

ОБЗОРЫ

УДК 616.8-02-07-08
©Загоскин, Хватова

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ - НОВАЯ ОТРАСЛЬ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ

П.П.Загоскин, Е.М.Хватова

Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород, пл.
Минина и Пожарского, 10/1; тел. (831-2) 65-41-01; факс (831-2) 39-09-43

Представлен обзор современных данных о биохимической характеристике большой группы заболеваний, главным элементом патогенеза которых является врожденное или приобретенное нарушение экспрессии генов ядерного или митохондриального генома, ответственных за синтез белков митохондрий. Приведены сведения о мутантных генетических локусах, с которыми связано развитие митохондриальных болезней. Описана последовательность этапов патогенеза этих патологических состояний, включающая мутации ядерных или митохондриальных генов, нарушение синтеза белков митохондрий, диссипацию протонного мембранного потенциала, открытие митохондриальной поры, выход прокаспаз, цитохрома *c* и других проапоптотических молекул, каскадную активацию каспаз, завершающуюся фрагментацией хроматина и апоптотической гибелью клетки. Обсуждаются возможные причины полисимптомности и различных вариантов проявления митохондриальных болезней на основе данных о гетероплазмии митохондриальной ДНК и метаболической компенсации генетических дефектов. Дана характеристика современных биохимических методов диагностики митохондриальных болезней: ПЦР-амплификация, полярографическое исследование митохондриального дыхания и окислительного фосфорилирования, анализ и мониторинг метаболитов биологических жидкостей. Описаны основные принципы и перспективы терапии митохондриальных болезней, в частности, генная терапия, коррекция метаболических расстройств, использование антиоксидантов и нейропептидов.

Ключевые слова: митохондриальные болезни, митохондриопатии

1. Общая характеристика митохондриальных болезней.

Митохондриальные болезни - это мультисистемные заболевания, причиной или главным элементом патогенеза которых является нарушение функций митохондрий, вызванных мутациями митохондриальной или ядерной ДНК.

Врожденные дефекты ферментных систем митохондрий, приводящие к развитию миопатий, кардиомиопатий и энцефалопатий открывались по мере накопления сведений о структурной организации митохондриальной дыхательной цепи и ферментов окислительного фосфорилирования. Подробный обзор этих работ дан в монографии В.П.Скулачева "Энергетика биологических мембран" [1].

В последние годы достигнут большой прогресс в понимании сущности этой большой группы расстройств, что привело к разработке путей их лечения, хотя *в большинстве случаев эти заболевания не распознаются и не лечатся* [2]. Прошло немногим более 10 лет со дня первого точного описания места и

характера мутации митохондриальной ДНК, связанной с митохондриальной энцефалопатией, а открытие новых мутаций все продолжается [3]. Сегодня митохондриальные болезни превратились в важнейшее клиническое направление. Неоценимую роль в раскрытии механизма многих митохондриальных болезней сыграло осуществление международного проекта "Геном человека" [4]. По-видимому, пришло время констатировать формирование новой отрасли медицины - митохондриальной патологии [5]. Наиболее поразительным свойством этих болезней является их выраженная гетерогенность, которая проявляется в их клинических, биохимических и генетических характеристиках. Главные митохондриопатии включают нейродегенеративные синдромы (болезни Альцгеймера и Паркинсона), MELAS (митохондриальная энцефалопатия с лактацидозом и инсультоподобными эпизодами), MERRF (миоклоническая эпилепсия с повреждением красных волокон), KSS/CPEO (Синдром Кирнса-Сейра /хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия), и NARRP/MILS (нейропатия, атаксия, ретинит пигментный/ передающийся по материнской линии синдром Лейга), которые являются типичными представителями высоковариабельных мультисистемных дефектов, включающих аномалии скелетной мускулатуры и (или) ЦНС и многие другие. В оториноларингологии классическим примером митохондриальной патологии является нейросенсорная глухота, в эндокринологии - сахарный диабет, гипопитарный нанизм, гипопаратиреоидизм; в педиатрии - витамин D-резистентный рахит, тубулопатии, задержка физического развития, диарея, врожденная патология печени, почек и множество других патологических состояний вплоть до синдрома "внезапной смерти младенца"; в кардиологии - кардиомиопатии, врожденная сердечная недостаточность; в дерматологии - пятнистая пигментация кожи и другие кожные проявления митохондриальных болезней; в офтальмологии - Леберовская наследственная нейропатия зрительного нерва, ретинопатии, офтальмоплегии и др. "Каталог болезней человека" включает в себя описание 101 расстройства, связанных с аномалиями генов митохондриальных белков, распределенных по клиническим критериям и возрасту, в котором проявляется патология [6]. *Можно полагать, что нет ни одной отрасли клинической медицины, в которой не были бы описаны те или иные синдромы, связанные с патологией митохондрий.* Некоторые исследователи [7] предлагают делить митохондриальные болезни на первичные, при которых имеются врожденные дефекты в структуре и функции митохондрий, и вторичные, при которых митохондрии являются главной мишенью во время развития повреждений ткани, таких как воспаление, гипоксия, аутоиммунные реакции, действие токсинов и лекарств, алкогольное повреждение, гормонально-метаболическая перестройка при беременности, состояния, связанные с развитием окислительного стресса и т. д.

2. Структура митохондрий. Ядерный и митохондриальный геномы и их роль в кодировании белков и ферментов митохондрий.

