

ОБЗОРЫ

© Бельских Э.С., Звягина В.И., Урясьев О.М., 2016  
УДК 616-008.9

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ И ПОДХОДАХ  
К КОРРЕКЦИИ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ**

Э.С. БЕЛЬСКИХ, В.И. ЗВЯГИНА, О.М. УРЯСЬЕВ

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань

**MODERN CONCEPTS OF THE PATHOGENESIS AND APPROACHES  
TO CORRECTION OF MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION**

E.S. BELSKIKH, V.I. ZVYAGINA, O.M. URYAS'EV

Ryazan State Medical University, Ryazan

**Текущий обзор посвящен митохондриальной дисфункции – ключевому патогенетическому звену широкого круга метаболических расстройств, а так же потенциальным подходам к её диагностике и коррекции в клинической практике.**

**Ключевые слова:** митохондриальная дисфункция, активные формы кислорода, оксидативный стресс, антиоксиданты.

**The current review is devoted to mitochondrial dysfunction – a key pathogenetic link of a wide range of metabolic disorders, and also potential approaches to its diagnostics and correction in clinical practice.**

**Keywords:** mitochondrial dysfunction, reactive oxygen species, oxidative stress, antioxidants.

Под митохондриальной дисфункцией принято понимать типовой патологический процесс, который не имеет этиологической или нозологической специфики и характеризуется, в первую очередь, нарушением энергообразующей функции митохондрий [1, 12, 13, 16]. В зависимости от этиологии митохондриальную патологию разделяют на первичную, связанную с наследственностью, и вторичную, обусловленную воздействиями окружающей среды, например приобретёнными заболева-

ниями или токсическими воздействиями [1, 21]. Так как митохондрии производят большую часть энергии для клеток, то митохондриальные расстройства, прежде всего, затрагивают ткани с высоким энергопотреблением, поражая такие органы как ЦНС, мышцы и сердце, хотя, в конечном счете, вовлеченной в патологический процесс может оказаться любая ткань [28]. Симптомы митохондриальной дисфункции неспецифичны и соответствуют тканевой локализации пораженных митохондрий.

Примером этому могут служить двигательные расстройства и деменция, характерные для повреждения митохондрий нейронов ЦНС, а также развитие кардиомиопатии типичные при вовлечения в патологический процесс митохондрий кардиомиоцитов сердца [28].

В настоящее время метаболическое направление коррекции митохондриальной дисфункции остается малоэффективным [12, 16]. Данная проблема, по мнению ряда исследователей, является прямым результатом ограниченного понимания биологии энергетики клетки и её взаимосвязи с влиянием окружающей среды [12]. В связи с этим более полному и динамичному развитию митохондриально-ориентированного подхода в терапии метаболических и дегенеративных заболеваний способствовало бы изучение изменения митохондриальной функции как посредника общеметаболических сдвигов всего организма. Этот подход, в свою очередь, определяет значение митохондриальной дисфункции как ключевого патогенетического звена широкого круга заболеваний, включая метаболический синдром, сердечно-сосудистые и неврологические расстройства [1, 12, 16, 21, 28].

Рассматривая причины митохондриальной дисфункции необходимо остановиться на некоторых её предпосылках, связанных спецификой биологии митохондрий. Уникальной особенностью митохондриальной ДНК (мтДНК), в отличие от ДНК ядра клетки человека, является наличие множества её копий в одной клетке, материнский тип наследования, отсутствие интронов, очень малое количество некодирующих последовательностей. Большое значение имеет локализация мтДНК – она расположена в непосредственной близости от среды богатой активными формами кислорода (АФК), что объясняет крайне высокую скорость мутаций мтДНК по сравнению с ДНК ядра клетки [15, 21, 26]. Благодаря наличию множества копий мтДНК в каждой клетке, исходные и мутантные молекул мтДНК могут сосуществовать вместе. Это состоя-

ние известно как гетероплазмия. Большинство патогенных мутаций, ответственных за клинические проявления митохондриальной патологии присутствуют в гетероплазмичном состоянии. Как для развития значимого биохимического дефекта в клетке, так и для проявления симптомов заболеваний, процент мутантных мтДНК от общего количества мтДНК должен превышать некоторый критический пороговый уровень специфичный для каждой ткани, что является основной причиной вариабельности клинических проявлений митохондриальных заболеваний у различных лиц [15, 21, 23].

