

УДК 617.731-007.23-056.7-076

<https://doi.org/10.23888/HMJ2025131113-126>

Поиск новых лабораторных методов диагностики наследственной оптической нейропатии Лебера

А. Д. Чупров^{1,2}, Е. А. Пидодний¹, Т. В. Казакова¹ ✉, О. В. Маршинская¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С. Н. Федорова» (филиал), Оренбург, Российская Федерация

² Оренбургский государственный университет, Оренбург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку: Казакова Татьяна Витальевна, nauka@mail.ofmntk.ru

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Определение и валидация специфических и надежных диагностических критериев митохондриальных заболеваний, в частности наследственной оптической нейропатии Лебера, становится насущной потребностью научного сообщества. В связи с этим в сфере лабораторной диагностики актуальны разработка и оптимизация протоколов обследования пациентов, свидетельствующих о нарушениях функционального состояния компонентов дыхательной цепи митохондрий.

Цель. Дать характеристику основным метаболическим изменениям в организме, возникающим при митохондриальной дисфункции.

В обзоре представлены современные данные об основных метаболических изменениях у пациентов на фоне дисфункции митохондрий и дана характеристика основным биохимическим маркерам при нарушении функционирования электрон-транспортной цепи.

Заключение. Как показал анализ отечественной и зарубежной литературы, сложность наследственной оптической нейропатии Лебера, выраженной клиническим и биохимическим полиморфизмом, затрудняет диагностику данного заболевания и не позволяет выявить единый релевантный биомаркер. Однако возможно, что комбинированная оценка параметров, характеризующих различные аспекты морфофункционального состояния митохондрий, может стать хорошей стратегией в скрининге и мониторинге течения оптической нейропатии Лебера.

Ключевые слова: *митохондриальные заболевания; маркеры; метаболомика; протеомика*

Для цитирования:

Чупров А. Д., Пидодний Е. А., Казакова Т. В., Маршинская О. В. Поиск новых лабораторных методов диагностики наследственной оптической нейропатии Лебера // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2025. Т. 13, № 1. С. 113–126. <https://doi.org/10.23888/HMJ2025131113-126>.

<https://doi.org/10.23888/HMJ2025131113-126>

Search for New Laboratory Methods for Diagnostics of Leber's Hereditary Optic Neuropathy

Aleksandr D. Chuprov^{1,2}, Ekaterina A. Pidodniy¹, Tat'yana V. Kazakova¹ ✉, Olga V. Marshinskaya¹

¹ S. N. Fedorov National Medical Research Center 'Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye Microsurgery" (Branch), Orenburg, Russian Federation

² Orenburg State University, Orenburg, Russian Federation

Corresponding author: Tat'yana V. Kazakova, nauka@mail.ofmmtk.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION: Determination and validation of specific and reliable diagnostic criteria for mitochondrial diseases, in particular, Leber's hereditary optic neuropathy, is becoming an urgent need of the scientific community. In this context, the development and optimization of patients' examination protocols indicating disorders in the functional state of the mitochondrial respiratory chain components are relevant in the laboratory diagnostics.

AIM: To characterize the main metabolic changes in an organism in mitochondrial dysfunction. In the review, modern data on the main metabolic changes in patients with mitochondrial dysfunction are presented, and characteristics of the main biochemical markers of the electron transport chain dysfunction are given.

CONCLUSION: As shown by the analysis of the domestic and foreign literature, the complexity of Leber's hereditary optic neuropathy manifested by the clinical and biochemical polymorphism, impedes the diagnosis of this disease and does not permit to isolate a unique relevant biomarker. However, a combined assessment of parameters characterizing various aspects of the morphofunctional condition of mitochondria, may probably become a good strategy in screening and monitoring the course of Leber's optic neuropathy.

Keywords: *mitochondrial diseases; markers; metabolomics; proteomics*

For citation:

Chuprov A. D., Pidodniy E. A., Kazakova T. V., Marshinskaya O. V. Search for New Laboratory Methods for Diagnostics of Leber's Hereditary Optic Neuropathy. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2025;13(1):113–126. <https://doi.org/10.23888/HMJ2025131113-126>.

Список сокращений

АТФ — аденозинтрифосфат

ГКС — ганглиозные клетки сетчатки

ЗН — зрительный нерв

МЗ — митохондриальные заболевания

МД — митохондриальная дисфункция

мтДНК — митохондриальная ДНК

НОН — наследственные оптические нейропатии

НОНЛ — наследственная оптическая нейропатия

Лебера

ядДНК — ядерная ДНК

FGF-21 — фактор роста фибробластов-21

GDF-1 — фактор дифференцировки/роста-15

Актуальность

Одной из причин внезапного двустороннего снижения зрения у лиц молодого и среднего возраста являются наследственные оптические нейропатии (НОН), представляющие собой группу генетически гетерогенных заболеваний зрительного нерва (ЗН) [1]. По данным эпидемиологического мониторинга разных стран распространенность НОН оценивается в один случай на 10 тыс.–50 тыс. человек [2]. Следует отметить, что наиболее распространенной среди генетических причин заболевания ЗН является наследственная оптическая нейропатия Лебера (НОНЛ), приводящая к потере центрального зрения. Помимо зрительных нарушений, которые являются основными проявлениями НОНЛ, в некоторых случаях данное заболевание может сопровождаться нарушением сердечной проводимости и неврологическими отклонениями (постуральный тремор, атаксия, дистония) [3].

Парадигмой формирования данного заболевания долгое время считались точечные мутации цитоплазматических генов митохондриальной ДНК (мтДНК). Однако в 2017 г. учеными были выявлены и ядерные гены, изменение генетического материала которых вызывают НОНЛ-подобный фенотип. На фоне изменения митохондриального и ядерного генома у пациентов с НОНЛ происходит нарушение окислительного фосфорилирования митохондрий, в результате чего изменяется баланс внутриклеточной биоэнергетики, повышается образование активных форм кислорода [4]. Клинически дефекты в функционировании митохондрий по-разному проявляются со стороны конкретных органов и тканей, однако, в первую очередь, страдают наиболее энер-

гозависимые. Известно, что ганглиозные клетки сетчатки (ГКС) в преламинарной части папилломакулярного пучка и их аксоны особо чувствительны к нарушениям гомеостаза митохондрий, поскольку характеризуются высокой метаболической активностью и энергетическими потребностями. Вследствие нарушения функции митохондрий происходит апоптотическая гибель ГКС и их аксонов, что приводит к развитию частичной атрофии ЗН [5].