Для понимания сущности митохондриальных болезней важно знать, что представляют собой митохондрии, как они функционируют и, как они передают врожденные дефекты. Как известно, митохондрии представляют собой замкнутые сферической или эллипсоидальной формы цитоплазматические органеллы, состоящие из гладкой *наружной* и складчатой и шероховатой изнутри *внутренней* мембран. Внешняя мембрана содержит такие ферменты как цитохром b₅, NADH-цитохром b₅-редуктазу, моноаминоксидазу, кинуренингидроксилазу, АТФ-зависимую ацетил-СоА-синтазу, ферментную систему удлинения жирных кислот (C₁₄-C₁₆), глицерофосфат-ацилтрансферазу, и др.

Внутренняя мембрана включает в себя олигоферментные комплексы дыхательной цепи (I, II, III и IV), АТФ-синтазу, β-оксибутиратдегидрогеназу, глицерофосфатдегидрогеназу, трансгидрогеназу пиридиннуклеотидов, холиндегидрогеназу, ацил-СоА-дегидрогеназу, карнитин-ацилтрансферазу, ферментную систему удлинения жирных кислот (C₁₀), феррохелатазу, АТФ/ADP антипортер,

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

переносчики фосфата, ди- и трикарбоксилатный переносчики и другие пермеазы. Межмембранное пространство содержит аденилаткиназу, нуклеозиддифосфаткиназу, креатинкиназу. В матриксе митохондрий находятся ферменты цикла Кребса, аминотрансферазы, нуклеозидмонофосфаткиназа, GTP-зависимая ацил-CoA-синтетаза, пируваткиназа, цитруллинсинтетаза, β -оксиацил-CoA-дегидрогеназа, глутаматдегидрогеназа, фосфоенолпируваткарбоксиказа, а также ферменты митохондриальной системы синтеза белка. При определенных условиях митохондрии могут переходить из ортодоксального в конденсированное кластерное состояние, приводящее к образованию митохондриального континуума. Это объединение (*streptio mitochondriale*) осуществляется за счет специфических межмитохондриальных мембранных контактов [8]. Внешняя мембрана проницаема для многих (даже очень крупных) молекул, тогда как внутренняя мембрана обладает крайне низкой проницаемостью для большинства веществ кроме тех, для которых в ней имеются специальные транспортные ферментные системы (транслоказы, пермеазы). Складки внутренней мембраны - *кристы* - увеличивают ее площадь и, следовательно, емкость ее мембранного потенциала. Внутри митохондрия заполнена концентрированной жидкостью, составляющей основу митохондриального *матрикса*. Пространство между ними (*межмембранное пространство*) содержит тонкий слой жидкости и активно участвует в обмене органических соединений и минеральных ионов, находящихся внутри митохондрии или вне ее.

Главной функцией митохондрий является *окислительное фосфорилирование* - синтез АТФ из АДФ и неорганического фосфата за счет энергии протонного мембранного потенциала, генерируемого ферментами дыхательной цепи внутренней мембраны митохондрий.

Митохондрии имеют собственный генетический аппарат, представленный митохондриальной ДНК (мДНК), РНК, ферментами транскрипции и трансляции. Это однако не означает, что все митохондриальные белки и ферменты кодируются мДНК и синтезируются в митохондриях. Митохондриальный геном кодирует 13 субъединиц комплексов дыхательной цепи, но все остальные белки дыхательной цепи, митохондриальные транслоказы, компоненты механизма транспорта белков и факторы, которые являются эссенциальными для транскрипции, трансляции и репликации мДНК, кодируются ядерным геномом [9]. На долю митохондриальной ДНК приходится всего 0,1% общего количества ДНК в "усредненной" клетке. Митохондриальная ДНК - относительно просто организована и поэтому хорошо исследована и полностью картирована. Она представляет собой кольцевой дуплекс, состоящий из менее, чем 20000 пар нуклеотидов. Каждая митохондрия имеет 5-10 копий мДНК. Наличие кольцевой ДНК и ряд особенностей митохондриальной транскрипции и трансляции, свойственных прокариотам, послужили основанием для предположения о том, что митохондрии эволюционно произошли в результате поглощения эукариотическими клетками прокариотических организмов, ставших впоследствии их симбионтами.

3. Общие черты патогенеза и молекулярный механизм развития митохондриальных болезней.

Большой клинический и экспериментальный материал, накопленный за последние годы в области изучения митохондриальных болезней, позволил представить следующую картину развития этой патологии.

Первичные митохондриальные болезни могут быть обусловлены мутациями либо в ядерном, либо в митохондриальном геноме. Ядерные мутации могут искажать гены, кодирующие ферменты или структурные белки митохондрий, транслоказы, митохондриальный импорт белков, а также межгенную сигнализацию [10, 11]. Врожденные или приобретенные мутации мДНК или мутации ядерного генома, контролирующего синтез ферментов митохондрий, приводят к нарушению главной функции митохондрий - транспорта протонов и электронов на кислород (клеточного дыхания), снижению валового выхода АТФ в результате расстройства окислительного