Исходя из описанных выше особенностей мтДНК можно сделать предположение, что по мере старения человека в его клетках будет возрастать количество мутантных митохондрий со сниженной функциональной активностью, обладающих меньшими компенсаторными возможностями в отношении повреждающих факторов внешней среды. В свою очередь это будет создавать предпосылки для развития и поддержания метаболических нарушений, что, возможно, стоит учитывать в терапии хронических заболеваний.

Специфичной чертой метаболизма митохондрии является неразрывная связь между производством АТФ и АФК, которые генерируются в ходе перемещения электронов по дыхательной цепи. Причина этой связи заключается в электронном строении молекулы кислорода: у двух одиночных электронов на самой внешней орбитали  $O_2$  одинаковое квантовое число спина, которое вводит ограничение спина для принятия электрона [26]. Таким образом,  $O_2$  в один момент времени может принять только один электрон в процессе восстановления, что в итоге приводит к образованию нескольких промежуточных свободнорадикальных звеньев. Так, супероксид-анион  $O_2^{\cdot-}$  образуется в митохондриях как результат восстановления  $O_2$  различными коферментами и субстратами цикла Кребса и дыхательной цепи. Супероксид-анион в свою очередь может стать источником пероксида водорода и крайне токсичного гид-

роксильного радикала. Последний образуется при восстановлении перекиси в присутствии металлов переменной валентности, например ионов железа или меди, что носит название реакции Фентона [9, 19, 28]. Довольно длительное время АФК считались побочными и вредными продуктами аэробного дыхания. Это позволяло объяснить повреждающий эффект избыточного образования АФК при ряде патологических состояний и рассматривать их как одну из причин, лежащих в основе митохондриальной дисфункции [3, 28]. Действительно, перепроизводство АФК митохондриями связано со значительным числом заболеваний, включая нейродегенеративные расстройства, болезни сердца и метаболические нарушения, такие как ожирение и диабет 2 типа [12, 28]. Однако, как установлено в настоящее время, АФК продуцируются контролируемым образом и в норме поддерживаются в низкой концентрации. Они служат для модуляции митохондриальных процессов и взаимодействия с остальной частью клетки, что обеспечивается контролем со стороны защитных антиоксидантных систем [3, 21, 19].

Среди других митохондриальных функций выделяют регулирование клеточного апоптоза и содержания внутриклеточного кальция, различные аспекты метаболизма железа, окисления жирных кислот и биосинтеза аминокислот. Однако именно нарушение клеточного дыхания и производства АТФ является наиболее существенным фактором в патогенезе митохондриальной дисфункции, прямо или косвенно опосредующим нарушение всех остальных функций митохондрий [15, 16, 21].

Учитывая особенности функционирования дыхательной цепи митохондрий, можно прийти к выводу, что нарушение динамического равновесия между энергопродуцирующей функцией митохондрий и образованием АФК является одной из ключевых предпосылок митохондриальной дисфункции. Другим важным аспектом развития нарушения работы митохондрий является эффективность функционирования антиоксидантной системы.

Дисбаланс между образованием АФК и их нейтрализацией приводит к состоянию широко известному как оксидативный стресс (ОС) – гиперпродукции АФК с соответствующим снижением синтеза АТФ и нарушением всех других функций митохондрий [1, 3, 15, 20, 21]. ОС может приводить к повреждениям клетки вплоть до некроза или запуска процессов апоптоза. Причиной оксидативного стресса, как следует из особенностей функционирования дыхательной цепи, может стать любой фактор, способствующий утечке электронов с комплексов цепи переноса электронов (ЦПЭ) на  $O_2$ . Наиболее очевидными из них является гипо- и гипероксия, когда соответственно накапливается значительное количество коферментов, например  $NAD^*H_2$  и  $FAD^*H_2$ , способных напрямую восстановить  $O_2$ , или когда напротив, значительно повышается концентрация  $O_2$  [3, 7, 22]. Менее очевидным является ингибирование клеточного дыхания под действием провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкин-6, участвующих в воспалительном ответе и способных подавлять активность комплексов I и III дыхательной цепи [3, 20, 22]. Другой причиной усиления генерации АФК может служить повышенная активность ферментов цикла трикарбоновых кислот, например сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и альфа-кетоглутаратдегидрогеназы [3, 7].