Несмотря на широкий спектр клинических методов исследований, применяемых врачами–офтальмологами, проблема точной постановки диагноза НОНЛ остается затруднительной даже для опытных специалистов. Это связано с тем, что данные наследственного анамнеза не всегда указывают на наследственный генез оптической нейропатии, а также обусловлено особенностями фенотипического проявления генетического эффекта (неполная пенетрантность, вариабельная экспрессия) и разнообразными клиническими проявлениями, которые скрывают главную причину снижения зрения. По данным Н. Л. Шеремет, и др. до 60% пациентов с диагностированным заболеванием ЗН определенной этиологии имеют совершенно иной генез заболевания [6]. Так, НОНЛ необходимо отличать от доминантной оптической нейропатии (мутации в гене *OPA1*), ненаследственных форм поражения ЗН (токсические и алиментарные нейропатии), дегенеративных заболеваний центральной нервной системы (например, рассеянный склероз) [3]. Важно подчеркнуть, что прогноз и терапевтическая стратегия оптической нейропатии существенно различается в зависимости от механизма развития данной патологии [7]. В связи с этим специалистам важно как можно раньше определить причины и условия

возникновения оптической нейропатии и предотвратить тем самым необратимые осложнения.

Благодаря современным достижениям молекулярной биологии и генетики, секвенирование митохондриального и ядерного генома получило широкое распространение и упростило обнаружение и верификацию НОНЛ [8]. Однако исследование мтДНК и яДНК, в частности полное секвенирование, а также секвенирование нового поколения, является дорогостоящей процедурой. Наряду с высокой стоимостью проведения, исследователи сталкиваются с необходимостью обрабатывать большие массивы данных, что требует время и соответствующие вычислительные мощности. Это препятствует широкому использованию геномных технологий в практике работы небольших клинических лабораторий. Кроме того, существует ряд трудностей в интерпретации полученных результатов, особенно при обнаружении новых генов или новых вариантов нуклеотидной последовательности [9].

Представленные факты свидетельствуют о необходимости поиска новых дополнительных методов предиктивной диагностики НОНЛ, разработки способов оценки тяжести состояния и эффективности проводимой терапии. С практической точки зрения врачам-офтальмологам важно подобрать наиболее оптимальный диагностический тест для пациентов с подозрением на НОНЛ, который позволит более точно сформулировать предположительный диагноз. Следует отметить, что экономический фактор продолжает играть немаловажную роль при внедрении новых технологий в клиническую практику. В связи с этим исследования, направленные на поиск и изучение лабораторных маркеров НОНЛ становятся актуальными и могут стать важным этапом в диагностике данной патологии и быть дополнительной доказательной базой развития заболевания.

Цель. Дать характеристику основным метаболическим изменениям в организме, возникающим при митохондриальной дисфункции (МД).

Материалы и методы

Обобщение данных и стратегия электронного поиска проводились в соответствии с международными рекомендациями PRISMA. Проведен обзор опубликованных исследований в наукометрических базах PubMed, WoS и Scopus.

Результаты

В настоящее время происходит активное внедрение в медицинскую практику методов исследования морфофункционального состояния митохондрий, которые могут помочь выявить пациентов с митохондриальными заболеваниями (МЗ). Однако анализ научных публикаций указывает на то, что диагностика дефектов электрон-транспортной цепи и нарушений энергетического обмена является достаточно сложной задачей из-за гетерогенности и вариабельности данной группы патологий. По этой причине перед клиницистами встала проблема выделения критериев диагностики первичного МЗ и дифференциальной диагностики с фенотипически сходными состояниями. В течение последних нескольких десятилетий учеными было предпринято несколько попыток по разработке диагностических критериев, которые необходимо анализировать у пациентов при подозрении на наличие МД. Однако следует отметить, что до сих пор не было четкого определения того, какие метаболиты следует учитывать, а также точных значений, которые следует считать диагностическими. Согласно анализу литературы, лаборатории по всему миру используют разные методы исследований, при этом базовые ферментативные анализы, критически важные для объективной оценки функции митохондрий, не стандартизированы среди диагностических центров. В этой связи, в большинстве случаев окончательный диагноз специалисты устанавливают только после сопоставления клинических, лабораторных, функциональных и инструментальных данных.

Как ранее было указано, патогенез НОНЛ связан с нарушениями функциональных процессов в митохондриях —

органеллах, которые играют ключевую роль в поддержании гомеостаза клетки. МД при данном заболевании обусловлена мутациями в генах, кодирующих белки комплекса I (НАДН-дегидрогеназный комплекс) электрон-транспортной цепи, в результате чего происходит нарушение процесса окислительного фосфорилирования, наступает энергетический дефицит тканей и развивается ряд дефектов метаболических путей, включая цикл трикарбоновых кислот, гликолиз, метаболизм жирных кислот. Все это может привести к изменению содержания в организме различных метаболитов, включая пируват, лактат, глутамат, жирные и органические кислоты, аминокислоты и др. [10]. Однако в литературе представлены дискуссионные данные немногочисленных исследований об изменении метаболомного профиля пациентов с НОНЛ.

В связи с этим, далее будут рассмотрены основные соединения, которые возможно могут быть использованы в качестве предикторов в диагностических и прогностических целях НОНЛ.

Органические кислоты в крови. Лактат и пируват

В современной литературе не описано универсальных высокоспецифических и чувствительных биохимических тестов для диагностики конкретных МЗ. Однако, по данным Общества митохондриальной медицины (США), в комплекс первой линии обследований при подозрении на МД входит определение содержания органических кислот и аминокислот в различных биологических жидкостях [11].

Органические кислоты представляют собой низкомолекулярные соединения, которые являются продуктами промежуточного и конечного обмена углеводов, аминокислот, липидов, стероидов и биогенных аминов. Считается, что высокий уровень в крови лактата (молочная кислота) является одним из биохимических индикаторов МЗ [12]. Как известно, лактат представляет собой продукт анаэробного гликолиза и в нормальных условиях нахо-

дится в определенном равновесии (10:1) с его предшественником — пируватом (пирувиноградная кислота). Учеными сообщается, что нарушение окислительного фосфорилирования в митохондриях приводит к снижению эффективности аэробных процессов клеточного энергообмена с последующим снижением синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) [13]. Вследствие этого органы и ткани, которым требуется много энергии, компенсируют данный дефицит активацией анаэробных процессов, переключаясь на гликолиз. По этой причине происходит накопление кислых продуктов метаболизма — пирувата и, следовательно, лактата, в результате чего развивается молочный ацидоз. Следует отметить, что избыточные концентрации конечного субстрата анаэробного гликолиза тормозят последнюю реакцию гликолитического цикла.

Согласно S. Parikh, и др. (2015) чувствительность и специфичность диагностического теста на лактат при МЗ составляет 34–62% и 83–100% соответственно [14]. Учеными было установлено, что у пациентов с НОНЛ отмечалось повышение содержания в крови данной органической кислоты, а также происходило изменение соотношения лактат/пируват [15]. Однако следует отметить, что в работе других исследований, напротив, сообщалось, что уровень молочной кислоты оставался в пределах референтных значений или лишь незначительно повышался при НОНЛ [16]. Таким образом, изменение содержания молочной кислоты в крови у пациентов с НОНЛ остается до сих пор спорным вопросом, однако вполне возможно может быть важным показателем развития данного заболевания.