фосфорилирования, образованию свободных радикалов и изменению связывания ионов кальция [12]. Эти токсические следствия дисфункции дыхательной цепи приводят к дальнейшим повреждениям митохондрий, включающим окислительные повреждения мДНК, белков и липидов, а также открытие неспецифического митохондриального мегаканала - поры митохондриальной проницаемости (permeability transition pore). Через открытую пору в цитозоль поступает ряд крупных молекул, в частности, цитохром С, апоптоз-индуцирующий фактор (AIF), а также протеолитические зимогены - прокаспазы 2, 3 и 9, вовлекаемые в каскадный механизм их активации путем ограниченного протеолиза, что в конечном итоге приводит к разрушению клеточных структур, формированию апоптозных телец, и поглощению их фагоцитирующими клетками [13-15]. Митохондриальная ДНК человека является многократно копируемым экстрахромосомным генетическим элементом, который, будучи не защищенным гистонами и ДНК-связывающими белками, восприимчив к окислительным повреждениям за счет активных форм кислорода (АФК) и свободных радикалов, генерируемых дыхательной цепью и поступающих в матрикс. Поэтому мДНК является более ранимой при окислительном повреждении и мутациях, чем ядерная ДНК. Частота мутаций мДНК во много (6-17) раз превышает таковую ядерной ДНК [16]. Дыхательные ферменты, содержащие субъединицы, кодируемые мутантной мДНК, функционально неполноценны и, вследствие этого, возникает повышенная утечка электронов и продукция АФК, что в свою очередь усугубляет окислительный стресс и окислительное повреждение митохондрий. Этот порочный круг осуществляется с различной степенью интенсивности в разных тканях и с различной степенью накопления мутаций и окислительного повреждения мДНК в тканях при митохондриальных болезнях [17, 18]. Данная гипотеза, являющаяся синтезом гипотезы митохондриальных мутаций и гипотезы окислительного стресса, уже получила экспериментальное подтверждение; из нее вытекают многие потенциальные мишени для терапевтического воздействия и предупреждения или облегчения течения этих болезней. Апоптоз клеток при митохондриальных болезнях следует отличать от запрограммированной клеточной гибели (ПКГ) - физиологического процесса завершения жизни клетки, хотя последовательность событий и роль митохондрий в том и другом случае одни и те же, разница лишь в генетических причинах обоих явлений. Так, для индукции ПКГ необходима экспрессия специальных генов (в частности, семейства *ced* (аббревиатура от английского термина *cell death*) [19]) а для развития дегенерации и смерти клеток при митохондриальных болезнях необходимы мутации генов ядра или митохондрий, кодирующих синтез ферментов дыхания и окислительного фосфорилирования. Дальнейшая последовательность событий по сути одна и та же. Программа клеточной смерти для обоих случаев может быть подразделена на три функционально разные фазы [15, 20]:

- **стимул-зависимая индукционная фаза** (премитохондриальная фаза для ПКГ);

- **эффекторная (митохондриальная) фаза**, в течение которой многочисленные стимулы клеточной смерти транслируются в центральный координатор. Недавние исследования заставили предположить, что открытие неспецифической поры митохондриальной проницаемости является центральным координатором ПКГ, решающим вопрос жизни или смерти клетки. Косвенным доказательством этого является то, что антиапоптотический белок, кодируемый геном *bcl-2*, действует на митохондрии, стабилизируя их мембранную целостность, и предотвращает открытие мегаканала;

- **фаза дегградации**, в течение которой происходят события, объединяемые общепринятым термином "морфологическая фрагментация ядра и хроматина". Накапливается все больше доказательств, что АФК служат как прямыми, так и непрямыми медиаторами ПКГ клеток животных и растений. Результаты недавних исследований подтвердили двойную роль АФК в апоптотическом процессе; во-первых, как факультативного сигнала во время индукционной фазы, и, во вторых,

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

как общего следствия изменения митохондриальной проницаемости, приводящей в конечном итоге к конденсации ядерного хроматина, фрагментации ядра и деструкции клетки [13, 20].

При митохондриальных болезнях в патологически измененных тканях мутантная мДНК часто сосуществует с диким типом мДНК (феномен гетероплазмии). Клиническая тяжесть заболевания коррелирует с долей мутантной ДНК в тканях-мишенях (обычно >80%). Порог мутантной ДНК, который требуется для проявления клинических симптомов при разных мутациях, варьирует. В то же самое время широкомасштабные делеции обычно обуславливают более тяжелую патологию, чем точковые мутации. Типы распределения мутантной мДНК и энергетические потребности тканей-мишеней являются важными факторами для определения патологического выхода мутации. Мутантная мДНК обычно широко распространена в разных тканях больных, что приводит к мультисистемным расстройствам, которые наблюдаются при митохондриальных болезнях [18]. Мутации митохондриальной ДНК были отмечены при большом количестве болезней, но патофизиологические пути от специфических мутаций к специфическому фенотипу остаются невыясненными [21]. Люди с одной и той же мутацией могут характеризоваться любой клинической симптоматикой в пределах от асимптоматики до тяжелых нарушений и могут даже иметь полностью разные болезни. Многие из этих фенотипических гетерогенностей могут быть объяснены гетероплазмической природой митохондриальных мутаций, присутствием как нормальных, так и мутантных митохондриальных хромосом в различных пропорциях и их тканевым распределением.

Связь первичных митохондриопатий с дефицитом определенных комплексов дыхательной цепи (I, II, III, IV) убедительно показана в эксперименте и клинико-биохимических исследованиях [22-32 и др.]. При этом для ряда тканей даже небольшой дефицит какого-либо комплекса может быть фатальным, тогда как другие ткани могут функционировать нормально при значительном снижении активности того или иного комплекса [33]. Одним из наиболее существенных признаков, характерных для первичных митохондриальных болезней, является существование порога в степени митохондриального дефицита для проявления болезни. Будучи выраженным как функция степени гетероплазмии, значение этого порога может быть очень высоким, составляя около 90% (мутированная ДНК/общая ДНК), хотя в ряде случаев значение этого показателя, равное 10%, уже достаточно, чтобы выявились нарушения окислительного фосфорилирования. По всей вероятности компенсация генетических дефектов может иметь место на метаболическом уровне (например, 70%-ный дефицит цитохромоксидазы снижает окислительный поток только на 10%). Подобные закономерности были показаны и для других комплексов дыхательной цепи. При использовании метода количественной оценки метаболического контроля установлено, что этот вид расчета является способом выбора: значение порога может коррелировать с контролирующим коэффициентом лимитирующего участка. Величина порога может быть увеличена небольшим повышением уровня транскрипции и трансляции (как это вытекает из простой математической модели). Порог выраженности дефицита может быть соотнесен с порогом энергопотребностей разных тканей для того, чтобы описать различные варианты течения митохондриальных болезней (гипотеза двойного порога) [34].