Учитывая наличие динамического равновесия между производством АФК и антиоксидантной системой митохондрий, причиной митохондриальной дисфункции может выступать как дефицит неспецифических антиоксидантов - убихинона, витаминов Е и С, глутатиона, так и снижение активности ферментов антиоксидантной системы, например, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы [3]. В свою очередь причиной снижения антиоксидантной емкости митохондрий могут служить лекарства, на что обычно обращают мало внимания в повседневной клинической практике [7]. Например, статины, используемые для коррекции дислипидемии,

снижают уровень убихинона, играющего ключевую роль в переносе электронов с восстановленных коферментов на комплекс III дыхательной цепи. Аспирин, широко используемый в качестве антиагрегантного и жаропонижающего средства, секвестрирует кофермент А, тем самым смещая равновесие в сторону связанного кофермента А и уменьшая метаболический потенциал митохондрий [12].

Механизм повреждающего действия ОС сложен. Он включает активацию перекисного окисления липидов с повреждением клеточных и митохондриальных мембран. Это повышает их проницаемость и приводит к увеличению уровня внутриклеточного и внутри митохондриального  $Ca^{2+}$ .

Высокая концентрация  $Ca^{2+}$  приводит к разобщению окислительного фосфорилирования и клеточного дыхания, что сопровождается приростом количества коферментов и субстратов в восстановленной форме, например лактата, а так же создает условия для дополнительной генерации АФК. Повышение концентрации кальция также активирует  $Ca^{2+}$ -зависимые протеазы, липазы, эндонуклеазы и NO-синтазы [3, 7, 12].

С одной стороны, активация митохондриальной NO-синтазы приводит к ингибированию комплекса IV дыхательной цепи и снижению энергообразующей функции митохондрии. С другой стороны, в условиях высокого уровня АФК, NO превращается в токсичный пероксинитрит, нитрозилирующий многие белки с нарушением их конформации и функции [3, 6, 8, 15, 21].

Активация фосфолипазы A2 сопровождается включением «неконтролируемого каскада» арахидоновой кислоты, активацией цикло- и липооксигеназных путей, что приводит к накоплению лейкотриенов, тромбоксанов и простагландинов, которые на уровне тканей могут способствовать спазму сосудов с последующим кровоизлиянием, что является проявлением митохондриальной дисфункции на тканевом уровне [3].

Окислительная модификация белков, характерная для ОС, приводит к инактивации ключевых ферментов метаболизма митохондрий – аконитазы, митохондриальной лактатдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы, комплексов дыхательной цепи, что так же приводит к снижению уровня продукции АТФ митохондриями и увеличению продукции АФК. Снижение активности аденилатциклазы,  $Na^+/K^+$ -АТФазы,  $Ca^{2+}$ -АТФазы клеточных мембран в условиях дефицита АТФ при ОС приводит к деполяризации мембран, нарушению водно-электролитного обмена и pH [3, 8, 13].

Итогом ОС является интенсивный распад фосфолипидов клеточных мембран, включая кардиолипид, расположенный на внутренней мембране митохондрий, участвующий в качестве кофактора в работе значительного количества транспортных белков. Нарушение метаболизма кальция и процессы окислительного повреждения кардиолипидов приводят к открытию митохондриальной поры проницаемости – большого неспецифического канала, проходящего через обе митохондриальные мембраны [3, 7, 13]. Открытие митохондриальной поры нивелирует электрохимический градиент, прекращает производство АТФ митохондриями вызывает высвобождение проапоптотических факторов в цитозоль, что ведет к гибели клетки.