Важно отметить, что повышенный уровень лактата установлен не только при МД. Рядом авторов сообщается, что существует множество потенциальных причин изменения его содержания в крови. Например, ложное повышение уровня молочной кислоты может быть вызвано неправильными методами отбора образцов (длительное наложение жгута или трудность отбора

проб), а также наблюдается у пациентов и при других нарушениях (тканевая гипоксия, почечная недостаточность, лекарственная интоксикация, сепсис и др.) [17].

Пируват играет важную роль в энергетическом метаболизме митохондрий, являясь связующим звеном между гликолизом и циклом трикарбоновых кислот (цикл Кребса, цитратный цикл). Как правило, уровень пировиноградной кислоты в крови часто оценивается вместе с уровнем лактата в качестве диагностического инструмента для МЗ, так как лактоацидоз возникает при повышении содержания пирувата. Получение данных о содержании пировиноградной кислоты необходимо для количественного определения соотношения лактат/пируват, которое косвенно отражает окислительно-восстановительный потенциал пары NADH/NAD [18]. Следует отметить, что соотношение лактат/пируват считается даже более специфичным биомаркером МЗ. Данный показатель позволяет дифференцировать различные нарушения друг от друга. Например, при наследственном дефиците пируватдегидрогеназы у пациентов обычно наблюдается пропорциональное повышение лактата и пирувата и, следовательно, остается их нормальное соотношение, в то время как у пациентов с МД уровень лактата сравнительно выше пирувата, что свидетельствует о дефекте в системе окислительно-го фосфорилирования [19].

Сообщается, что чувствительность и специфичность диагностического теста на пируват при МЗ составляет 34,6–88,2% и 81,2–87,2% соответственно [20]. По данным ряда ученых было установлено, что уровень пирувата в крови у многих пациентов с МД повышен. В частности, в работе японских и американских ученых отмечалось высокое содержание пирувата у пациентов с НОНЛ [21].

Известно, что пируват является нестабильным веществом, в связи с чем при несоблюдении правил отбора и транспортировки образцов (образцы крови необходимо отбирать в охлажденные льдом пробирки, содержащие перхлорат) могут

быть получены ложные результаты. Следует также отметить, что уровень пирувата в крови может увеличиваться при нарушениях метаболизма пировиноградной кислоты (снижение активности пируватдегидрогеназы, пируваткарбоксилазы или биотинидазы) [22].

Органические кислоты в моче

По данным ряда авторов, определение содержания органических кислот в моче является более предпочтительным и простым в проведении методом анализа [23]. Согласно одной из систем диагностических критериев МЗ, отклонения в содержании органических кислот в моче, а именно, повышение содержания лактата, промежуточных продуктов цикла трикарбоновых кислот, а также этилмалоновой, 3-метилглутаконовой или дикарбоновых кислот (адипиновой, субериновой и себаценовой) рассматриваются в качестве индикаторных показателей МД [24]. Следует отметить, что в одном из исследований у пациентов с НОНЛ была выявлена повышенная экскреция промежуточных продуктов цикла Кребса с мочой [25].

Тем не менее, ученые отмечают, что экскреция органических кислот при различных МД может характеризоваться значительной вариабельностью [26]. В связи с этим, изменение содержания представленных соединений не является строго специфичным признаком для конкретного митохондриального расстройства. Помимо этого, специалистами сообщается, что анализ мочи на органические кислоты в период клинической стабильности может иметь довольно низкую чувствительность и отклонения в их содержании чаще проявляются при наличии острых симптомов [27]. К тому же изменение содержания органических кислот в моче может быть следствием других патологических состояний (например, печеночная недостаточность), а также неправильного питания или длительного голодания, приема лекарственных препаратов [28].

Тем не менее, анализ на содержание органических кислот в моче может прово-

даться у пациентов с подозрением на наличие МЗ, в частности НОНЛ, особенно после появления острых симптомов, что предоставит дополнительную доказательную базу о нарушении функции дыхательной цепи, а также поможет дифференцировать патологии с похожими клиническими проявлениями (органические ацидурии) [9].

Аминокислоты в крови

Митохондрии играют важную роль в метаболизме аминокислот, поэтому в условиях МД могут наблюдаться определенные изменения в их содержании. По данным Общества митохондриальной медицины (США), количественное определение аминокислотного состава крови входит в алгоритм диагностики МЗ [29]. Учеными было установлено, что содержание аланина в крови (более 450 мкмоль/л) может свидетельствовать о МД с достаточно высокой специфичностью [13]. Аланин представляет собой протеиногенную аминокислоту, которая является продуктом переаминирования пирувата и, поэтому ее содержание зависит от уровня молочной и пировиноградной кислот. Сообщается, что повышенное содержание данной аминокислоты в крови часто встречается у пациентов с высоким содержанием лактата [30]. Исследования, изучившие смешанную когорту пациентов с разными МЗ, выявили повышенное содержание аланина в образцах крови, а также ликвора [31]. Однако следует отметить, что увеличение содержания аланина отмечается и при других заболеваниях (лактоацидоз иной этиологии, гиперинсулинемия, хронический дефицит витамина В₁, прием определенных лекарственных средств), что нужно принимать во внимание при интерпретации результатов. Более того, содержание аланина в пределах нормы не исключает наличия МД у пациента [32].

Интересно отметить, что по данным метаболомных исследований у пациентов с НОНЛ, напротив, было установлено снижение содержания всех протеиногенных аминокислот, включая и аланин [33]. Авторы обосновывают полученные результа-

ты снижением синтеза АТФ, что приводит к сокращению пула аминокислот. Результаты подобных работ свидетельствуют о том, что возникающие при НОНЛ функциональные нарушения в комплексе I дыхательной цепи влияют на метаболизм аминокислот. Тем не менее, анализ аминокислотного состава биологических жидкостей у пациентов с НОНЛ остается недостаточно представленным в отечественной и зарубежной научной литературе.

Цитокины в крови

В последние годы учеными была показана высокая информативность определения содержания в сыворотке крови пациентов с МЗ фактора роста фибробластов-21 (FGF-21) и фактора дифференцировки/роста-15 (GDF-15) [34].

FGF-21 представляет собой гормоноподобный цитокин, регулирующий метаболизм углеводов и липидов [35]. Учеными была выдвинута гипотеза о том, что данный интерлейкин выступает в качестве метаболического медиатора адаптации к митохондриальному стрессу. Во многих исследованиях было установлено, что сывороточное содержание FGF-21 выше у пациентов с дисфункцией комплекса I дыхательной цепи (> 200 пг/мл) при сравнении с условно-здоровыми людьми. По данным клинических исследований, повышение уровня данного показателя коррелировало с тяжестью МЗ [36].