Первичные митохондриальные энзимопатии, дефект которых связан с мутациями мДНК, наследуются по материнской линии, так как при слиянии гамет мутантная ДНК попадает в зиготу из цитоплазмы яйцеклетки [16].

Несомненно, что в развитии первичных митохондриопатий существенную роль играют факторы окружающей среды, определяющие проявления генотипа. Так, согласно мультифакторной модели, комбинирующей генетическую предрасположенность с влиянием окружающей среды, совместное действие этих

факторов может быть причиной более чем 90% болезней сердца. Столь широкое распространение этого мнения может быть связано с тем, что генетический анализ, объединенный с взрывом информации, исходящей из расшифровки генома человека, позволил идентифицировать генетические дефекты для многих типов приобретенных и врожденных заболеваний сердца.

Фенотип митохондриальных болезней прежде всего проявляется в неврологических расстройствах и миопатиях. Поэтому больные редко попадают к кардиологу, хотя сердечный компонент может в решающей степени определять прогноз заболевания [35]. Однако, несмотря на значительное продвижение вперед в области молекулярной генетики, очень важно помнить, что мы еще находимся на очень ранней ступени познания взаимоотношений между генотипом и фенотипом и, что клинический смысл идентифицированных генетических дефектов неполностью ясен и только начинает изучаться [36].

Вторичные митохондриопатии характеризуются процессами, сопровождающимися наличием структурных и (или) функциональных аномалий митохондрий, причины которых могут быть и за пределами этих органелл [37]. Эти процессы могут быть разделены на следующие группы [38]:

1. *Специфический дефицит метаболитических интермедиатов или кофакторов* (тиаминпирофосфата, липоамида, флавиновых и пиридиновых нуклеотидов, пантотената, коэнзима Q, карнитина и др.), а также снижение активности ферментов дыхательной цепи негенетического характера;

2. *Эндокринопатии* (гипоталамо-гипофизарная патология, патология щитовидной железы, поджелудочной железы, надпочечников) могут служить провоцирующим фактором развития митохондриопатий;

3. *Ишемия-реперфузия*. Гипоксия и ингибиторы митохондриального дыхания приводят к таким же изменениям метаболизма и функции тканей, которые имеют место при первичных митохондриопатиях [39]. Наиболее чувствительными к недостаточному снабжению кислородом являются строго аэробные ткани, такие как мозг, миокард или почка.

4. *Химические, лекарственные и бактериальные токсины* [40-46]. Например, 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МРТР) используется для экспериментального моделирования болезни Паркинсона (PD). Эта модель воспроизводит большинство клинических признаков PD, равно как и главные биохимические и патологические маркеры этой болезни. Хотя эта модель и отстает от PD по некоторым аспектам, но она важна для проникновения в сущность нейродегенеративного процесса при PD путем исследования молекулярного механизма действия МРТР [40]. Получены новые данные, относящиеся к механизму действия МРТР, включая избыточную продукцию свободных радикалов, участие оксида азота, нитрование тирозина, нарушение митохондриального дыхания и развитие апоптоза. Все эти факторы могут участвовать в каскаде негативных событий, которые непременно приводят к смерти дофаминергических нейронов после введения МРТР. На основании сходства между PD и МРТР-моделью можно полагать, что подобный сценарий может служить подоплекой нейродегенеративного процесса при PD.

Нередко точечные мутации в митохондриальном геноме могут быть вызваны хронической употреблением этилового спирта. В частности, в основе алкогольной кардиомиопатии лежит именно этот механизм [47]. Есть все основания полагать, что подобные мутагенные эффекты эндогенных токсинов и ксенобиотиков могут быть выявлены и на других объектах [41].

5. *Онкогенез и апоптоз*, являющийся результатом действия физических и химических повреждающих факторов. Различные излучения (рентгеновское, корпускулярное, ультрафиолетовое, лазерное, СВЧ и т. д.), химические мутагены и канцерогены, прооксиданты и другие инициаторы апоптоза способны вызвать типичные проявления вторичных митохондриопатий в разных тканях организма [48-50].

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

6. *Старение.* В.П.Скулачев [51] считает, что именно митохондрии ответственны за феноптоз - запрограммированную смерть организма как закономерный результат возрастных изменений. С возрастом вероятность накопления генных мутаций митохондриальных белков резко возрастает. Поэтому некоторые авторы считают возможным говорить о связанной с возрастом универсальной биоэнергетической болезни ("age-related universality of bioenergetic disease") [52]. Эта концепция предусматривает снижение тканево-биоэнергетических процессов, свойственное различным возрастным болезням, (сердечная недостаточность, дегенеративные болезни мозга, мышечная и сосудистая патология и т. п. [17]). Недавно разработанная тотальная система детектирования делеций демонстрирует крайнюю степень фрагментации мДНК кардиомиоцитов пожилого организма, вероятно, за счет повреждения свободными радикалами. При этом характер повреждения и фрагментации мДНК кардиомиоцитов у людей старше 80 лет ничем не отличается от повреждения ее у молодых людей, умерших от врожденной митохондриальной кардиомиопатии [53]. Эти данные легли в основу теории митохондриальной пресбикардии [9]. Недавние исследования подтвердили, что окислительные повреждения мДНК могут быть главной причиной старения. Митохондриальный геном является одной из наиболее уязвимых мишеней, чувствительность которой к окислительным повреждениям в 10 раз больше, чем ядерного генома. В поддержку гипотезы о том, что окислительный стресс приводит к старению, свидетельствуют результаты изучения синдрома Дауна, который характеризуется преждевременным старением, усиливающимся окислительным стрессом, возникающим в результате искаженной экспрессии гена Zp/Cu-супероксиддисмутазы [54].