Среди повреждений, вызываемых АФК, главной мишенью служит мтДНК, непосредственно регулирующая функционирование митохондрий. При этом можно наблюдать порочный круг: ОС приводит к мутациям мтДНК, а накапливающиеся мутированные мтДНК, избежавшие аутофагии, благоприятствуют в дальнейшем развитию ОС [7, 12]. Стоит учесть, что активность СДГ, комплекса II дыхательной цепи, не отражает эти изменения мтДНК, так как этот фермент кодируется ядерной ДНК, а в большей степени это относится к комплексам I и IV, частично кодируемым генами мтДНК. Они часто снижают свою активность у пациентов с наличием мутаций мтДНК [15].

С учётом отмеченных выше особенностей биологии митохондрий и механизмов ОС становится очевидным значение оценки степени выраженности митохондриальной дисфункции в динамике и оценка резервных возможностей митохондрий. Однако в настоящее время диагностика митохондриальной дисфункции затруднена из-за отсутствия универсальных биохимических критериев-показателей метаболизма при различных видах патологии [1]. Определение концентрации лактата и пирувата и их соотношения в ликворе и сыворотке крови может быть ценно при ряде наследственных энцефаломиелитов, обусловленных первичной митохондриальной дисфункцией, но использование этого критерия в повседневной практике при вторичной митохондриальной патологии представляется затруднительным [1, 16, 21]. Исследование содержания жирных кислот, определение тиольного статуса и продуктов ОС в крови может использоваться только в качестве ориентировочных критериев [1, 15, 21]. Отмечается, что значительная часть заболеваний, связанных с митохондриальной дисфункцией, как первичных, так и вторичных, сопровождается снижением уровня L-карнитина, поэтому достаточно специфичным методом могло бы служить определение уровня карнитина в крови [1, 9]. Достаточно точным методом диагностики служит гистохимический и цитологический анализ биоптатов пораженных тканей, однако необходимость в биопсии и явление гетероплазмии делает этот диагностический подход целесообразным лишь для узкого круга наследственных заболеваний [1, 16, 21]. Менее травматичной и более доступной альтернативой анализа биоптата является цитохимический анализ активности митохондриальных ферментов в клетках периферической крови, например лимфоцитах, что может быть актуальным для подтверждения вторичной митохондриальной дисфункции у широкого круга больных [21]. В настоящее время разработаны доступные методики определения активности СДГ, ЛДГ и  $\alpha$ -

глицеролфосфатдегидрогеназы [1]. Также, определенный интерес в диагностике митохондриальной дисфункции при развитии ОС представляет определение маркеров окислительного стресса в различных тканях и клетках, например малоновый диальдегид и окислено модифицированные белки [2, 3, 4, 5]. Возможность с помощью цитохимического анализа митохондрий клеток крови оценивать динамику митохондриальной дисфункции в процессе терапии позволит с одной стороны оценить эффективность используемого препарата, а с другой – подобрать более подходящую схему лечения [1].

Рассмотрев обозначенные выше особенности биоэнергетики митохондрий, можно предположить, что в качестве точек приложения, как для идентификации, так и для коррекции митохондриальной дисфункции, мог бы послужить ряд митохондриальных ферментов и метаболитов: СДГ, как часть ЦТК и непосредственный донор электронов для ЦПЭ, аконитаза, как часть ЦТК,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АФТаза, митохондриальная NO-синтаза и NO, как регуляторы активности клеточного дыхания, уровень  $\text{Ca}^{2+}$ , компоненты антиоксидантной системы, L-карнитин.

