тесно связан с гидрофобным мембранным доменом комплекса, на котором, по-видимому, существует несколько хинон-связывающих центров. В структуре комплекса выделяют 3 активных модуля: N-модуль, осуществляющий окисление NADH; Q-модуль, отвечающий за восстановление убихинона; P-модуль, обеспечивающий транспорт протонов [14, 16].

### Генетическое кодирование комплекса I дыхательной цепи

Функционирование комплекса находится под контролем и ядерного, и митохондриального генома и, по-видимому, определяется не менее чем 300 генами [13, 17]. Комплекс I состоит из 45 субъединиц: 7 из них кодируются митохондриально, они локализованы на гидрофобном плече комплекса, погруженном во внутреннюю митохондриальную мембрану (табл. 1). Остальные 38 субъединиц кодируются в ядре, синтезируются в цитоплазме и транспортируются во внутреннюю мембрану митохондрий, часть из них под-

Таблица 1. Гены митохондриальной ДНК, кодирующие комплекс I дыхательной цепи

Символ гена	Позиция нуклеотидов митохондриальной ДНК
<i>MTND1</i>	3307–4262
<i>MTND2</i>	4470–5511
<i>MTND3</i>	10 059–10 404
<i>MTND4L</i>	10 470–10 766
<i>MTND4</i>	10 760–12 137
<i>MTND5</i>	12 337–14 148
<i>MTND6</i>	14 149–14 673

вергается посттрансляционной модификации [15, 18]. Среди 38 кодируемых ядром субъединиц выделяют 7 центральных (core) субъединиц (*NDUFS1*, *NDUFS2*, *NDUFS3*, *NDUFS7*, *NDUFS8*, *NDUFV1*, *NDUFV2*) и дополнительные (supernumerary, accessory) субъединицы (см. табл. 1). Центральные субъединицы локализованы

Таблица 2. Гены ядерной ДНК, кодирующие комплекс I дыхательной цепи

Символ гена	Локализация
Гены ядерной ДНК, кодирующие отдельные субъединицы комплекса I	
<i>NDUFA1</i>	Xq24
<i>NDUFA2</i>	5q31.3
<i>NDUFA9</i>	12p13.32
<i>NDUFA10</i>	2q37.3
<i>NDUFA11</i>	19p13.3
<i>NDUFA12</i>	12q22
<i>NDUFB3</i>	2q33.1
<i>NDUFB6</i>	?
<i>NDUFB9</i>	8q24.13
* <i>NDUFS1</i>	2q33.3
* <i>NDUFS2</i>	1q23.3
<i>NDUFS3</i>	11p11.2
* <i>NDUFS4</i>	5q11.2
<i>NDUFS5</i>	1p34.3
<i>NDUFS6</i>	5p15.33
<i>NDUFS7</i>	19p13.3
<i>NDUFS8</i>	11q13.2
* <i>NDUFv1</i>	11q13.2
<i>NDUFv2</i>	18p11.22
<i>NDUFv3</i>	21q22.3
Гены ядерной ДНК, кодирующие факторы сборки и функционирования комплекса I (assembly)	
* <i>NUBPL</i>	14q12
<i>FOXRED1</i>	11q24.2
<i>NDUFAF1</i>	15q15.1
* <i>NDUFAF2</i>	5q12.1
<i>NDUFAF3</i>	3p21.31
* <i>C6ORF66 (NDUFAF4)</i>	6q16.1
* <i>C20ORF7 (NDUFAF5)</i>	20p12.1
<i>C8ORF38 (NDUFAF6)</i>	8q22.1
* <i>ACAD9</i>	3q21.3
<i>TMEM126B</i>	11q14.1

Примечание. Гены центральных (core) субъединиц выделены шрифтом;

\* – имеются сообщения более чем о 10 пациентах.

