



Всероссийское  
общество  
орфанных  
заболеваний

# Митохондриальные заболевания

краткие сведения для пациентов и их родителей

[rare-diseases.ru](http://rare-diseases.ru)



## Что такое митохондриальные болезни?

Митохондриальные болезни—группа наследственных заболеваний, связанных с нарушениями работы особых органелл—митохондрий. В митохондриях происходит синтез 95% клеточной энергии (в виде молекул аденозинтрифосфорной кислоты или АТФ), идущей на поддержание жизни и роста организма. Когда митохондрии не работают, в клетке вырабатывается все меньше и меньше энергии, что приводит к нарушению ее функции. При митохондриальных заболеваниях страдают больше всего клетки головного мозга, скелетной мускулатуры, сердца, печени, почек, эндокринной и дыхательной систем.

Митохондриальные заболевания возникают из-за наследственных или спонтанных (спорадических) мутаций в митохондриальной ДНК (мтДНК) или в ядерных генах (генах, расположенных на хромосомах, находящихся в ядре клетки). В мтДНК известно более 300 различных мутаций—однонуклеотидных замен (замена одного нуклеотида на другой) и множество делеций (выпадение нуклеотидов). Каждый год описывают новые ядерные гены, мутации в которых приводят к различным митохондриальным болезням. Сейчас таких генов уже более 100. Далеко не всегда удается обнаружить мутацию, большая часть пациентов с подозрением на митохондриальное заболевание находится без подтвержденного генетического дефекта. Кроме того, в последнее время появляется все больше свидетельств патологии митохондрий при взрослых дегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, а также при сахарном диабете, ожирении, шизофрении, раке.

Но все же традиционно митохондриальными заболеваниями называют патологии, непосредственно связанные с повреждением электрон-транспортной цепи митохондрий и нарушением синтеза АТФ. Иногда их называют болезнями дыхательной цепи митохондрий или болезнями окислительного фосфорилирования.

## Энергетические фабрики и не только

---

Традиционно в учебниках биологии митохондрии описывают как “энергетические фабрики клетки”. Это не совсем правильно. В работе митохондрии участвуют около 3000 генов. Эти гены кодируют белки, и из них только 3% (100 из 3000) ответственны за синтез АТФ. Более 95% генов (2900 из 3000) выполняют другие функции, связанные, например, с дифференцировкой клетки.

Митохондриальная ДНК кодирует только 37 генов (рис. 1); остальные гены расположены в клеточном ядре и синтезированные с них белки транспортируются в митохондрии. Строительными кирпичиками для РНК и ДНК являются пурины и пиримидины. В митохондриях находятся ферменты для синтеза пиримидинов и гема, необходимого для синтеза гемоглобина. В печени митохондрии специализируются на детоксикации аммиака в цикле мочевины. Митохондрии также необходимы для метаболизма холестерина, нейротрансмиттеров, эстрогенов и синтеза тестостерона. И все это в дополнение к переработке (окислению) жиров, белков и углеводов, которые мы едим и пьем.

## Тканеспецифичность

---

Нарушение функций митохондрий может затрагивать только определенные ткани. Причина данного феномена не известна. Ярким примером тканеспецифичного поражения является заболевание оптическая нейропатия Лебера (Leber hereditary optic atrophy, LHON), при котором повреждаются только ганглиозные клетки сетчатки глаза.