Разработка успешных методов лечения митохондриальной патологии крайне сложна. К одному из наиболее перспективных направлений в терапии митохондриальной дисфункции относят стратегию повышения митохондриального биогенеза – увеличение числа митохондрий [16]. Считается, что ключевым фактором, стимулирующим биогенез митохондрий является 1- $\alpha$  коактиватор  $\gamma$ -рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PGC-1 $\alpha$ ). Среди способов стимуляции образования PGC-1 $\alpha$  выделяют значение сиртуинов, АМФ-активируемой протеинкиназы (AMPK),  $\text{Ca}^{2+}$  / кальмодулинзависимой протеинкиназы/митоген-активируемой протеинкиназы (САМК/МАРК) и С-Jun N-терминальной киназы (JNK). В настоящее время для каждого из способов активации выработки PGC-1 $\alpha$  исследуются стимулирующие агенты [16]. Сообща-

ется, что 5-аминоимидазол-4-карбоксамид рибонуклеозид (AICAR) активирует АМПК, увеличивая митохондриальный биогенез и уровень АТФ, дополнительно снижая уровень АФК в клетках с дефектом комплекса I ЦПЭ [25]. Ресвератрол, активно изучаемый в последнее время антиоксидант и фитоалексин, стимулирует экспрессию SIRT1 (НАД-зависимая деацетилаза сиртуин-1) и улучшает окисление жирных кислот в митохондриях в условиях дефицита карнитинпальмитоилтрансферазы 2 [8]. Безафибрат, используемый в качестве гиполипидемического средства, активирует рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом –  $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ ). В ряде исследований было также установлено положительное влияние безафибрата на окисление жирных кислот при дефиците карнитинпальмитоилтрансферазы 2, что сопровождалось повышением физической активности [18].

Интересно отметить, что даже сама по себе физическая нагрузка в виде дозированных аэробных упражнений стимулирует биогенез митохондрий, но лежащий в основе этого явления механизм полностью еще не изучен [27].

В последние годы в качестве потенциальной стратегии лечения митохондриальной дисфункции исследуют кетогенную диету, характеризующуюся низким содержанием углеводов и высоким содержанием жиров. Голод, вызванный недостатком углеводов, и высокий уровень синтезируемых кетонных тел, приводят к стресс-реакции, в результате которой активируется множество транскрипционных факторов и кофакторов, в том числе и сиртуин 1, АМПК, PGC-1 $\alpha$ , что значительно усиливает митохондриальный биогенез. Так же сообщается, что подобная диета уменьшает количество мутантных ДНК, увеличивает число разобщающих белков и повышает уровень митохондриального глутатиона [23].

Наряду с подходом, направленным на стимуляцию биогенеза митохондрий, внимания заслуживает так же поддерживающая терапия митохондриальной дис-

функции, представляющая собой применение ко-факторов и витаминов, направленная на компенсирование различных аспектов митохондриальной дисфункции [16, 22]. Наиболее активно в настоящее время исследуются кофермент Q10 и его аналоги, L-карнитин, дихлорацетат, альфа-липовая кислота [22, 28].

Наиболее благоприятным свойством коэнзима Q10 является его двойная роль в качестве компонента дыхательной цепи и одного из самых эффективных сборщиков АФК [11]. Несмотря на благотворное влияние, отсутствие побочных эффектов и широкое применение коэнзима Q10 в терапии митохондриальных заболеваний, доказательная база остается недостаточной ввиду нехватки клинических исследований этого препарата на больших когортах пациентов [24].

L-Карнитин играет важную роль в процессе окисления и этерификации жирных кислот. Первичный дефицит карнитина из-за дефектов синтеза не является типичным признаком митохондриального расстройства, но у пациентов с митохондриальной патологией часто наблюдается низкий уровень L-карнитина в плазме. L-карнитин в основном используется у пациентов с митохондриальными нарушениями, чтобы восстановить уровень свободного карнитина. В основном L-карнитин используется вместе с коэнзимом Q10 [9].

Дихлорацетат поддерживает активным пируватдегидрогеназый комплекс за счет ингибирования активности его киназы, обеспечивая, таким образом, снижение уровня молочной кислоты. Он не рекомендуется пациентам с MELAS из-за отсутствия каких-либо полезных эффектов и потенциальной роли в нервной токсичности. Применение дихлорацетата также следует избегать в случаях, когда пациенты склонны к развитию периферической нейропатии [10].