на плече, выступающем в матрикс, и, по-видимому, обладают каталитической активностью, непосредственно обеспечивая биоэнергетическую функцию комплекса. Функция остальных субъединиц не уточнена. Предполагается, что они играют роль в стабилизации комплекса, регуляции его активности, предупреждении генерации реактивных форм кислорода [19]. Отдельно выделяют факторы, локализованные вне комплекса I, но также определяющие его стабильность и активность, — так называемые факторы assembly (см. табл. 1). Существование подобных факторов впервые было установлено в 2002 г, а в 2005 г. представлено клиническое наблюдение за ребенком, заболевание которого было обусловлено дефектом фактора assembly. В настоящее время известно о 10 таких факторах [20–23].

По данным S. Calvo (2010) [17], 15–20% случаев дефицита комплекса I обусловлено мутациями митохондриальной ДНК. Примерно такое же количество (около 15%) связано с мутациями ядерно-контролируемых субъединиц. То есть суммарно мутации 7 митохондриальных и 38 ядерных генов лежат в основе около 1/3 случаев дефицита комплекса I. Таким образом, приблизительно у 60% пациентов этой категории генетический дефект остается нераспознанным, у части из них в последние годы выявляют мутации генов факторов assembly [17, 24, 25].

К 2004 г. были доказаны случаи митохондриальных болезней, обусловленные дефектами всех 7 митохондриальных генов и 8 генов ядерной ДНК, кодирующих комплекс I [26]. К 2010 г. были установлены случаи заболеваний, вызванные мутациями 25 генов ядерной ДНК, в том числе 6 генов факторов assembly [17, 27, 28]. К 2015 г. появились сообщения о клинических наблюдениях дефектов еще 2 генов ядерной ДНК. Выделено более 100 генов-кандидатов, дефекты которых могут вызывать нарушение функционирования комплекса I.

Недостаточность комплекса ведет к нарушению трансформации NADH в NAD<sup>+</sup>, редукции транспорта электронов, повышенному образованию реактивных форм кислорода, снижению продукции АТФ и накоплению лактата. Это приводит к тому, что в первую очередь страдают особенно энергозависимые органы и ткани — нервная, мышечная, сердечно-сосудистая системы, печень, почки.

### Характеристика заболеваний, обусловленных дефицитом комплекса I дыхательной цепи

Среди заболеваний (клинических фенотипов), обусловленных дефектами митохондриальных генов, которые кодируют субъединицы комплекса I, преобладают состояния с относительно поздним дебютом, меньшая часть представлена рано манифестирующими формами. Наиболее часто указанные дефекты клинически проявляются нейропатией Лебера, болезнью Паркинсона, синдромами Ли и MELAS. Реже у паци-

ентов диагностируют митохондриальную миопатию, птоз с офтальмоплегией, билатеральный стриатальный некроз, миоклонус-эпилепсию, гипертрофическую кардиомиопатию, снижение интеллекта, болезнь Альцгеймера [26, 29]. Заболевания, обусловленные точковыми мутациями митохондриальных генов субъединиц комплекса I, наследуются по материнской линии с высоким риском — цитоплазматическое, или митохондриальное наследование.

Мутации генов ядерной ДНК, контролирующих функционирование комплекса I, ведут, как правило, к рано манифестирующим и тяжелым клиническим проявлениям. Заболевания характеризуются ауто-сомно-рецессивным наследованием с высоким (25%) риском для sibсов пробанда. Исключение составляют формы патологии, связанные с дефектами гена *NDUFA1*, которые отличаются сцепленным с хромосомой X наследованием с минимальной симптоматикой у девочек.