Согласно В. J. Shayota (2024) чувствительность и специфичность анализа на FGF-21 составляет 20,0–82,8% и 57,5–97,2% соответственно. Учеными также отмечается, что изменение сывороточного уровня FGF-21 происходит и при других заболеваниях, включая ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, ишемическую болезнь сердца, неалкогольную жировую болезнь печени и хронические заболевания почек [37]. GDF-15 представляет собой цитокин суперсемейства трансформирующего фактора роста β (TGF- β), регулирующий клеточный ответ на стрессовые сигналы и воспаление. Учеными было установлено, что уровень

GDF-15 значительно выше в сыворотке крови пациентов с МД [38]. По данным В. J. Shayota (2024) чувствительность и специфичность анализа на GDF-15 составляет 66,0–97,9% и 64,0–97,0% соответственно, что делает данный показатель одним из высокоспецифичных диагностических биомаркеров при МЗ. Однако следует отметить, что изменение содержания в крови GDF-15 также связано со многими другими заболеваниями (сердечно-сосудистые заболевания, сепсис, рак и сахарный диабет) [39].

Таким образом, более высокая информативность характерна для GDF-15, что возможно обусловлено специфичностью FGF-21 для МЗ с преимущественным поражением скелетных мышц, в то время как уровень GDF-15 повышается при любой МД вне зависимости от клинического фенотипа [4]. Тем не менее эффективность оценки данных цитокинов для диагностики отдельных групп митохондриальных нарушений по-прежнему исследуется учеными. В немногочисленных работах исследователями было проведено определение содержания FGF-21 и GDF-15 в сыворотке и плазме крови у пациентов с НОНЛ. Согласно полученным результатам, диапазон концентраций данных цитокинов существенно не отличался от контрольных значений [40]. Однако следует отметить, что клинических и экспериментальных данных об изменении содержания FGF-21 и GDF-15 у пациентов с НОНЛ в литературе представлено недостаточно.

Ацилкарнитиновый профиль

Согласно обзору литературы, для оценки внутриклеточного энергетического обмена информативно определение содержания в крови ацилкарнитинов — промежуточных продуктов биохимических реакций клеточного метаболизма, представляющих собой сложные эфиры L-карнитина и жирных кислот [41]. Как известно, данные соединения играют ключевую роль в β-окислении жирных кислот — именно L-карнитин отвечает за транспорт жирных кислот в митохондрии, переводя длинно-

цепочечные жирные кислоты в виде сложных эфиров (ацилкарнитинов) из цитоплазмы через наружную и внутреннюю мембраны митохондрий в матрикс с последующим окислением и образованием энергии в виде молекул АТФ [42, 43]. Помимо этого, рядом авторов сообщается, что ацилкарнитины принимают участие в детоксикации, контроле кетогенеза и глюконеогенеза, стабилизации клеточных мембран [44–46].

Содержание ацилкарнитинов в крови находится под строгим гомеостатическим контролем. Известно, что на долю длинноцепочечных ацилкарнитинов в плазме крови приходится примерно 83% от общего пула, на долю короткоцепочечных форм — 17%, при этом 75% из них составляет ацилкарнитин (С2, биологически активная форма L-карнитина) [47]. Следует отметить, что отклонение содержания ацилкарнитинов в крови от референтных значений используется в диагностике врожденных нарушений обмена веществ [42]. В ряде исследований было выявлено изменение уровней различных ацилкарнитинов в плазме крови при нарушении обмена веществ, диабете, сердечно-сосудистых заболеваниях, некоторых видах рака, неврологических расстройствах и офтальмологических патологиях [48–52]. В связи с этим оценка содержания короткоцепочечных, среднецепочечных и длинноцепочечных ацилкарнитинов в крови используется в качестве маркера состояния энергетического обмена, митохондриальной и пероксисомальной активности β-окисления [41]. Сообщается, что соотношение «ацилкарнитин/свободный карнитин» в крови является показателем количества ацилированных карнитинов по отношению к свободным карнитинам. Повышение данного показателя (более 0,4 единиц) свидетельствует об изменении митохондриального метаболизма [53]. Поскольку НОНЛ ассоциирована с МД, можно допустить, что это также влияет и на процессы β-окисления жирных кислот и, как следствие, сказывается на уровне ацилкарни-

тинов в крови. Однако следует отметить, что в доступной научной литературе не обнаружено исследований, подтверждающих данное предположение.

Заключение

Анализ современной литературы показал, что определение и валидация специфических и надежных диагностических критериев митохондриальных заболеваний, в частности наследственной оптической нейропатии Лебера, становятся насущной потребностью научного сообщества. Подтверждающая генетическая диагностика наследственной оптической нейропатии Лебера является наиболее предпочтительным подходом, однако остается по-прежнему дорогостоящей процедурой. В связи с этим в сфере лабораторной диагностики наследственной оптической нейропатии Лебера актуальны

разработка и оптимизация протоколов биохимического обследования пациентов, свидетельствующих о нарушениях функционального состояния компонентов дыхательной цепи митохондрий. Сложность патологии, выраженная клиническим и биохимическим полиморфизмом, затрудняет диагностику данного заболевания, как на клиническом, так и на лабораторном уровне, что не позволяет выявить релевантный биомаркер. Однако, несмотря на то, что ни один из рассмотренных отдельных показателей не может полностью подтвердить наличие наследственной оптической нейропатии Лебера, возможно, что комбинированная оценка данных параметров, характеризующих различные аспекты морфофункционального состояния митохондрий, может стать хорошей стратегией в скрининге и мониторинге течения заболевания.

Список источников

1. Yao S., Zhang X., Jin X., et al. Proteomic Profiling Reveals Increased Glycolysis, Decreased Oxidoreductase Activity and Fatty Acid Degradation in Skin Derived Fibroblasts from LHON Patients Bearing m.G11778A // *Biomolecules* (Basel). 2022. Vol. 12, No. 11. P. 1568. doi: 10.3390/biom12111568
2. Sathianvichitr K., Sigkaman B., Chirapapaisan N., et al. The epidemiology and mutation types of Leber's hereditary optic neuropathy in Thailand // *Ann. Med.* 2022. Vol. 54, No. 1. P. 1601–1607. doi: 10.1080/07853890.2022.2082517
3. Захарова Е.Ю., Михайлова С.В., Николаева Е.А., и др. Митохондриальные заболевания. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024. doi: 10.33029/9704-7955-1-MD-2024-1-232
4. Шеремет Н.Л., Андреева Н.А., Шмелькова М.С., и др. Митохондриальный биогенез при наследственных оптических нейропатиях // *Вестник офтальмологии*. 2019. Т. 135, № 5. С. 85–91. doi: 10.17116/oftalma201913505185
5. Yu-Wai-Man P., Newman N.J. Inherited eye-related disorders due to mitochondrial dysfunction // *Hum. Mol. Genet.* 2017. Vol. 26, No. R1. P. R12–R20. doi: 10.1093/hmg/ddx182
6. Шеремет Н.Л., Елисеева Д.Д., Брюхов В.В., и др. Оптические нейропатии как предмет междисциплинарного изучения // *Вестник офтальмологии*. 2023. Т. 139, № 3-2. С. 63–70. doi: 10.17116/oftalma202313903263
7. Шеремет Н.Л., Ханаква Н.А., Невиницына Т.А., и др. Современные возможности и перспективы изучения патогенеза, диагностики и лечения наследственных оптических нейропатий // *Вестник офтальмологии*. 2014. Т. 130, № 6. С. 62–70.
8. Невиницына Т.А., Шеремет Н.Л. Молекулярные механизмы митохондриальных заболеваний зрительного нерва и возможности патогенетического лечения // *Вестник офтальмологии*. 2016. Т. 132, № 1. С. 91–96. doi: 10.17116/oftalma2016132191-96
9. Крылова Т.Д., Куркина М.В., Баранова П.В., и др. Диагностическая значимость анализа органических кислот мочи при первичных митохондриальных заболеваниях // *Медицинская генетика*. 2021. Т. 20, № 10. С. 13–24. doi: 10.25557/2073-7998.2021.10.13-24
10. Мурашко Е.А., Мартышкина Ю.С., Дубровский Я.А. Метаболомное профилирование в изучении митохондриальных заболеваний // *Российский журнал персонализированной медицины*. 2022. Т. 2, № 2. С. 84–96. doi: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-84-96
11. Koene S., Smeitink J. Mitochondrial medicine // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2011. Vol. 34, No. 2. P. 247–248. doi: 10.1007/s10545-011-9292-x
12. Чепур С.В., Плужников Н.Н., Чубарь О.В., и др. Молочная кислота: динамика представлений о биологии лактата // *Успехи современной биологии*. 2021. Т. 141, № 3. С. 227–247. doi: 10.31857/S0042132421030042
13. Shayota B.J. Biomarkers of mitochondrial disorders // *Neurotherapeutics*. 2024. Vol. 21, No. 1. P. e00325. doi: 10.1016/j.neurot.2024.e00325