Идебенон, будучи аналогом коэнзима Q, обеспечивает перенос электронов в процессе клеточного дыхания. Исследование о влиянии идебенона на фибробласты больных нейроофтальмопатией Лебера продемонстрировало заметное улучшение

ние в функционировании комплекса I, но в тоже время разнонаправленное влияние на процессы клеточного дыхания в целом. Это поставило под сомнение возможную эффективность препарата. Однако рандомизированное контролируемое исследование пациентов с врожденной нейрофтальмопатией Лебера показало заметное улучшение остроты зрения при терапии идебеноном [14].

Альфа-липоевая кислота является кофактором трех митохондриальных ферментов (дигидролипоилацетилтрансферазы,  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназы и декарбоксилазы  $\alpha$ -кетокислот с разветвленной цепью) и впервые использовалась для лечения дефицита пируватдегидрогеназного комплекса почти 25 лет назад. Недавно было установлено, что у ряда пациентов с нарушением энергетического метаболизма в митохондриях имеются дефекты в синтезе липоевой кислоты. Возможно, что лечение с помощью липоевой кислоты сможет оказать благоприятный эффект для этой группы пациентов [17].

Подводя итог вышесказанному, следует подчеркнуть, что необходимо дальнейшее изучение митохондриальной дисфункции, как в качестве ключевого патогенетического звена отдельных заболеваний, так и в качестве посредника общеметаболических сдвигов всего организма, а также аспектов её идентификации, что в совокупности позволит выработать наиболее оптимальную стратегию коррекции митохондриальных расстройств.

#### Литература

1. Вторичная митохондриальная дисфункция при остром коронарном синдроме / Ю.А. Васюк [и др.] // РФК. – 2007. – №1. – С. 41-47.
2. Головач Н.А. Оценка состояния систем ПОЛ и АОС у больных акне с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта при включении в комплексную терапию апипрепаратов/ Н.А. Головач, Н.П. Ермошина, С.А. Исаков // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2014. – №1. – С. 38-42.
3. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клиничко-биохимические аспекты / Е.Е. Дубинина. – СПб.: Изд-во «Медицинская пресса», 2006. – 400 с.
4. Ильичева А.С. Характеристика продуктов окислительного повреждения белков миокарда на фоне гипергомоцистеинемии / А.С. Ильичева, М.А. Фомина, Д.В. Медведев // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2014. – №4. – С. 37-42.
5. Ильичева А.С. Состояние окислительного карбонилирования белков мышечных тканей при выраженной гипергомоцистеинемии / А.С. Ильичева, М.А. Фомина // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2015. – №1. – С. 45-51.
6. Урясьев О.М. Роль оксида азота в регуляции дыхательной системы / О.М. Урясьев, А.И. Рогачиков // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2014. – №2. – С. 133-139.
7. Ajith T.A. Mitochondria-targeted agents: Future perspectives of mitochondrial pharmaceuticals in cardiovascular diseases / T.A. Ajith, T.G. Jayakumar // World J Cardiol. – 2014. – Vol. 6, № 10. – P. 1091-1099.
8. Bastin J. Exposure to resveratrol triggers pharmacological correction of fatty acid utilization in human fatty acid oxidation-deficient fibroblasts / J. Bastin, A. Lopes-Costa, F. Djouadi // Hum Mol Genet. – 2011. – Vol. 20, №10. – P. 2048-2057.
9. Cofactor treatment improves ATP synthetic capacity in patients with oxidative phosphorylation disorders / B.J. Marriage [et al.] // Mol Genet Metab. – 2004. – Vol. 81, №4. – P. 263-272.
10. Dichloroacetate causes toxic neuropathy in MELAS: a randomized, controlled clinical trial / P. Kaufmann [et al.] // Neurology. – 2006. – Vol. 66, №3. – P. 324-330.
11. Dimauro S. A critical approach to the therapy of mitochondrial respiratory chain and oxidative phosphorylation diseases / S. Dimauro, P. Rustin // Biochim Biophys Acta. – 2009. – Vol. 1792. – P. 1159-1167.