В ряде случаев непосредственным патогенетическим фактором развития вторичных митохондриопатий могут быть антимиохондриальные антитела [55-60], что позволяет считать такие формы заболеваний аутоиммунными.

4. Наиболее распространенные митохондриальные болезни и связанные с ними мутантные генетические локусы.

В настоящее время еще не все мутации, приводящие к развитию митохондриальных болезней установлены с достаточной степенью достоверности. Но есть все основания полагать, что это лишь дело времени, ибо никаких сколько-нибудь значимых методических ограничений для точного картирования генетических дефектов сегодня не существует.

Все мутации могут быть разделены на 3 категории [16]:

-точечные мутации мДНК,

-делеции и дупликации мДНК,

-мутации ядерных генов, ответственных за синтез митохондриальных белков.

Наиболее типичным проявлением митохондриальной патологии являются нейродегенеративные и мышечные болезни, хотя практически любая митохондриальная патология характеризуется полисимптоматикой. В таблице представлены главные типы митохондриальных болезней и генетические дефекты, приводящие к их развитию. Из данных таблицы видно, что *одна и та же патология может быть вызвана несколькими типами повреждений*. Так, например, синдром Лебера (LHON) может быть вызван точечной мутацией нуклеотида мДНК в положении 11778 гена *ND4*, кодирующего один из белков комплекса I дыхательной цепи, а также нуклеотида 3460 гена *ND4*, ответственного за кодирование другого белка этого комплекса. Симптоматический комплекс MERRF может быть вызван мутациями в генах мДНК, кодирующих белки комплексов I и IV дыхательной цепи [86].

С другой стороны, *одна и та же мутация может встречаться при разных формах митохондриальной патологии*. Например, гетероплазмическая точечная мутация A3243G в гене лейциновой тРНК, записанном на мДНК, обнаружена у больных с MELAS-синдромом, менее часто - у больных с другими доминирующими клиническими признаками, такими как глухота, сахарный диабет, гипертрофическая кардиопатия, почечные синдромы или врожденные дефекты развития [70].

Таблица 1. Наиболее распространенные митохондриальные болезни и связанные с ними мутантные генетические локусы.

Болезнь	Дефектные белки или другие молекулы	Мутантный локус	Ссылка
Болезнь Альцгеймера	ПДГ, КГДГ, белки компл. IV	Соотв. гены мДНК, Хромосомы 14, 17, 19	[26,61-65]
Болезнь Паркинсона	белки комплексов I-III, аполипопротеин E	Соотв. гены мДНК, Хромосома 6 (длинное плечо)	[22,24,28,37,66,67]
Синдром Кирнса-Сейера	цитохром b, асп-тРНК, лей-тРНК	Соотв. ген мДНК	[68]
Атаксия Фридрейха	Комплексы I-III, фратаксин	Соотв. гены мДНК (ЦАГ-расширения)	[26,65,69]
MELAS-синдром (митохонд. энцефалопатия, лактацидоз, инсульт-подобные эпизоды)	Комплекс IV, лей-тРНК	Соотв. гены мДНК, чаще всего A3243G	[23,70]
Врожденная оптико-нейропатия Лебера (LHON-синдром)	Комплекс I, Комплекс IV (субъединица III)	Мутации генов мДНК F263L, A212T	[23,30]
NARP-синдром (нейрогенная атаксия, пигментная ретинопатия)	H ⁺ -АТРаза (Комплекс V), пептид 6	Ген 8993 мДНК	[71]
Болезнь Хаттингтона	Комплексы I-III, белок гаттингтин	Мутации соотв. генов мДНК (ЦАГ-повторы)	[66]
Семейный боковой амиотрофический склероз	Супероксид-дисмутаза	Точковые мутации соотв. гена	[26]
MNGIE (митохондриальная нейрогастро-интестинальная энцефалопатия (синдром Хирано))	Комплекс I	Множеств. дефекты соотв. гена	[72]
Несиндромная глухота	12S рРНК	Гены A1555G и Cx26 мДНК	[73,74]
ТАО (тиреоид-ассоциированная офтальмоплегия)	Белки мышц глаза и щитов. железы (СДГ, кальсеквестрин, саркалюменин)	Соотв. гены	[75]
Синдром Пирсона (панкреато-костно-мозговой синдром)	Белки подж. железы, печени, костного мозга и клеток крови	4977 bp делеция мДНК	[76,77]
Митохондриальные миопатии	Комплексы I-IV мышц	Мутации соотв. генов мДНК и яДНК	[16,31,32]