14. Parikh S., Goldstein A., Koenig M.K., et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society // *Genet. Med.* 2015. Vol. 17, No. 9. P. 689–701. doi: 10.1038/gim.2014.177
15. Hao A., Hideyama T., Katsumata J., et al. A case of late-onset Leber's hereditary optic neuropathy with elevated serum lactic acid and pyruvic acid levels by cycle ergometer exercise // *Neurology and Clinical Neuroscience.* 2018. Vol. 6, No. 6. P. 179–181. doi: 10.1111/ncn3.12219
16. Van Bergen N.J., Crowston J.G., Craig J.E., et al. Measurement of Systemic Mitochondrial Function in Advanced Primary Open-Angle Glaucoma and Leber Hereditary Optic Neuropathy // *PLoS One.* 2015. Vol. 10, No. 10. P. e0140919. doi: 10.1371/journal.pone.0140919
17. Andersen L.W., Mackenhauer J., Roberts J.C., et al. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels // *Mayo Clin. Proc.* 2013. Vol. 88, No. 10. P. 1127–1140. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.06.012
18. Sperl W., Fleuren L., Freisinger P., et al. The spectrum of pyruvate oxidation defects in the diagnosis of mitochondrial disorders // *J. Inher. Metab. Dis.* 2015. Vol. 38, No. 3. P. 391–403. doi: 10.1007/s10545-014-9787-3
19. Clarke C., Xiao R., Place E., et al. Mitochondrial respiratory chain disease discrimination by retrospective cohort analysis of blood metabolites // *Mol. Genet. Metab.* 2013. Vol. 110, No. 1-2. P. 145–152. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.07.011
20. Yamada K., Toribe Y., Yanagihara K., et al. Diagnostic accuracy of blood and CSF lactate in identifying children with mitochondrial diseases affecting the central nervous system // *Brain Dev.* 2012. Vol. 34, No. 2. P. 92–97. doi: 10.1016/j.braindev.2011.08.004
21. Berardo A., Emmanuele V., Vargas W., et al. Leber hereditary optic neuropathy plus dystonia, and transverse myelitis due to double mutations in MT-ND4 and MT-ND6 // *J. Neurol.* 2020. Vol. 267, No. 3. P. 823–829. doi: 10.1007/s00415-019-09619-z
22. Habarou F., Brassier A., Rio M., et al. Pyruvate carboxylase deficiency: An underestimated cause of lactic acidosis // *Mol. Genet. Metab. Rep.* 2014. Vol. 2. P. 25–31. doi: 10.1016/j.ymgmr.2014.11.001
23. Zhang Z., Liu J., Cheng Y., et al. Urine Analysis has a Very Broad Prospect in the Future // *Front. Anal. Sci.* 2022. Vol. 1. P. 812301. doi: 10.3389/frans.2021.812301
24. Wolf N.I., Smeitink J.A.M. Mitochondrial disorders: a proposal for consensus diagnostic criteria in infants and children // *Neurology.* 2002. Vol. 59, No. 9. P. 1402–1405. doi: 10.1212/01.wnl.0000031795.91814.d8
25. Esteiteit N., Hinttala R., Wibom R., et al. Secondary metabolic effects in complex I deficiency // *Ann. Neurol.* 2005. Vol. 58, No. 4. P. 544–552. doi: 10.1002/ana.20570
26. Kumps A., Duez P., Mardens Y. Metabolic, Nutritional, Iatrogenic, and Artfactual Sources of Urinary Organic Acids: A Comprehensive Table // *Clin. Chem.* 2002. Vol. 48, No. 5. P. 708–717.
27. Pallin D.J., Ronan C., Montazeri K., et al. Urinalysis in acute care of adults: pitfalls in testing and interpreting results // *Open Forum Infect. Dis.* 2014. Vol. 1, No. 1. P. ofu019. doi: 10.1093/ofid/ofu019
28. Effinger D., Hirschberger S., Yoncheva P., et al. A ketogenic diet substantially reshapes the human metabolome // *Clin. Nutr.* 2023. Vol. 42, No. 7. P. 1202–1212. doi: 10.1016/j.clnu.2023.04.027
29. Mitochondrial Medicine Society's Committee on Diagnosis; Haas R.H., Parikh S., Falk M.J., et al. The in-depth evaluation of suspected mitochondrial disease // *Mol. Genet. Metab.* 2008. Vol. 94, No. 1. P. 16–37. doi: 10.1016/j.ymgme.2007.11.018
30. Marliss E.B., Aoki T.T., Toews C.J., et al. Amino acid metabolism in lactic acidosis // *Am. J. Med.* 1972. Vol. 52, No. 4. P. 474–481. doi: 10.1016/0002-9343(72)90038-1
31. Koga Y., Povalko N., Inoue E., et al. Biomarkers and clinical rating scales for sodium pyruvate therapy in patients with mitochondrial disease // *Mitochondrion.* 2019. Vol. 48. P. 11–15. doi: 10.1016/j.mito.2019.02.001
32. Hubens W.H.G., Vallbona-Garcia A., de Coo I.F.M., et al. Blood biomarkers for assessment of mitochondrial dysfunction: An expert review // *Mitochondrion.* 2022. Vol. 62. P. 187–204. doi: 10.1016/j.mito.2021.10.008
33. Morvan D., Demidem A. NMR metabolomics of fibroblasts with inherited mitochondrial Complex I mutation reveals treatment-reversible lipid and amino acid metabolism alterations // *Metabolomics.* 2018. Vol. 14, No. 5. P. 55. doi: 10.1007/s11306-018-1345-9
34. Peñas A., Fernández-De la Torre M., Laine-Menéndez S., et al. Plasma Gelsolin Reinforces the Diagnostic Value of FGF-21 and GDF-15 for Mitochondrial Disorders // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, No. 12. P. 6396. doi: 10.3390/ijms22126396
35. Прощай Г.А., Ворохобина Н.В., Загарских Е.Ю., и др. Фактор роста фибробластов 21 и его влияние на метаболические процессы в организме человека // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина.* 2018. Т. 13, № 1. С. 38–45. doi: 10.21638/11701/spbu11.2018.104
36. Maresca A., Del Dotto V., Romagnoli M., et al.; ER-MITO Study Group. Expanding and validating the biomarkers for mitochondrial diseases // *J. Mol. Med. (Berl.).* 2020. Vol. 98, No. 10. P. 1467–1478. doi: 10.1007/s00109-020-01967-y
37. Semba R.D., Sun K., Egan J.M., et al. Relationship of serum fibroblast growth factor 21 with abnormal glucose metabolism and insulin resistance: the Baltimore Longitudinal Study of Aging // *J. Clin.*

- Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97, No. 4. P. 1375–1382. doi: 10.1210/jc.2011-2823
38. Poulsen N.S., Madsen K.L., Hornsyld T.M., et al. Growth and differentiation factor 15 as a biomarker for mitochondrial myopathy // *Mitochondrion*. 2020. Vol. 50. P. 35–41. doi: 10.1016/j.mito.2019.10.005
39. Huddar A., Govindaraj P., Chiplunkar S., et al. Serum fibroblast growth factor 21 and growth differentiation factor 15: Two sensitive biomarkers in the diagnosis of mitochondrial disorders // *Mitochondrion*. 2021. Vol. 60. P. 170–177. doi: 10.1016/j.mito.2021.08.011
40. Tsygankova P.G., Itkis Y.S., Krylova T.D., et al. Plasma FGF-21 and GDF-15 are elevated in different inherited metabolic diseases and are not diagnostic for mitochondrial disorders // *J. Inher. Metab. Dis*. 2019. Vol. 42, No. 5. P. 918–933. doi: 10.1002/jimd.12142
41. Dambrova M., Makrecka-Kuka M., Kuka J., et al. Acylcarnitines: Nomenclature, Biomarkers, Therapeutic Potential, Drug Targets, and Clinical Trials // *Pharmacol. Rev*. 2022. Vol. 74, No. 3. P. 506–551. doi: 10.1124/pharmrev.121.000408
42. Bjørndal B., Alterås E.K., Lindquist C., et al. Associations between fatty acid oxidation, hepatic mitochondrial function, and plasma acylcarnitine levels in mice // *Nutr. Metab. (Lond.)*. 2018. Vol. 15. P. 10. doi: 10.1186/s12986-018-0241-7
43. Меднова И.А., Серебров В.Ю., Байков А.Н., и др. Аминокислоты и ацилкарнитины как потенциальные метаболомные маркеры психозфрении: новые подходы к диагностике и терапии // *Бюллетень сибирской медицины*. 2019. Т. 18, № 4. С. 197–208. doi: 10.20538/1682-0363-2019-4-197-208
44. Wanders R.J.A., Visser G., Ferdinandusse S., et al. Mitochondrial Fatty acid Oxidation Disorders: Laboratory Diagnosis, Pathogenesis, and the Complicated Route to Treatment // *J. Lipid Atheroscler*. 2020. Vol. 9, No. 3. P. 313–333. doi: 10.12997/jla.2020.9.3.313
45. Carter A.L., Abney T.O., Lapp D.F. Biosynthesis and metabolism of carnitine // *J. Child Neurol*. 1995. Vol. 10, Suppl. 2. P. S3–S7. doi: 10.1177/0883073895010002S02
46. Virmani M.A., Cirulli M. The Role of L-Carnitine in Mitochondria, Prevention of Metabolic Inflexibility and Disease Initiation // *Int. J. Mol. Sci*. 2022. Vol. 23, No. 5. P. 2717. doi: 10.3390/ijms23052717
47. McCann M.R., George De la Rosa M.V., Rosania G.R., et al. L-Carnitine and Acylcarnitines: Mitochondrial Biomarkers for Precision Medicine // *Metabolites*. 2021. Vol. 11, No. 1. P. 51. doi: 10.3390/metabo11010051
48. Steiner N., Müller U., Hajek R., et al. The metabolomic plasma profile of myeloma patients is considerably different from healthy subjects and reveals potential new therapeutic targets // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, No. 8. P. e0202045. doi: 10.1371/journal.pone.0202045
49. Libert D.M., Nowacki A.S., Natowicz M.R. Metabolomic analysis of obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes: amino acid and acylcarnitine levels change along a spectrum of metabolic wellness // *PeerJ*. 2018. No. 6. P. e5410. doi: 10.7717/peerj.5410
50. Chao de la Barca J.M., Rondet-Courbis B., Ferré M., et al. A Plasma Metabolomic Profiling of Exudative Age-Related Macular Degeneration Showing Carnosine and Mitochondrial Deficiencies // *J. Clin. Med*. 2020. Vol. 9, No. 3. P. 631. doi: 10.3390/jcm9030631
51. Zhao S., Feng X.-F., Huang T., et al. The Association Between Acylcarnitine Metabolites and Cardiovascular Disease in Chinese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus // *Front. Endocrinol*. 2020. Vol. 11. P. 212. doi: 10.3389/fendo.2020.00212
52. Cao B., Wang D., Pan Z., et al. Metabolic profiling for water-soluble metabolites in patients with schizophrenia and healthy controls in a Chinese population: A case-control study // *World J. Biol. Psychiatry*. 2020. Vol. 21, No. 5. P. 357–367. doi: 10.1080/15622975.2019.1615639
53. Sharma S., Black S.M. Carnitine homeostasis, mitochondrial function, and cardiovascular disease // *Drug Discov. Today Dis. Mech*. 2009. Vol. 6, No. 1–4. P. e31–e39. doi: 10.1016/j.ddmec.2009.02.001