12. Douglas C.W. Mitochondrial Energetics and Therapeutics / C.W. Douglas, F. Weiwei, P. Vincent // *Annu Rev Pathol.* – 2010. – Vol. 5. – P. 297-348.
13. Fosslien E. Review: Mitochondrial medicine cardiomyopathy caused by defective oxidative phosphorylation / E. Fosslien // *Ann Clin Lab Sci.* – 2003. – Vol. 33, №4. – P. 371-395.
14. Fraser Alexander J. The Neuro-Ophthalmology of Mitochondrial Disease / Alexander J. Fraser, Valérie Biousse, Nancy J. Newman // *Surv Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 55, № 4. – P. 299-334.
15. Idebene increases mitochondrial complex I activity in fibroblasts from LHON patients while producing contradictory effects on respiration / C. Angebault [et al.] // *BMC Res Notes.* – 2011. – Vol. 4. – P. 557.
16. Kanabus M. Development of pharmacological strategies for mitochondrial disorders / M. Kanabus, S.J. Heales, S. Rahman // *British Journal of Pharmacology.* – 2014. – Vol. 171, №8. – P. 1798-1817.
17. Lipoic acid synthetase deficiency causes neonatal-onset epilepsy, defective mitochondrial energy metabolism, and glycine elevation / J.A. Mayr [et al.] // *Am J Hum Genet.* – 2011. – Vol. 89, №6. – P. 792-797.
18. Long-term follow-up of bezafibrate treatment in patients with the myopathic form of carnitinepalmitoyltransferase 2 deficiency / J.P. Bonnefont [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* – 2010. – Vol. 88, № 1. – P. 101-108.
19. Mailloux Ryan J. Teaching the fundamentals of electron transfer reactions in mitochondria and the production and detection of reactive oxygen species / Ryan J. Mailloux // *Redox Biology.* – 2015. – Vol. 4. – P. 381-398.
20. Marín-García J. Abnormal cardiac and skeletal muscle mitochondrial function in pacing-induced cardiac failure / J. Marín-García, M.J. Goldenthal, G.W. Moe // *Cardiovasc Res.* – 2001. – Vol. 52, № 1. – P. 103-110.
21. Mitochondrial Disease: Clinical Aspects, Molecular Mechanisms, Translational Science, and Clinical Frontiers / Ben Thornton [et al.] // *J Child Neurol.* – 2014. – Vol. 29, №9. – P. 1179-1207.
22. Mitochondrial disorders: Challenges in diagnosis & treatment / Nahid Akhtar Khan [et al.] // *Indian J Med Res.* – 2015. – Vol. 141, № 1. – P. 13-26.
23. Nunnari J. Mitochondria: in sickness and in health / J. Nunnari, A. Suomalainen // *Cell.* – 2012. – Vol. 148, №6. – P. 1145-1159.
24. Quinzii C.M. Coenzyme Q and mitochondrial disease / C.M. Quinzii, M. Hirano // *Dev Disabil Res Rev.* – 2010. – Vol. 16, №2. – P. 183-188.
25. Screening for active small molecules in mitochondrial complex I deficient patient's fibroblasts, reveals AICAR as the most beneficial compound / A. Golubitzky [et al.] // *PLoS ONE.* – 2011. – Vol. 6, №10. – P. e26883.
26. Taylor R.W. Mitochondrial DNA mutations in human disease / R.W. Taylor, D.M. Turnbull // *Nat Rev Genet.* – 2005. – Vol. 6. – P. 389-402.
27. The effect of training on the expression of mitochondrial biogenesis- and apoptosis-related proteins in skeletal muscle of patients with mtDNA defects / P.J. Adhihetty [et al.] // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2007. – Vol. 293, №3. – P. 672-680.
28. Wallace D.C. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine / D.C. Wallace // *Annu. Rev. Genet.* – 2005. – Vol. 39. – P. 359-407.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бельских Эдуард Сергеевич – клинический ординатор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

E-mail: ed.bels@yandex.ru

Звягина Валентина Ивановна – к.б.н., доц. кафедры биологической химии с курсом КЛД ФДПО ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

E-mail: vizvyagina@yandex.ru

Урясьев Олег Михайлович – д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

E-mail: uryasev08@yandex.ru