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

СОМА (врожденная окулоmotorная апраксия)	Комплекс I	Гены белков NADH-дегидрогеназы	[78]
FNS (семейная гипертрофическая кардиомиопатия)	Белки: дистрофин, миозин, тропонин, тропомиозин, миозин-связывающий белок. Митохондриальные тРНК	Не менее 5 локусов на хромосомах 1, 3, 9 и X.	[79]
Мигрень	Белки кальциевых каналов, серотонинергических и дофаминергических рецепторов	Соотв. гены мДНК и яДНК	[43]
MERRF (миоклонус-эпилепсия, митохондриальная миопатия, деменция)	Комплексы I-IV, Лиз-тРНК	Замена в нуклеотиде 8344 мДНК, реже в нуклеотиде 8356 того же гена	[80]
ММС (миопатия, гипертрофическая кардиомиопатия)	лей-тРНК, илей-тРНК	Замена в нуклеотидах 3260, 3303, 4317, 4269 мДНК	[81-84]
Синдром Вольфрама, DIDMOAD (несахарный диабет, сахарный диабет, атрофия зрительного нерва, нейросенсорная глухота)	Комплексы I, III, IV	Замены нуклеотидов 3243, 8344, 8993 мДНК	[85-87]
Синдром Лейга	ПДГ	Гены белков ПДГ-комплекса	[88]

5. Биохимические аспекты диагностики митохондриальных болезней.

Помимо обычных клинических, медико-генетических, инструментальных и лабораторных методов обследования больных для диагностики митохондриальных болезней решающее значение имеет большой арсенал биохимических методов анализа, включающих молекулярно-генетические, гистохимические, полярографические, хроматографические, спектрофотометрические и другие методы изучения структуры и функции митохондриальных биоптатов тканей и клеток крови.

Молекулярно-генетические методы позволяют точно локализовать митохондриальные или ядерные мутации. Для этого производится анализ нуклеотидной последовательности мДНК, выделенной из биоптатов тканей, клеток крови, волосных фолликулов, культуры фибробластов, нейронов, астроцитов и др. объектов [33, 70, 76, 77, 89, 90-96]. Эта задача в значительной степени облегчается за счет использования метода ПЦР-амплификации, особенно в случае пренатальной [97] и постмортальной [76] диагностики. Полученные данные сравниваются с соответствующими базами данных для точной характеристики мутаций. В настоящее время существует несколько баз данных о митохондриальной ДНК человека, в частности, MITBASE - интегративная и сравнительная база данных о митохондриальной ДНК, которая накапливает

информацию о мДНК различных организмов, межвидовых вариантов и мутантов (<http://www.ebi.ac.uk/htbin/Mitbase/mitbase.pl>). База, разработанная Европейским институтом биоинформатики, помогает в изучении митохондриальных генетических болезней и используется в биотехнологических целях. Данная база функционирует как часть Европейской биотехнологической программы [98, 99]. Имеются и другие программы для диагностики митохондриальных болезней. Так, программа MITOPROT предназначена для идентификации митохондриальных мишеневых последовательностей и графического отображения некоторых важных митохондриальных процессов. Кроме того, в США разработан стандартный референтный материал (SRM) человеческой мДНК для медицинской диагностики, судебно-медицинских целей и детектирования мутаций. SRM2392 включает ДНК из двух культур лимфоцитов (CHR and 994A) и клонированную ДНК из CHR HV1 области, которая содержит С-последовательность и является трудной для секвенирования [89]. Пятьдесят восемь уникальных праймерных мест позволяют амплифицировать и секвенировать любые области или целую мДНК (16569 пар оснований).

Для оценки степени окислительного повреждения мДНК и яДНК предложено определение содержания 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина - маркера окислительного стресса с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимическим детектированием [92].

Важнейшим и универсальным критерием для диагностики любых форм митохондриальной патологии является **исследование дыхания и окислительного фосфорилирования** митохондрий биоптатов тканей *in vitro*. Для этого используется полярографический метод регистрации дыхания митохондрий в присутствии и отсутствии акцептора фосфата - ADP, а также при избирательном выключении комплексов дыхательной цепи с помощью специфических ингибиторов [93] с последующим расчетом управляющих коэффициентов (flux control coefficients) [100]. Оценка функций дыхательной цепи у человека сопряжена с определенными трудностями:

- 1) небольшой объем образцов тканей;
- 2) определение необходимых и достаточных параметров;
- 3) interfering параметры, такие как возраст и физическая активность.

Однако современные модификации полярографического анализа позволяют изучить все необходимые показатели окислительного фосфорилирования в минимальном количестве биоптата (100-200 мг) [101].

Делаются попытки оценить скорость митохондриального дыхания и окислительного фосфорилирования *in vivo* с помощью полярографического изучения кинетики изменений содержания кислорода в артериальной и венозной крови, а также параллельного исследования кинетики изменений концентраций ADP, креатинфосфата и неорганического фосфата с помощью ³¹P-ЯМР-спектроскопии [102-105].

С целью **диагностики и метаболического мониторинга** митохондриальных болезней широко используется спектрофотометрическое определение венозного и цереброспинального отношения лактат/ пируват, 3-оксибутират/ацетоацетат, содержания аланина [106-108], коэнзима Q₁₀ [109], органических кислот мочи [108], а также интерстициального глицерина, как показателя деградации мембранных фосфолипидов [110].

6. Принципиальные подходы к терапии митохондриальных болезней.

Современные достижения и перспективы.

Принципы лечения митохондриальных болезней не отличаются от любой другой генетической патологии. Отсюда очевидно, что все трудности, характерные для лечения митохондриальной патологии, абсолютно те же, что и для любой патологии, связанной с дефектами ядерного генома. Поэтому многие формы митохондриальной патологии считаются практически неизлечимыми [111]. Так, при митохондриальных кардиомиопатиях (особенно у детей) порой единственным

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

радикальным средством лечения является пересадка сердца [112], а при первичном билиарном циррозе печени - трансплантация печени [113]. В большинстве случаев лечение митохондриальных расстройств является лишь симптоматическим, однако ранняя диагностика молекулярного дефекта является важной для генетического консультирования [70]. Вместе с тем, необходимо осознавать, что эти трудности в принципе не фатальны, ибо, если ясны причины и механизм заболевания, то рано или поздно эти трудности будут преодолены [114, 115]. Основанием для столь оптимистического прогноза служат впечатляющие успехи молекулярной биологии, медицинской генетики и биоинженерии последних лет.