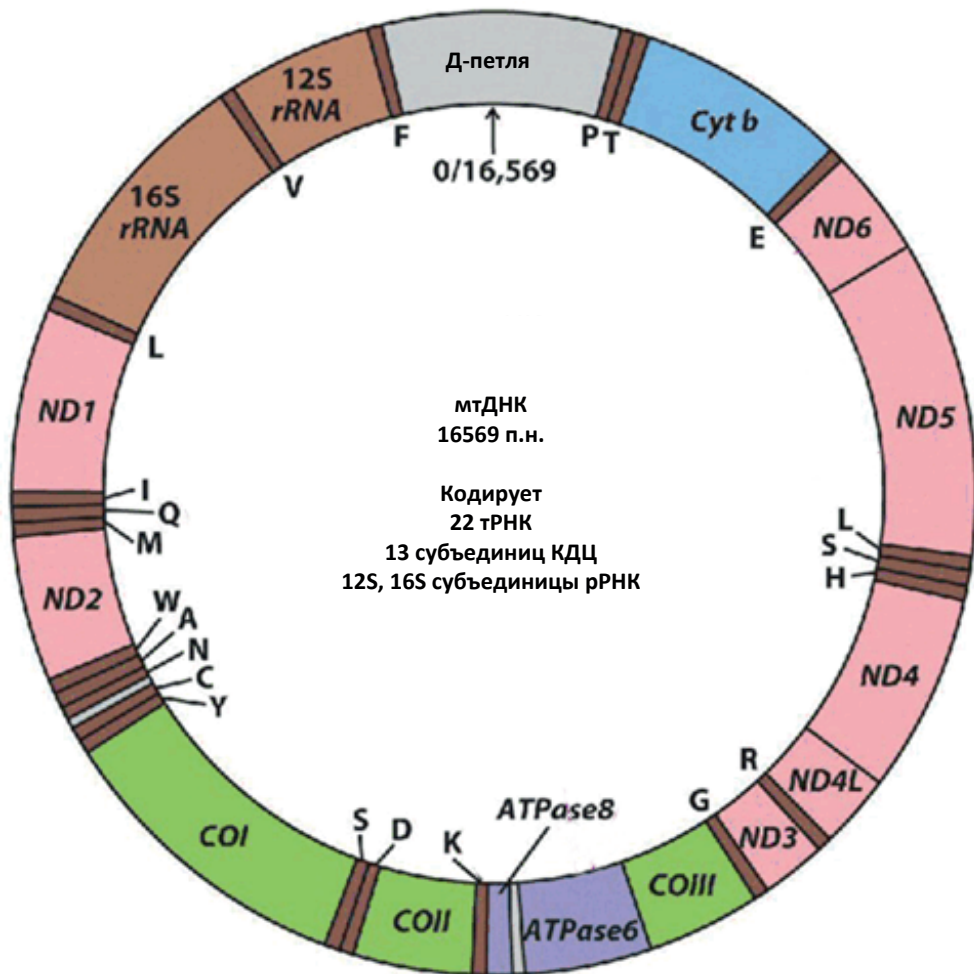
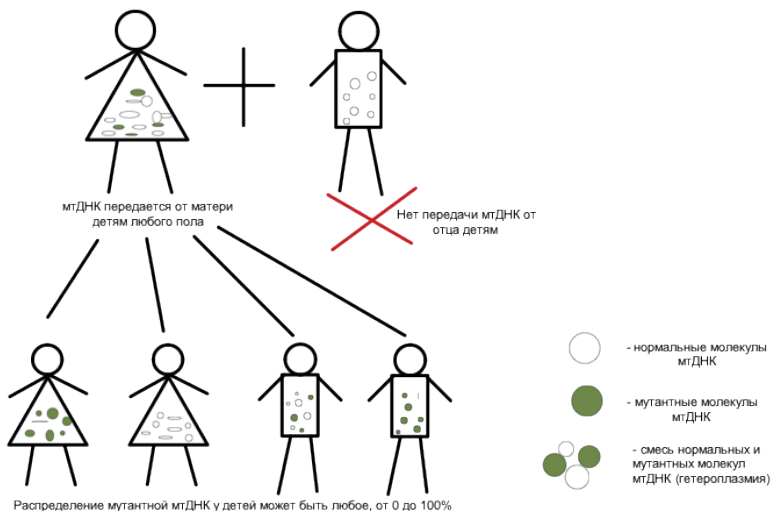


Рис.1. Схема строения мтДНК. Цветами обозначены гены мтДНК.

# Особенности наследования и проявления митохондриальных заболеваний

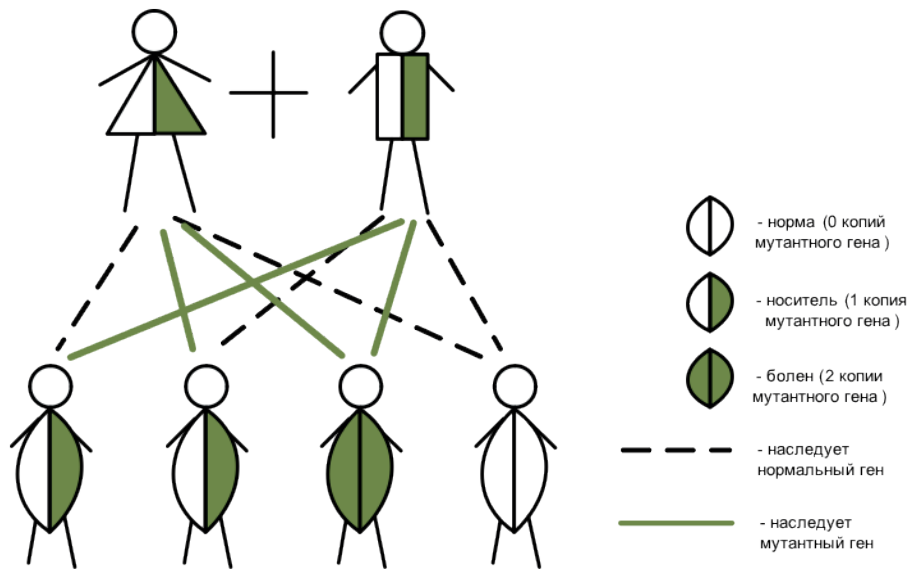
Существует 4 типа наследования митохондриальных заболеваний.