У большей части пациентов диагностируют синдром Ли (у 40%) или инфантильный лактат-ацидоз, которые обычно сочетаются с гипертрофической кардиомиопатией [25, 28]. Кроме того, у ряда больных заболевание проявляется лейкоэнцефалопатией или энцефаломиопатией. Тяжесть состояния варьирует от фатального неонатального лактат-ацидоза до поздно манифестирующей энцефаломиопатии, имеющей стабильное течение и минимальные проявления [9, 11, 19, 30]. Четких генофенотипических корреляций не получено: больные с мутациями в одном и том же гене могут демонстрировать разные клинические фенотипы. Например, у детей с дефектами гена *NDUFS8* описан синдром Ли с гипертрофической кардиомиопатией, дебютировавший с первых месяцев жизни, и синдром Ли с поздней (с 7 лет) манифестацией и без поражения сердца [31].

Проведенный S. Koene и соавт. (2012) [28] анализ 130 случаев с изолированным дефицитом комплекса I, обусловленным мутациями ядерной ДНК, показал, что медиана возраста манифестации составляет 4 мес. У большинства (59%) детей заболевание манифестировало в младенчестве, у 26% — в неонатальном периоде. Сходные данные получили H. Swalwell и соавт. (2011) [27] при анализе результатов обследования 109 больных детей с изолированным дефицитом комплекса I: дефекты митохондриальных генов были установлены у 29% из них, мутации генов ядерной ДНК — у 38%. В обеих подгруппах наиболее часто встречавшимся клиническим фенотипом был синдром Ли. Медиана возраста начала болезни у пациентов с дефектами ядерной ДНК была 3 мес, а у больных с мутациями митохондриальных генов — 12 мес.

Как показывает анализ сведений литературы, при дефиците комплекса I наиболее часто выявляют дефекты следующих генов ядерной ДНК: *NDUFS1*, *NDUFS4*, *NDUFv1*, *NUBPL*, *NDUFAF2*, *NDUFAF4*, *NDUFAF5*, *ACAD9*. Согласно наблюдениям S. Koene

и соавт (2012) [28], S. Rahman и D. Thorburn (2013) [28], мутации ядерных генов структурных субъединиц комплекса I встречаются в 2 раза чаще, чем мутации генов факторов assembly. В подгруппе с дефектами структурных субъединиц обнаружено небольшое превалирование мальчиков — 1,7:1. Не установлено различий по возрасту манифестации болезни. В то же время при мутациях генов структурных субъединиц отмечено значительно более раннее наступление летального исхода, что, по-видимому, отражает более тяжелое течение болезни [25].

При подавляющем большинстве форм, к сожалению, не обнаружены патогномичные клинические признаки, позволяющие заподозрить наличие у пациента определенного генного дефекта. Исключением служат мутации гена *NUBPL*, которые проявляются лейкоэнцефалопатией с поражением коры мозжечка, белого вещества мозга, ствола мозга и мозолистого тела. Причем нейрорадиологические данные по мере течения заболевания претерпевают некоторую динамику: улучшается состояние белого вещества мозга и мозолистого тела, нарастают изменения в мозжечке и стволе мозга [17, 32].

#### Лечение заболеваний, обусловленных дефицитом комплекса I дыхательной цепи

Эффективное лечение подавляющего большинства форм рассматриваемых заболеваний не разработано [33]. Назначением комплекса терапии, включающей витамины и кофакторы, в частности убихинон и L-карнитин, обычно удается добиться временного улучшения состояния пациентов. В то же время получены данные о благоприятном действии высоких доз рибофлавина (300 мг/сут) на процессы окислительного фосфорилирования и клинические проявления у больных с дефектом гена *ACAD9* [34]. Высказано предположение, что применение рибофлавина может быть эффектив-

ным при мутациях других генов комплекса I, например, при мутациях *NDUFV1* гена [13, 25].

#### Заключение

Заболевания, обусловленные дефектами комплекса I дыхательной цепи, составляют значительную долю митохондриальной патологии детского возраста. В большинстве случаев эти формы энцефаломиопатий сопровождаются тяжелым поражением нервной, мышечной, сердечно-сосудистой систем, обуславливая ранний неблагоприятный исход.