Главные направления специфической терапии митохондриальных болезней следующие:

а) Генная терапия.

Многие из предлагаемых методов соматической генной терапии требуют этической дискуссии; эти аспекты являются хорошо известными проблемами изучения этики [116]. Митохондриальные расстройства характеризуются изменениями белкового состава, нарушающими структуру и функцию митохондрий. Дефицит определенных митохондриальных белков обусловлен либо мутациями в ядерном, либо в митохондриальном геноме. Большинство современных подходов к генной терапии митохондриальных болезней преследует цель заставить экспрессировать ген с исправленной генной последовательностью с помощью ядерно-цитоплазматической экспрессии [117]. Однако митохондриальный геном и его автономная экспрессионная система требуют альтернативной генной стратегии: введения ядерных генных последовательностей в митохондриальный геном и их экспрессии с помощью митохондриальной системы генной экспрессии. Кроме того, введение и экспрессия экзогенных генов в митохондрии должно представлять собой неоценимый инструмент для понимания механизма экспрессии митохондриального генома и его регуляции [118]. В настоящее время ведется интенсивный поиск подходящих векторов для введения функционально полноценных генов вместо мутированных [119-123]. Именно генная терапия должна осуществить прорыв в проблеме лечения митохондриальных болезней.

б) Редокс-терапия.

До тех пор пока не будет разработана генная терапия митохондриальных болезней коррекция метаболических расстройств должна быть направлена на получение оптимальной энергетической эффективности митохондрий с нарушенной функцией. Среди других мероприятий пациент должен быть защищен от лихорадки, тяжелых физических нагрузок и лекарств, которые ингибируют митохондриальный метаболизм. Диетические ограничения более всего используются при терапии расстройств липидного метаболизма, таких как нарушение окисления жирных кислот или дефекты карнитинового цикла, при которых рекомендуются диеты, свободные от длинноцепочечных жирных кислот. Кроме того, всегда необходимо применять фармакологическую терапию, так как многие пациенты отмечают ее положительный эффект. При дефектах дыхательной цепи нередко имеет место дефицит коэнзима Q, поэтому применение препарата коэнзима Q₁₀ или его аналога *идебенона*, который дает в ряде случаев хороший терапевтический эффект, патогенетически вполне оправдано [16, 109, 124], хотя другие наблюдения с использованием двойного слепого плацебо дают противоречивые результаты [88]. Известен хороший клинический результат совместного применения коэнзима Q и сукцината при целом ряде митохондриальных синдромов [16].

В отдельных случаях могут быть использованы *витамины K₃, B₁, B₂, C*. Как было показано в лаборатории В.П.Скулачева, Е.Н.Моховой и В.И.Дедуховой [125], витамин K (менадион) может шунтировать I и III комплексы дыхательной цепи, ингибированные ротеноном и антимицином, соответственно. Подобным же образом витамин C (аскорбиновая кислота) может шунтировать транспорт

электронов в дыхательной цепи, т. к. его редокс-потенциал близок к потенциалу цитохрома *c* [88]. Витамины В₁ и В₂ принимают непосредственное участие в окислительном декарбоксилировании пирувата и α -кетоглутарата. Введение *дихлорацетата*, который является активатором пируватдегидрогеназы и фосфофруктокиназы, показано при болезни Лейга (Leigh disease), обусловленной дефицитом пируватдегидрогеназы. Препарат способствует снижению уровня лактата и аланина в крови. Наконец, симптомы митохондриальной дисфункции могут быть частично устранены *поддерживающими анаэробными тренировками* [88].

Известно, что лимитирующей стадией β -окисления жирных кислот в митохондриях миокарда является транспорт ацильных остатков из цитозоля в матрикс митохондрий с участием карнитина. В связи с этим, особый интерес представляет использование в терапевтических целях карнитина - вещества, открытого в России В.С.Гулевичем и Р.Кримбергом в 1905 году. Теоретической основой подобной терапии могут служить сведения о взаимосвязи между уровнем $\Delta\mu\text{H}^+$ и переносом ацильных остатков в митохондрии, а также о роли системы карнитин/ацетилкарнитин в забуферивании уровня ацетил-СоА, подобно тому как креатинфосфат забуферивает уровень АТФ [1, 126]. Препараты *L-карнитин* и *пропионил-L-карнитин* стимулируют образование энергии в ишемизированных мышцах путем повышения потока субстратов цикла Кребса и стимуляции пируватдегидрогеназной активности, а также путем улучшения перфузии, что обусловлено изменением деформабельности эритроцитов и/или вазодилатацией, а также путем стабилизации митохондриальных и плазматических мембран кардиомиоцитов. Улучшается также "уборка" свободных радикалов. Пропионил-L-карнитин улучшает коагулятивно-фибринолитический гомеостаз в эндотелии сосудов и оказывает положительное влияние на вязкость крови. Улучшение показателя максимальной дистанции ходьбы (MWD) положительно коррелирует с повышением окислительного синтеза АТФ в митохондриях. По отзывам больных препараты хорошо переносятся, также, как плацебо [127, 128].

в) Антиоксидантная терапия.