1. **Материнский** тип наследования (рис. 2). Митохондрии имеют свою собственную ДНК, которая наследуется независимо от ДНК хромосом в ядре клетки. Точковые мутации в мтДНК передаются только от одного родителя—от матери детям; может заболеть дочь либо сын. Больной мужчина не передает мутацию детям, так как при оплодотворении яйцеклетки в нее не попадают митохондрии из сперматозоида. При внимательном изучении родословной врач-генетик может заподозрить материнское наследование. Однако совсем не обязательно у матерей пациентов будут наблюдаться какие-либо признаки заболевания.



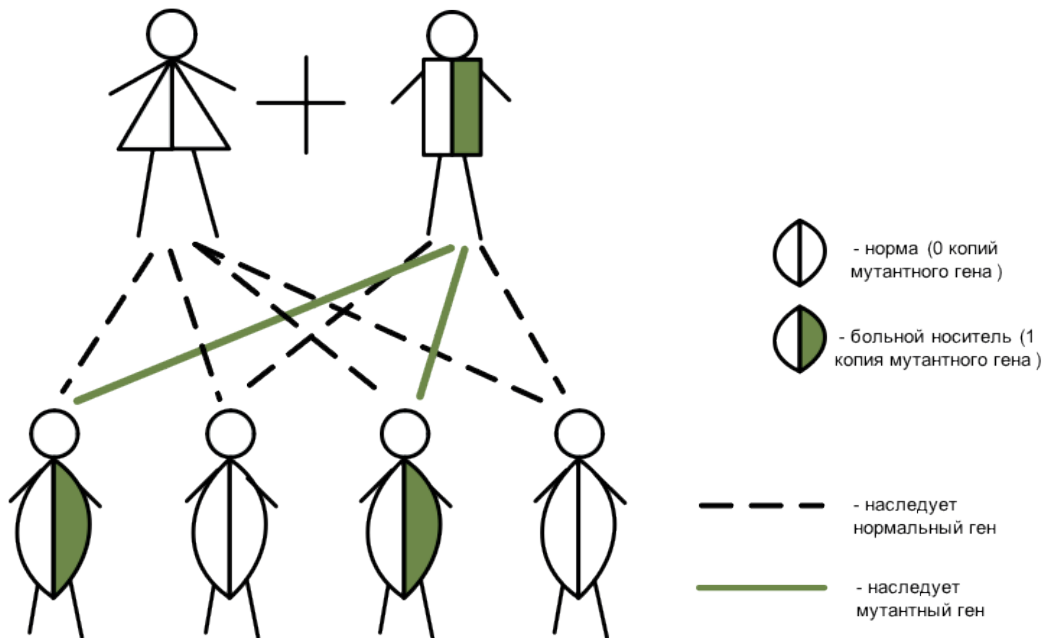
**Рис.2. Схема, иллюстрирующая материнский тип наследования.**

2. **Аутосомно-рецессивный** тип наследования (Рис. 3). Оба родителя являются носителями мутации, но не болеют, так как у них есть вторая копия здорового гена без мутации. Риск рождения больного ребенка в данном случае составляет 25%. Больной ребенок наследует одну копию “больного” гена от отца и одну—от матери. Заболевание проявляется только в случае наличия двух копий поврежденного гена. Так наследуется большинство митохондриальных болезней. Как правило, страдает только одно поколение в родословной. Из-за разнообразия проявлений митохондриальных заболеваний, наличия гено- и фенотипов (см. далее) подтвердить тип наследования заболевания можно только при выявлении мутации.



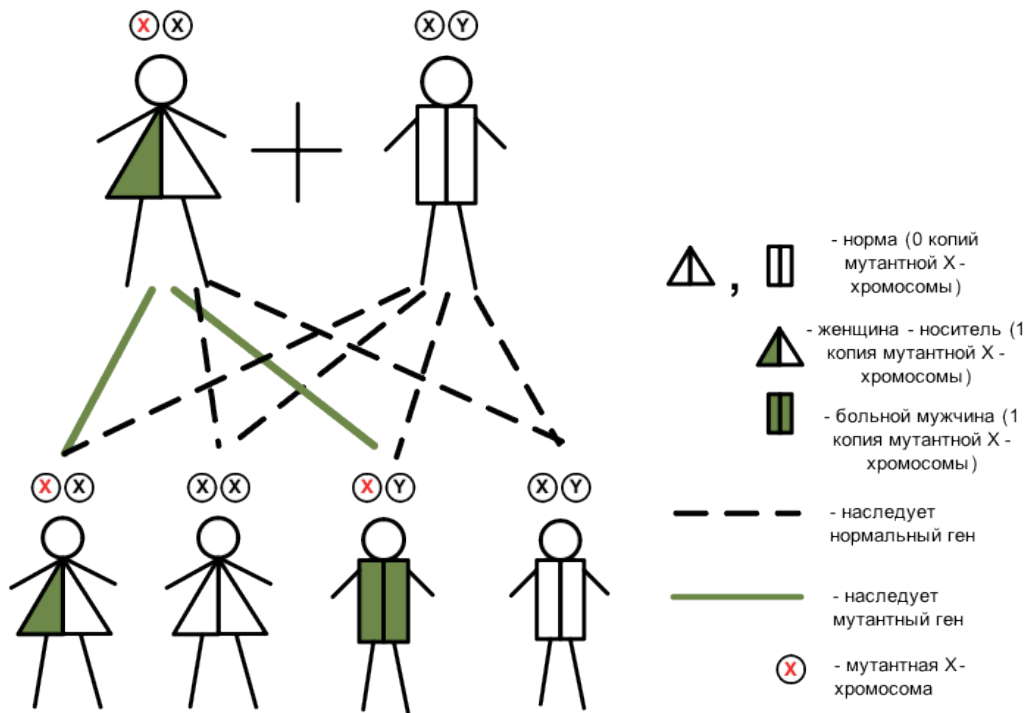
**Рис.3. Схема, иллюстрирующая аутосомно-рецессивный тип наследования.**