Отсутствие эффективного лечения при большинстве форм митохондриальных болезней выводит на первый план вопросы медико-генетического консультирования и пренатального выявления заболеваний с целью предупреждения распространения патологии в семье. Дородовая диагностика при митохондриально наследуемых состояниях представляет пока не решенную проблему. В то время как пренатальное установление диагноза в семьях высокого риска по менделирующим заболеваниям — надежный способ обеспечить рождение здорового ребенка. Диагностические трудности, связанные с генетической гетерогенностью заболеваний, препятствуют эффективному медико-генетическому консультированию. Точная идентификация генной мутации не только необходима для окончательного подтверждения диагноза, но и является непременным условием успешной дородовой диагностики в семье. За редкими исключениями на основании клинических данных невозможно прогнозировать наличие того или иного генного дефекта и направить больного ребенка на определенное молекулярно-генетическое исследование. В связи с этим особую важность приобретают современные методы секвенирования ядерной ДНК, позволяющие провести анализ большого числа генов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Schaefer A.M., McFarland R., Blakely E.L. et al. Prevalence of mitochondrial DNA disease in adults. *Ann Neurol* 2008; 63: 35–39.
2. Skladal D., Halliday J., Thorburn D.R. Minimum birth prevalence of mitochondrial respiratory chain disorders in children. *Brain* 2003; 126: Pt 8: 1905–1912.
3. Bernier F.P., Boneh A., Dennett X. et al. Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children. *Neurology* 2002; 59: 1406–1411.
4. Wolf N.I., Smeitink A.M. Mitochondrial disorders: a proposal for consensus diagnostic criteria in infants and children. *Neurology* 2002; 59: 1402–1405.
5. Zeviani M., Carelli V. Mitochondrial disorders. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 585–594.
6. Finsterer J. Overview on visceral manifestations of mitochondrial disorders. *Neth J Med* 2006; 64: 3: 61–71.
7. Haas R.H., Parikh S., Falk M.J. et al. The in-depth evaluation of suspected mitochondrial disease. *Mol Genet Metab* 2008; 94: 1: 16–37.
8. Shchelochkov O.A., Li F.Y., Wang J. et al. Milder clinical course of type IV 3-methylglutaconic aciduria due to a novel mutation in *TMEM70*. *Mol Genet Metab* 2010; 101: 2–3: 282–285.
9. Loeffen J.L., Smeitink J.A., Tribels J.M. et al. Isolated complex I deficiency in children: clinical, biochemical and genetic aspects. *Hum Mutat* 2000; 15: 123–134.
10. Büntz P., Chretien D., Kadhom N. et al. Large-scale deletion and point mutations of the nuclear *NDUFV1* and *NDUFS1* genes in mitochondrial complex I deficiency. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 6: 1344–1352.
11. Distelmaier F., Koopman W.J., van der Heuvel L.P. et al. Mitochondrial complex I deficiency: from organell dysfunction to clinical disease. *Brain* 2009; 132: 833–842.
12. Goldstein A.C., Bhatia P., Vento J.M. Mitochondrial Disease in Childhood: Nuclear Encoded. *Neurotherapeutics* 2013; 10: 2: 212–226.
13. Rahman S., Thorburn D.R. 189th ENMC International workshop Complex I deficiency: Diagnosis and treatment. 20–22