References

1. Yao S, Zhang X, Jin X, et al. Proteomic Profiling Reveals Increased Glycolysis, Decreased Oxidoreductase Activity and Fatty Acid Degradation in Skin Derived Fibroblasts from LHON Patients Bearing m.G11778A. *Biomolecules (Basel)*. 2022; 12(11):1568. doi: 10.3390/biom12111568
2. Sathianvichitr K, Sigkaman B, Chirapapaisan N, et al. The epidemiology and mutation types of Leber's hereditary optic neuropathy in Thailand. *Ann Med*. 2022;54(1):1601–7. doi: 10.1080/07853890.2022.2082517
3. Zakharova EYu, Mikhaylova SV, Nikolayeva EA, et al. *Mitokhondrial'n-yye zabolevaniya. Rukovodstvo dlya vrachey*. Moscow: GEOTAR-Media; 2024. (In Russ). doi: 10.33029/9704-7955-1-MD-2024-1-232
4. Sheremet NL, Andreeva NA, Shmel'kova MS, et al. Mitochondrial biogenesis in hereditary optic neuropathies. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2019;135(5):85–91. (In Russ). doi: 10.17116/oftalma201913505185
5. Yu-Wai-Man P, Newman NJ. Inherited eye-related disorders due to mitochondrial dysfunction. *Hum Mol Genet*. 2017;26(R1):R12–R20. doi: 10.1093/hmg/ddx182

6. Sheremet NL, Eliseeva DD, Bryukhov VV, et al. Optic neuropathies as an interdisciplinary subject of research. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2023;139(3-2):63–70. (In Russ). doi: 10.17116/oftalma202313903263
7. Sheremet NL, Khanakova NA, NevinitSYna TA, et al. Modern opportunities and prospects for studying pathogenesis, diagnosing and treating hereditary optic neuropathies. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2014;130(6):62–70. (In Russ).
8. NevinitSYna TA, Sheremet NL. Molecular mechanisms and pathogenetic treatment of mitochondrial optic neuropathies. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2016;132(1):91–6. (In Russ). doi: 10.17116/oftalma2016132191-96
9. Krylova TD, Kurkina MV, Baranova PV, et al. Diagnostic value of urine organic acids analysis among patients with primary mitochondrial disorders. *Medical Genetics*. 2021;20(10):13–24. (In Russ). doi: 10.25557/2073-7998.2021.10.13-24
10. Murashko EA, Martyshkina YuS, Dubrovskii YaA. Metabolomic profiling of mitochondrial diseases. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2022;2(2):84–96. (In Russ). doi: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-84-96
11. Koene S, Smeitink J. Mitochondrial medicine. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(2):247–8. doi: 10.1007/s10545-011-9292-x
12. Chepur SV, Pluzhnikov NN, Chubar OV, et al. Lactic Acid: Dynamics of Ideas about the Lactate Biology. *Uspekhi Sovremennoy Biologii*. 2021;141(3):227–47. (In Russ). doi: 10.31857/S0042132421030042
13. Shayota BJ. Biomarkers of mitochondrial disorders. *Neurotherapeutics*. 2024;21(1):e00325. doi: 10.1016/j.neurot.2024.e00325
14. Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med*. 2015;17(9):689–701. doi: 10.1038/gim.2014.177
15. Hao A, Hideyama T, Katsumata J, et al. A case of late-onset Leber’s hereditary optic neuropathy with elevated serum lactic acid and pyruvic acid levels by cycle ergometer exercise. *Neurology and Clinical Neuroscience*. 2018;6(6):179–81. doi: 10.1111/ncn3.12219
16. Van Bergen NJ, Crowston JG, Craig JE, et al. Measurement of Systemic Mitochondrial Function in Advanced Primary Open-Angle Glaucoma and Leber Hereditary Optic Neuropathy. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140919. doi: 10.1371/journal.pone.0140919
17. Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, et al. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(10):1127–40. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.06.012
18. Sperl W, Fleuren L, Freisinger P, et al. The spectrum of pyruvate oxidation defects in the diagnosis of mitochondrial disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38(3):391–403. doi: 10.1007/s10545-014-9787-3
19. Clarke C, Xiao R, Place E, et al. Mitochondrial respiratory chain disease discrimination by retrospective cohort analysis of blood metabolites. *Mol Genet Metab*. 2013;110(1-2):145–52. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.07.011
20. Yamada K, Toribe Y, Yanagihara K, et al. Diagnostic accuracy of blood and CSF lactate in identifying children with mitochondrial diseases affecting the central nervous system. *Brain Dev*. 2012;34(2):92–7. doi: 10.1016/j.braindev.2011.08.004
21. Berardo A, Emmanuele V, Vargas W, et al. Leber hereditary optic neuropathy plus dystonia, and transverse myelitis due to double mutations in MT-ND4 and MT-ND6. *J Neurol*. 2020;267(3):823–9. doi: 10.1007/s00415-019-09619-z
22. Habarou F, Brassier A, Rio M, et al. Pyruvate carboxylase deficiency: An underestimated cause of lactic acidosis. *Mol Genet Metab Rep*. 2014;2:25–31. doi: 10.1016/j.ymgmr.2014.11.001
23. Zhang Z, Liu J, Cheng Y, et al. Urine Analysis has a Very Broad Prospect in the Future. *Front Anal Sci*. 2022;1:812301. doi: 10.3389/frans.2021.812301
24. Wolf NI, Smeitink JAM. Mitochondrial disorders: a proposal for consensus diagnostic criteria in infants and children. *Neurology*. 2002;59(9):1402–5. doi: 10.1212/01.wnl.0000031795.91814.d8
25. Esteite N, Hinttala R, Wibom R, et al. Secondary metabolic effects in complex I deficiency. *Ann Neurol*. 2005;58(4):544–52. doi: 10.1002/ana.20570
26. Kumps A, Duez P, Mardens Y. Metabolic, Nutritional, Iatrogenic, and Artfactual Sources of Urinary Organic Acids: A Comprehensive Table. *Clin Chem*. 2002;48(5):708–17.
27. Pallin DJ, Ronan C, Montazeri K, et al. Urinalysis in acute care of adults: pitfalls in testing and interpreting results. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1(1):ofu019. doi: 10.1093/ofid/ofu019
28. Effinger D, Hirschberger S, Yoncheva P, et al. A ketogenic diet substantially reshapes the human metabolome. *Clin Nutr*. 2023;42(7):1202–12. doi: 10.1016/j.clnu.2023.04.027
29. Mitochondrial Medicine Society’s Committee on Diagnosis; Haas RH, Parikh S, Falk MJ, et al. The in-depth evaluation of suspected mitochondrial disease. *Mol Genet Metab*. 2008;94(1):16–37. doi: 10.1016/j.ymgme.2007.11.018
30. Marliss EB, Aoki TT, Toews CJ, et al. Amino acid metabolism in lactic acidosis. *Am J Med*. 1972;52(4):474–81. doi: 10.1016/0002-9343(72)90038-1
31. Koga Y, Povalko N, Inoue E, et al. Biomarkers and clinical rating scales for sodium pyruvate therapy in patients with mitochondrial disease. *Mitochondrion*. 2019;48:11–5. doi: 10.1016/j.mito.2019.02.001
32. Hubens WHG, Vallbona-Garcia A, de Coo IFM, et al. Blood biomarkers for assessment of mitochon-