3. **Аутосомно-доминантный** тип наследования (рис. 4). Для проявления заболевания достаточно только одной копии поврежденного гена. Заболевание может передаваться от одного из родителей, который тоже болеет, либо мутация возникает первично у пациента — такие случаи называют спорадическими.



**Рис.4. Схема, иллюстрирующая аутосомно-доминантный тип наследования.**

4. **X-сцепленный** тип наследования (Рис. 5). Болеют только мальчики, матери являются носителями мутации. Мутация расположена на X-хромосоме. Матери пациентов не болеют, так как имеют вторую “здоровую” копию X-хромосомы. У мальчиков только одна копия X-хромосомы. Самое распространенное X-сцепленное митохондриальное заболевание — недостаточность пируватдегидрогеназы .



**Рис.5. Схема, иллюстрирующая X-сцепленный тип наследования.**

## Гетероплазмия

---

Тогда как все клетки нашего организма содержат строго по 2 копии ядерных генов, митохондриальная ДНК может присутствовать в разнообразном количестве копий, от 200 до нескольких тысяч на клетку. У всех здоровых людей клетки гомоплазмические, что означает, что все клетки содержат только нормальную мтДНК. У людей с митохондриальными заболеваниями с материнским типом наследования клетки, как правило, гетероплазмичны, т.е. часть мтДНК нормальная (не содержит мутацию), а часть — не нормальная (содержит мутацию). Пропорция гетероплазмии может очень сильно отличаться у разных членов семьи по материнской линии. Можно предположить, что чем больше мутантной мтДНК в клетке, тем больше проблем, однако на практике есть некий допустимый порог, после которого клетка уже больше не может выполнять свои функции. В зависимости от энергозатрат у разных тканей различный порог, кроме того, порог зависит от конкретной мутации. Степень гетероплазмии обычно обозначается в генетических заключениях в процентах мутантных молекул мтДНК.

## Внутрисемейный полиморфизм

---

Из вышесказанного следует, что симптомы, их тяжесть, возраст начала митохондриального заболевания и др. могут существенно отличаться у разных членов семьи. И хотя мать передает мутацию мтДНК всем своим детям, необязательно у всех детей разовьются какие-либо симптомы.