- April 2012, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders* 2013; 23: 6: 506–515.
14. Гривенникова В.Г., Виноградов А.Д. Митохондриальный комплекс I. Успехи биологической химии 2003; 43: 19–58. (Grivennikova V.G., Vinogradov A.D. Mitochondrial complex I. *Uspekhi biologicheskoy khimii* 2003; 43: 19–58.)
  15. Carroll J., Fearnley I.M., Skehel J.M. et al. Bovine complex I is a complex of 45 different subunits. *J Biol Chem* 2006; 281: 32724–32727.
  16. Angerer H., Zwicker K., Wumaier Z. et al. A scaffold of accessory subunits links the peripheral arm and the distal proton-pumping module of mitochondrial complex I. *Biochem J* 2011; 437: 279–288.
  17. Calvo S.E., Tucker E.J., Compton A.G. et al. High-throughput, pooled sequencing identifies mutations in NUBPL and FOXRED1 in human complex I deficiency. *Nat Genet* 2010; 42: 10: 851–858.
  18. Pagniez-Mammeri H., Loublier S., Legrand A. et al. Mitochondrial complex I deficiency of nuclear origin I. Structural genes. *Mol Genet Metab* 2012; 105: 2: 163–172.
  19. Lazaroua M., Thorburn D.R., Ryana M.T., McKenzie M. Assembly of mitochondrial complex I and defects in disease. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1793: 1: 78–88.
  20. Janssen R., Smeitink J., Smeets R., van Den Heuvel L. CIA30 complex I assembly factor: a candidate for human complex I deficiency? *Hum Genet* 2002; 110: 264–270.
  21. Ogilvie I., Kennaway N.G., Shoubridge E.A. A molecular chaperone for mitochondrial complex I assembly is mutated in a progressive encephalopathy. *J Clin Invest* 2005; 115: 2784–2792.
  22. Vogel R.O., Smeitink J.A., Nijtmans L.G. Human mitochondrial complex I assembly: a dynamic and versatile process. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1767: 1215–1227.
  23. Pagniez-Mammeri H., Rak M., Legrand A. et al. Mitochondrial complex I deficiency of nuclear origin II. Non-structural genes. *Mol Genet Metab* 2012; 105: 2: 173–179.
  24. Di Mauro S., Davidzon G. Mitochondrial DNA and disease. *Ann Med* 2005; 37: 222–232.
  25. Nouws J., Nijtmans L., Smeitink J.A. et al. Assembly factors as a new class of disease genes for mitochondrial complex I deficiency: cause, pathology and treatment options. *Brain* 2011; 135: 1: 12–22.
  26. Kirby D.M., Salemi R., Sugiana C. et al. NDUFS6 mutations are a novel cause of lethal neonatal mitochondrial complex I deficiency. *J Clin Invest* 2004; 114: 6: 837–845.
  27. Swalwell H., Kirby D.M., Blakely E.L. Respiratory chain complex I deficiency caused by mitochondrial DNA mutations. *Eur J Hum Genet* 2011; 19: 7: 769–775.
  28. Koene S., Rodenburg R.J., van der Knaap M.S. et al. Natural disease course and genotype-phenotype correlations in Complex I deficiency caused by nuclear gene defects: what we learned from 130 cases. *Inherit Metab Dis* 2012; 35: 5: 737–747.
  29. Sarzi E., Brown M.D., Lebon S. et al. A novel recurrent mitochondrial DNA mutation in ND3 gene is associated with isolated complex I deficiency causing Leigh syndrome and dystonia. *Am J Med Genet* 2007; 143A: 33–41.
  30. Finsterer J., Melichart M., Wuhrer A. Complex-I defect with minimal manifestations. *Arch Med Sci* 2014; 10: 1: 200–202.
  31. Haack T.B., Haberberger B., Frisch E.M. et al. Molecular diagnosis in mitochondrial complex I deficiency using exome sequencing. *J Med Genet* 2012; 49: 4: 277–283.
  32. Kevelam S.H., Rodenburg R.J., Wolf N.I. et al. NUBPL mutations in patients with complex I deficiency and a distinct MRI pattern. *Neurology* 2013; 80: 17: 1577–1583.
  33. Kanabus M., Heales S.J., Rahman S. Development of pharmacological strategies for mitochondrial disorders. *Br J Pharmacol* 2014; 171: 8: 1798–1817.
  34. Gerards M., van den Bosch B.J., Danhauser K. et al. Riboflavin-responsive oxidative phosphorylation complex I deficiency caused by defective ACAD9: new function for an old gene. *Brain* 2011; 134: 210–219.

Поступила 23.03.15