- drial dysfunction: An expert review. *Mitochondrion*. 2022;62:187–204. doi: 10.1016/j.mito.2021.10.008
33. Morvan D, Demidem A. NMR metabolomics of fibroblasts with inherited mitochondrial Complex I mutation reveals treatment-reversible lipid and amino acid metabolism alterations. *Metabolomics*. 2018;14(5):55. doi: 10.1007/s11306-018-1345-9
34. Peñas A, Fernández-De la Torre M, Laine-Menéndez S, et al. Plasma Gelsolin Reinforces the Diagnostic Value of FGF-21 and GDF-15 for Mitochondrial Disorders. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6396. doi: 10.3390/ijms22126396
35. Proshchai GA, Vorokhobina NV, Zagarskikh EY, et al. Fibroblast growth factor 21 and its influence on metabolic processes in the human body. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. 2018;13(1):38–45. (In Russ). doi: 10.21638/11701/spbu.11.2018.104
36. Maresca A, Del Dotto V, Romagnoli M, et al.; ER-MITO Study Group. Expanding and validating the biomarkers for mitochondrial diseases. *J Mol Med (Berl)*. 2020;98(10):1467–78. doi: 10.1007/s00109-020-01967-y
37. Semba RD, Sun K, Egan JM, et al. Relationship of serum fibroblast growth factor 21 with abnormal glucose metabolism and insulin resistance: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1375–82. doi: 10.1210/jc.2011-2823
38. Poulsen NS, Madsen KL, Hornsyld TM, et al. Growth and differentiation factor 15 as a biomarker for mitochondrial myopathy. *Mitochondrion*. 2020;50:35–41. doi: 10.1016/j.mito.2019.10.005
39. Huddar A, Govindaraj P, Chiplunkar S, et al. Serum fibroblast growth factor 21 and growth differentiation factor 15: Two sensitive biomarkers in the diagnosis of mitochondrial disorders. *Mitochondrion*. 2021;60:170–7. doi: 10.1016/j.mito.2021.08.011
40. Tsygankova PG, Itkis YS, Krylova TD, et al. Plasma FGF-21 and GDF-15 are elevated in different inherited metabolic diseases and are not diagnostic for mitochondrial disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(5):918–33. doi: 10.1002/jimd.12142
41. Dambrova M, Makrecka-Kuka M, Kuka J, et al. Acylcarnitines: Nomenclature, Biomarkers, Therapeutic Potential, Drug Targets, and Clinical Trials. *Pharmacol Rev*. 2022;74(3):506–51. doi: 10.1124/pharmrev.121.000408
42. Bjørndal B, Alterås EK, Lindquist C, et al. Associations between fatty acid oxidation, hepatic mitochondrial function, and plasma acylcarnitine levels in mice. *Nutr Metab (Lond)*. 2018;15:10. doi: 10.1186/s12986-018-0241-7
43. Mednova IA, Serebrov VYu, Baikov AN, et al. Amino acids and acylcarnitines as potential metabolomic markers of schizophrenia: new approaches to diagnostics and therapy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(4):197–208. (In Russ). doi: 10.20538/1682-0363-2019-4-197-208
44. Wanders RJA, Visser G, Ferdinandusse S, et al. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: Laboratory diagnosis, pathogenesis, and the complicated route to treatment. *J Lipid Atheroscler*. 2020;9(3):313–33. doi: 10.12997/jla.2020.9.3.313
45. Carter AL, Abney TO, Lapp DF. Biosynthesis and metabolism of carnitine. *J Child Neurol*. 1995;10 (Suppl 2):S3–7. doi: 10.1177/0883073895010002S02
46. Virmani MA, Cirulli M. The Role of L-Carnitine in Mitochondria, Prevention of Metabolic Inflexibility and Disease Initiation. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2717. doi: 10.3390/ijms23052717
47. McCann MR, George De la Rosa MV, Rosania GR, et al. L-Carnitine and Acylcarnitines: Mitochondrial Biomarkers for Precision Medicine. *Metabolites*. 2021;11(1):51. doi: 10.3390/metabo11010051
48. Steiner N, Müller U, Hajek R, et al. The metabolomic plasma profile of myeloma patients is considerably different from healthy subjects and reveals potential new therapeutic targets. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202045. doi: 10.1371/journal.pone.0202045
49. Libert DM, Nowacki AS, Natowicz MR. Metabolomic analysis of obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes: amino acid and acylcarnitine levels change along a spectrum of metabolic wellness. *PeerJ*. 2018;6:e5410. doi: 10.7717/peerj.5410
50. Chao de la Barca JM, Rondet-Courbis B, Ferré M, et al. A Plasma Metabolomic Profiling of Exudative Age-Related Macular Degeneration Showing Carnosine and Mitochondrial Deficiencies. *J Clin Med*. 2020;9(3):631. doi: 10.3390/jcm9030631
51. Zhao S, Feng X-F, Huang T, et al. The Association Between Acylcarnitine Metabolites and Cardiovascular Disease in Chinese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol*. 2020;11:212. doi: 10.3389/fendo.2020.00212
52. Cao B, Wang D, Pan Z, et al. Metabolic profiling for water-soluble metabolites in patients with schizophrenia and healthy controls in a Chinese population: A case-control study. *World J Biol Psychiatry*. 2020;21(5):357–67. doi: 10.1080/15622975.2019.1615639
53. Sharma S, Black SM. Carnitine homeostasis, mitochondrial function, and cardiovascular disease. *Drug Discov Today Dis Mech*. 2009;6(1–4):e31–9. doi: 10.1016/j.ddmec.2009.02.001

Дополнительная информация

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Информация об авторах:

Чупров Александр Дмитриевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой медико-биологической техники; директор, <https://orcid.org/0000-0001-7011-4220>, e-mail: office@mail.ofmntk.ru

Пидодний Екатерина Александровна — врач-офтальмолог, SPIN: 9230-8651, <https://orcid.org/0000-0001-9945-3293>, e-mail: kati-makulova@yandex.ru

✉ *Казакова Татьяна Витальевна* — старший научный сотрудник, SPIN: 1283-1267, <https://orcid.org/0000-0003-3717-4533>, e-mail: vaisvais13@mail.ru

Маршинская Ольга Владимировна — старший научный сотрудник, SPIN: 3285-6597, <https://orcid.org/0000-0002-5611-5128>, e-mail: m.olja2013@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Funding. The authors declare no funding for the study.

Information about the authors:

Aleksandr D. Chuprov — MD, Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Biomedical Engineering; Director, <https://orcid.org/0000-0001-7011-4220>, e-mail: office@mail.ofmntk.ru

Ekaterina A. Pidodniy — MD, Ophthalmologist, SPIN: 9230-8651, <https://orcid.org/0000-0001-9945-3293>, e-mail: kati-makulova@yandex.ru

✉ *Tat'yana V. Kazakova* — Senior Researcher, SPIN: 1283-1267, <https://orcid.org/0000-0003-3717-4533>, e-mail: vaisvais13@mail.ru

Ol'ga V. Marshinskaya — Senior Researcher, SPIN: 3285-6597, <https://orcid.org/0000-0002-5611-5128>, e-mail: m.olja2013@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.