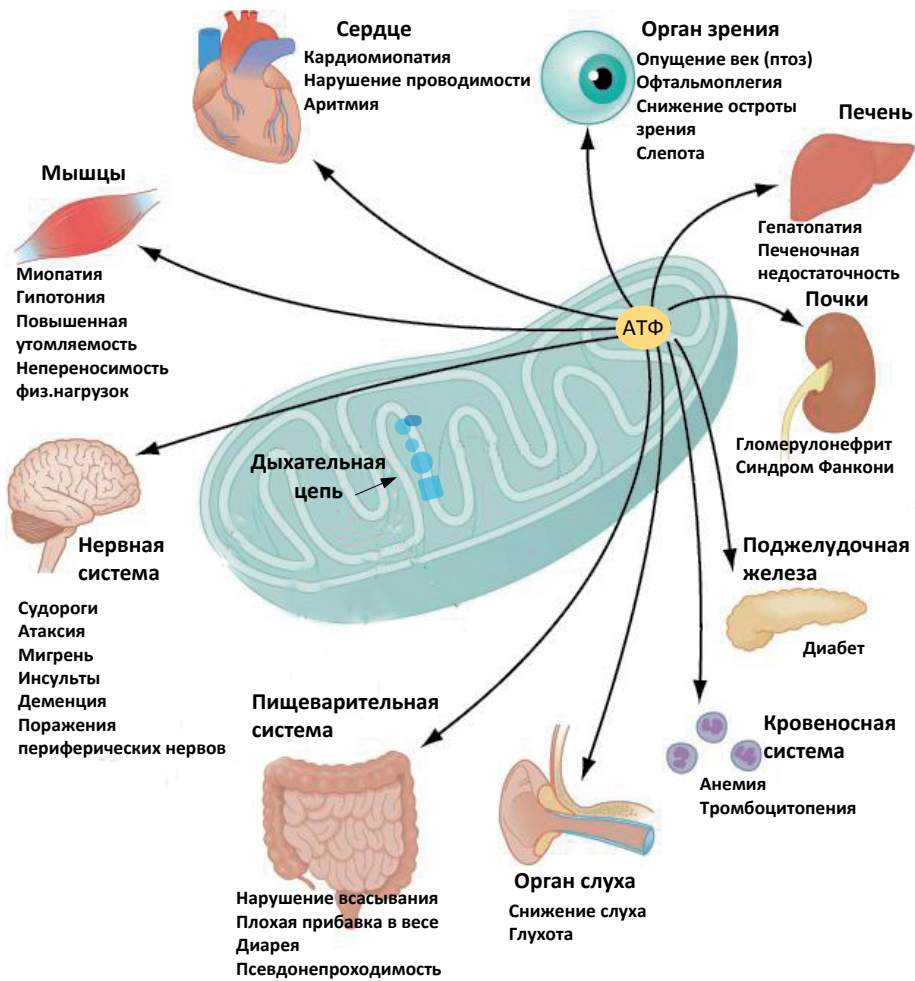
Из-за описанных выше свойств митохондриальных заболеваний, а также из-за взаимодействия количества генов, участвующих в поддержании работы всей метаболической «машины» одни и те же мутации у разных пациентов могут вызывать различные митохондриальные заболевания. Генокопии— это заболевания, вызванные одной и той же мутацией, но клинические отличающиеся друг от друга. Например, одни и те же мутации в гене POLG могут приводить к болезни Альперса, синдрому SANDO или PEO. Мутация мтДНК m.8344A>G может приводить к синдрому MERRF или к синдрому Ли.

Также верно и обратное: различные мутации (в разных генах) могут приводить к одним и тем же заболеваниям. Данный феномен в генетике называется фенокопиями. Фенокопии очень часто встречаются при митохондриальных заболеваниях и этим дополнительно осложняют их диагностику. Так например, синдром Ли может быть вызван мутациями в нескольких десятках генах и мтДНК.

Как проявляются митохондриальные болезни?

Митохондриальные болезни могут манифестировать практически в любом возрасте. Более того, недавно были описаны случаи митохондриальных болезней, начинающихся еще внутриутробно и приводящих к развитию пороков головного мозга. Но подавляющее большинство митохондриальных болезней начинаются в детском возрасте.

В зависимости от того, какие клетки поражены в большей степени, симптомы могут включать отставание в росте и развитии, поражение нервной системы, эпилептические приступы, нарушение зрения и/или слуха, мышечную слабость, утомляемость, нарушение дыхания и сердечного ритма, печеночную недостаточность, желудочно-кишечные нарушения, различные эндокринные заболевания (диабет, гипопаратиреоз) (Рис. 6).



**Рис.6. Органы-мишени при различных митохондриальных заболеваниях.**

## Какие заболевания похожи на митохондриальные?

Можно сказать, что из-за огромного разнообразия выполняемых функций, и количество митохондриальных заболеваний тоже огромно, около сотни. Симптомы заболеваний пересекаются, постановка диагноза может занять много времени. Зачастую для уточнения диагноза врач также исключает у пациента заболевания из других групп:

- органические ацидурии и аминокислотопатии: лейциноз, гомоцистинурия, тирозинемия, неклеточная гиперглицинемия пропионовая ацидурия, изовалериановая, метилмалоновая и др.

- дефекты цикла мочевины: орнитинтранскарбомилазная недостаточность и др.

- дефекты метаболизма сахаров: галактоземия, фруктоземия, гликогенозы

- лизосомные болезни накопления (болезнь Помпе)

- эндокринопатии: диабет, гипопаратиреоз, аутоиммунный полигландулярный синдром

- синдром Прадера-Вилли, синдром Ангельмана, синдром Ретта

- детский церебральный паралич

Сузить круг поиска помогают биохимические и нейрофизиологические маркеры митохондриальных заболеваний. Последней точкой в подтверждении диагноза считается обнаружение первичного дефекта – мутации в ядерном гене или митохондриальной ДНК.

Врач может выбрать различные алгоритмы диагностики митохондриальных заболеваний. Если клинические симптомы пациента ярко выражены и укладываются в какой-то «классический» митохондриальный синдром (LHON, MELAS, MERRF, NARP, KSS), то врач назначает ДНК-анализ на предполагаемое заболевание. Такой подход позволяет сделать диагностику минимально инвазивной (без болезненной биопсии мышцы), быстрой и дешевой. Однако часто митохондриальные болезни не так просто распознать и ДНК-исследование проводится уже после проведения нейрорезиологических исследований, биохимических исследований крови, морфологических и гистохимических исследований биопсии мышцы и кожи, функциональных исследований митохондрий. Все лабораторные исследования призваны сузить круг предполагаемых митохондриальных заболеваний, а также помогают в мониторинге лечения.

### **При подозрении на митохондриальное заболевание пациенту могут назначить следующие процедуры, консультации и лабораторные исследования:**

- электромиография
- МРТ головного мозга
- консультация невролога с подробным описанием неврологического статуса пациента
- ЭКГ и консультация кардиолога
- аудиография и консультация отоларинголога
- исследование глазного дна и консультация офтальмолога
- лактат в крови (до и после углеводной нагрузки)
- соотношение лактат/пирувата в крови

- FGF-21 (фактор роста фибробластов 21) в крови
- спектр аминокислот и ацилкарнитинов в крови
- спектр органических кислот в моче
- биопсия мышцы и/или кожи (культивирование фибробластов) с последующим исследованием методом электронной микроскопии и иммуногистохимии
- биопсия мышцы и/или кожи (культивирование фибробластов) с последующим исследованием активности комплексов дыхательной цепи методом флюориметрии
- биопсия мышцы и/или кожи (культивирование фибробластов) с последующим исследованием методом полярографии

### **Где проводят лабораторную диагностику митохондриальных заболеваний.**

Приведенный выше список исследований не может предложить целиком ни одна больница в России. Но далеко не всегда требуется проведение всего спектра анализов.

Лактат, будучи хорошо изученным биохимическим маркером не только митохондриальных заболеваний, можно сделать амбулаторно почти в любой коммерческой лаборатории, и во многих многопрофильных стационарах. Следует знать, что информативность анализа намного выше при заборе крови после нагрузки (за полчаса до процедуры поесть что-нибудь сладкого).

Из-за сложности, трудоемкости или низкой специфичности лабораторных тестов многие анализы проводятся в лабораториях на исследовательских началах.

Измерение концентрации FGF-21 и анализ фибробластов полярографическим методом (на оксиграфе) на исследовательских началах проводят в научных лабораториях. Участие пациентов в научных исследованиях способствует скорейшему выяснению причин и механизмов развития митохондриальных болезней.

Также для выявления изменений в спектре органических кислот и ацилкарнитин-ов показано проведение анализа тандемной масс—спектрометрии и газовой хроматографии органических кислот мочи.

## **ДНК-диагностика митохондриальных заболеваний.**

ДНК-диагностика митохондриальных заболеваний проводится для подтверждения клинического диагноза, что позволяет провести расчет рисков рождения больного ребенка в данной семье, назначить лечение, в некоторых случаях существенно улучшающее качество жизни пациента. Из-за разнообразия форм и сложности клинической диагностики митохондриальных заболеваний поиск мутации может занять продолжительное время.

### **Частые мутации.**

Для некоторых митохондриальных заболеваний характерны так называемые частые мутации, т.е. мутации, которые встречаются у большинства пациентов с этим диагнозом. Так, например, при оптической невропатии Лебера около 95% пациентов имеют одну из трех мутаций в мтДНК (m.11778G>A, m.14484T>C, m.3460G>A). А при синдроме Ли с недостаточностью IV комплекса дыхательной цепи около 60% пациентов имеют мутацию c.845\_846delCT в гене SURF1, причем высокую частоту данная мутация имеет в России и странах Восточной Европы. В случаях, когда частые мутации есть, ДНК-диагностику начинают с них. Однако стоит учитывать, что частые мутации бывают не такими уж частыми и могут составлять всего лишь 10–20% от всех мутаций, характерных для конкретного заболевания. При отсутствии частых мутаций пациенту проводят анализ всего гена/генов, ответственных за развитие болезни.



## Редкие мутации.

В случаях большого количества фенкопий и отсутствия частых мутаций ДНК-диагностика митохондриальных заболеваний занимает достаточно много времени и финансовых средств. Сократить время анализа позволяют современные генетические анализаторы, работающие на основе NGS (Next Generation Sequencing). С их помощью можно одновременно анализировать группу генов, экзом или геном. Существуют так называемые «митохондриальные панели», включающие в себя исследования генов, ответственных за митохондриальные заболевания. Панели могут включать в себя разное количество генов, от 20 до нескольких сотен. Выявленные методом NGS изменения в генах обязательно подтверждают методом секвенирования по Сэнгеру. Кроме того, обнаруженные находки необходимо связать с проявлениями заболевания у пациента, доказать их причастность к развитию болезни. Эта работа проводится врачами совместно с молекулярными генетиками.

Самым большим опытом диагностики митохондриальных заболеваний в России обладает лаборатория наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетического научного центра». В лаборатории разработаны собственные методики диагностики частых мутаций при синдроме Ли, синдромах Пирсона, MELAS, MERRF, NARP, LHON, KSS, PEO, SANDO, синдроме Альперса и др. POLG-обусловленных заболеваниях. Разработаны и применяются методики секвенирования мтДНК и анализ 60 генов митохондриальных заболеваний методом NGS. На исследовательских началах проводится анализ FGF-21 в плазме крови и функциональные исследования дыхательной цепи митохондрий методом полярографии (кровь либо культура фибробластов).

## Как лечат митохондриальные заболевания

В настоящее время эффективных методов лечения митохондриальных заболеваний не существует. Применяется терапия, основанная на препаратах, активирующих транспорт митохондриальных субстратов, повышающих продукцию АТФ и снижающих лактат-ацидоз. Однако большинство этих препаратов используется врачами по исследовательским протоколам в метаболических центрах; широко рекомендуемых препаратов немного. Терапевтическая схема подбирается индивидуально. Эффект и дозы каждого препарата чрезвычайно различны для каждого пациента даже с одним и тем же молекулярно-генетическим дефектом.

На сайте UMDF ([www.umdf.org](http://www.umdf.org)) в разделе «Understanding mitochondrial disease» размещен сборник рекомендаций по лечению митохондриальных заболеваний [http://www.umdf.org/site/c.8qKOJ0MvF7LUG/b.8047215/k.91B3/Mito\\_101\\_Features.htm](http://www.umdf.org/site/c.8qKOJ0MvF7LUG/b.8047215/k.91B3/Mito_101_Features.htm)

Сборник составлен всемирно известными специалистами по митохондриальным болезням. В разделе «Supplements and Nutrition» приведен список широко применяющихся антиоксидантов и кофакторов с рекомендуемыми дозировками.

## Экстренная терапия

Некоторые пациенты с метаболическими и митохондриальными болезнями особенно чувствительны к таким физиологическим стрессорным факторам, как простуда, дегидратация, лихорадка, перепады температуры, хирургические операции, анестезия или длительное голодание. Во время таких процессов нередко может возникнуть метаболическая декомпенсация. Необходимо применять профилактические меры для того, чтобы ее избежать, либо уменьшить ее влияние на организм пациента.

Основные подходы к лечению до или во время криза включают в себя поддержание кислотно-щелочного состояния крови (КЩС), назначение необходимых витаминов и кофакторов, в то же время избегание применения препаратов, которые могут оказывать токсическое влияние на митохондрии.

- Проведение инфузионной терапии для коррекции электролитов, восполнения объема жидкости, поддержания уровня глюкозы. При метаболическом ацидозе показано назначение бикарбоната натрия. Инфузионная терапия не должна включать раствор Рингера с лактатом
- Необходимо мониторирующие таких параметров как количество эритроцитов, тромбоцитов и других клеточных элементов (общий анализ крови), ферменты печени, глюкоза, мочевины (биохимический анализ крови), аммоний, кетоновые тела и лактат.
- Гипераммониемия возникает вследствие вторичного ингибирования цикла мочевины. При высоком уровне мочевины и аммония может потребоваться гемодиализ
- В течение острого периода терапия левокарнитином может быть эффективной. Левокарнитин назначается внутривенно

## Лекарственные противопоказания

- Пациентам с митохондриальными заболеваниями противопоказаны такие препараты, как вальпроаты (противоэпилептические), аминогликозидные антибиотики, статины, эритромицин (см. также ниже раздел «Экстренная терапия»). Более подробный список нежелательных препаратов для пациентов с митохондриальной патологией можно прочитать на сайте международного общества мито-пациентов (IMP), <http://www.mitopatients.org/news/item/73-potentially-harmful-drugs-for-mitochondrial-patients>

## Анестезия

- некоторые пациенты с митохондриальными заболеваниями более чувствительны к летучим анестетикам, им требуются более низкие дозировки. Этот эффект особенно выражен у пациентов с недостаточностью I комплекса дыхательной цепи митохондрий.
- Не рекомендуется использовать пропофол в продолжительных процедурах (>30 мин).
- избегать длительного голодания. Во избежании катаболического состояния в пред- и постоперационные периоды пациентам с митохондриальной патологией вводят декстрозосодержащие внутривенные жидкости.

В России лечением и диагностикой митохондриальных заболеваний занимаются следующие федеральные учреждения:

ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, Москва.

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва.

ФГБНУ «Научный центр неврологии» Минздрава России, Москва (взрослые формы митохондриальных заболеваний).

ФГБНУ «НИИ глазных болезней», Москва (пациенты с LHON).

## Пренатальная и преимплантационная диагностика

Пренатальная (дородовая) диагностика проводится в семьях, в которых ранее ребенку был поставлен и молекулярно подтвержден диагноз митохондриального заболевания. В случае мутаций в ядерных генах пренатальная диагностика позволяет на раннем сроке беременности (8-12 недель) на материале ворсин хориона проверить плод на наличие конкретной мутации. Данная информация важна женщине для принятия решения о прерывании беременности. Пренатальная диагностика обычно проводится в лаборатории, которая ранее обнаружила мутацию у больного

члена данной семьи. В случае мутаций мтДНК пренатальная диагностика строго не рекомендована ввиду феномена гетероплазии. Уровень гетероплазии в клетках ворсин хориона не связан напрямую с уровнем гетероплазии у новорожденного.

Преимплантационная диагностика позволяет на одной клетке, взятой от 8-клеточного плода после оплодотворения в пробирке, проверить наличие конкретной мутации и в случае отсутствия мутации пересадить эмбрион женщине. Таким образом, диагностика проходит до наступления беременности. В случаях мутаций мтДНК преимплантационная диагностика тоже возможна, но имеет свои ограничения. Выбор эмбриона с наименьшей степенью гетероплазии снижает, но не исключает риск передачи мутации мтДНК от матери ребенку. Не всегда у женщины есть ооциты с минимальным допустимым уровнем гетероплазии. Допустимый уровень индивидуален и зависит от типа мутации, манифестации заболевания и семейного анамнеза. На данный момент уровень гетероплазии в бластомере более 5% рассматривается как высокий риск развития болезни. Кроме того, для диагностики мутаций мтДНК необходимо минимум 2 бластомера из 8, что может существенно снижать жизнеспособность и развитие эмбриона.

## На приеме у врача-генетика

Основные вопросы, которые вам поможет решить врач-генетик:

1. Тип наследования заболевания. Существует 4 типа наследования митохондриальных болезней. Иногда врач-генетик на первом же приеме по предоставленным семьей выпискам и анализам, семейной истории может сразу сказать тип наследования заболевания. Однако, чаще всего для подтверждения типа наследования необходимо выявить мутацию у пациента.

2. Генотип пациента и родителей. По полученным данным ДНК-анализа врач-генетик разъясняет генотип пациента и его родителей. Например, какая из мутаций унаследована от какого родителя, одинаковые эти мутации или разные (при

аутосомно-рецессивном типе наследования). Полная информация о генотипе пациента и родителей важна для определения типа наследования и возможной пренатальной диагностики.

3. Вероятность рождения больного ребенка в данной семье. Зная тип наследования заболевания, врач-генетик определяет вероятность рождения больного ребенка в данной семье при последующих беременностях. Вероятность выражается в процентах. В случаях точковых мутаций мтДНК такую вероятность определить не возможно, чаще всего она оценивается, как высокая.

4. Выбор типа дородовой диагностики. Врач-генетик помогает семьям разобраться, какой тип пренатальной диагностики подходит данной семье, рассказывает о рисках, связанных с ней. Или предлагает другие варианты для планирования беременности (донорская яйцеклетка, преимплантационная диагностика).

## Международные организации и центры

Список организаций, занимающихся митохондриальными заболеваниями по всему миру, можно найти на сайте митохондриального медицинского общества (Mitochondrial medicine society, MMS), ([http://mitosoc.org/blogs/?page\\_id=824](http://mitosoc.org/blogs/?page_id=824))

Wellcome trust centre for mitochondrial research. Newcastle upon Tyne, Великобритания.

<http://www.newcastle-mitochondria.com/>

National Health Service (NHS) for RARE MITOCHONDRIAL DISORDERS SERVICE (ALL AGES): MRC MitoCohort Database. Oxford, Великобритания.

<http://www.nhs.uk>

MRC Centre for Neuromuscular Diseases. London, Великобритания.

<http://www.cnmd.ac.uk/>



Charles University in Prague. Prague, Чехия

<http://www.cuni.cz/UKEN-1.html>

Friedrich-Baur-Institut der Medizinischen Fakultät an der Neurologischen Klinik. Munich, Германия.

<http://www.klinikum.uni-muenchen.de>

MitoCon: Insieme per lo studio e la cura delle malattie mitocondriali. Rome, Италия.

<http://www.mitocon.it>

Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). Paris, Франция

<http://english.inserm.fr>

Nijmegen Center for Mitochondrial Disorders (NCMD). Nijmegen, Голландия.

<http://www.ncmd.nl/>

Akron children's hospital. Akron, США

<https://www.akronchildrens.org/cms/home/index.html>

Информационные порталы и исследовательские центры.

International mito-patients (IMP)

<http://www.mitopatients.org/>

United mitochondrial disease foundation (UMDF), USA

[www.umdf.org](http://www.umdf.org)

Mitochondria research society

<http://www.mitoresearch.org>

MitoAction

[www.mitoaction.org](http://www.mitoaction.org)

National organization for rare disorders

<http://rarediseases.org/>

Society for the study of inborn errors of metabolism (SSIEM)

<http://www.ssiem.org/home/welcome.asp>

Всероссийское общество орфанных заболеваний

<http://www.rare-diseases.ru/>

[rare-diseases.ru](http://rare-diseases.ru)