Применение антиоксидантов (витамины Е, С, тиоловые препараты) способствует снижению повреждающего эффекта свободных радикалов и протективный эффект против открытия поры митохондриальной проницаемости [112], предупреждают потерю цитохромоксидазной активности [42]. Среди новых веществ, способствующих стабилизации митохондриальных мембран и сохранению сопряженности окислительного фосфорилирования, следует отметить спиринолактон [60, 68] и урсодезоксихолат (гидрофильное производное желчной кислоты), хорошо зарекомендовавшие себя в эксперименте [129, 130]. Ряд агентов, таких как циклоспорин А и агенты, связывающиеся с бензодиазепиновыми рецепторами, действуют непосредственно на митохондриальную пору и устраняют апоптоз. Соответственно, агенты, поддерживающие протонный мембранный потенциал внутренней митохондриальной мембраны и вызывающие закрытие поры, могут представлять собой эффективные средства для лечения нейродегенеративного апоптоза [13, 14].

г) Использование пептидов

По нашему мнению, эта группа биологически активных веществ весьма перспективна для дальнейшего изучения в качестве потенциальных средств терапии нейро- и кардиодегенеративных и заболеваний, ибо они являются универсальными регуляторами с огромным разнообразием фармакологических возможностей [131]. Первые шаги в этом направлении дают обнадеживающие результаты. Среди пептидов обнаружены ингибиторы каспаз (например, пептиды zDEVD-fmk и zVAD), которые были использованы для предупреждения развития вторичных митохондриопатий, в частности, наступления необратимых изменений в клетках при ишемии-реперфузии [132]. Удалось выявить положительный эффект дельтарана (фармакологическая форма пептида дельта-сна) на показатели

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

кардиоинтервалограммы у больных мигренью без ауры [133]. В последние годы накоплена обширная информация о применении дельгарана для лечения хронического алкоголизма, который, как было указано выше, сопровождается развитием вторичной митохондриопатии [134]. Пептид дельта-сна обладает мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием в отношении митохондрий мозга [135]. Заслуживает особого внимания способность пептида дельта-сна и дельгарана улучшать показатели сопряженности окислительного фосфорилирования митохондрий мозга. Предварительное введение пептида возвращает к исходному уровню фосфорилирующее дыхание, скорость фосфорилирования АДФ, дыхательный контроль и активность креатинкиназы митохондрий мозга животных, подвергнутых экспериментальному гипоксическому стрессу [136]. Эти данные могут быть использованы для дальнейших исследований по использованию дельгарана и, возможно, других нейропептидов для лечения церебральных митохондриопатий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скулачев В.П. (1989) Энергетика биологических мембран. М. Наука.
2. Castro-Gago M., Novo-Rodriguez M.I., Eiris-Punal J. (1998) Rev. Neurol., **26**, 92-98
3. Shoubridge E.A. (1998) Curr. Opin. Neurol., **11**, 491-496
4. Арчаков А.И. (2000) Вопр. мед. химии, **46**, 4-7
5. Howell N. (1999) Int. Rev. Cytol., **186**, 49-116
6. Scharfe C., Zaccaria P., Hoertnagel K., et al. (1999) Nucleic Acids Res. **27**, 153-155
7. Treem W.R., Sokol R.J. (1998) Semin. Liver Dis., **18**, 237-53
8. Амченкова А.А., Бакеева Л.Е. и др. (1998) Биол. мембраны, № 5, 979-991
9. DiMauro S., Hirano M. (1998) Curr. Opin. Cardiol., **13**, 190-197
10. DiMauro S., Bonilla E., Davidson M., et al. (1998) Biochim. Biophys. Acta, **1366**, 199-210
11. DiMauro S., Tanji K. (1997) Jpn. J. Hum. Genet., **42**, 473-487
12. Cassarino D.S., Bennett J.P. Jr. (1999) Brain Res. Brain Res. Rev., **29**, 1-25
13. Tatton W.G., Chalmers-Redman R.M. (1998) Ann. Neurol., **44**, 134-141
14. Gores G.J., Miyoshi H., Botla R., et al. (1998) Biochim. Biophys. Acta, **1366**, 167-175
15. Susin S.A., Zamzami N., Kroemer G. (1998) Biochim. Biophys. Acta, **1366**, 151-165
16. Краснопольская К.Д., Захарова Е.Ю. (1998) Журн. неврол. и психиатр., **98**, 49-56
17. Wei Y.H., Lu C.Y., Lee H.C., et al. (1998) Ann. NY Acad. Sci., **854**, 155-170
18. Wei Y.H. (1998) Proc. Natl. Sci. Coun. Repub. China **22**, 55-67
19. Steller H. (1995) Science, **267**, 1445-1449
20. Jabs T. (1999) Biochem. Pharmacol., **57**, 231-245
21. Fischel-Ghodsian N. (1998) Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **218**, 1-6
22. Pautot V., Macaigne C., Chariot P. (1998) Arch. Anat. Cytol. Pathol., **46**, 261-268
23. Mather M.W., Rottenberg H. (1998) FEBS Lett., **433**, 93-97
24. Mizuno Y., Hattori N., Matsumine H. (1998) J. Neurochem., **71**, 893-902
25. Mathieu P., Bendavid Y., Buluran J., et al. (1997) Ann. Chir., **51**, 912-918
26. Beal M.F. (1998) Biochim. Biophys. Acta, **1366**, 211-23
27. Rago S., Estrada-Garcia I., et al. (1998) J. Infect. Immun., **66**, 3952-3958
28. Gu M., Owen A.D., Toffa S.E., Cooper J.M., et al. (1998) J. Neurol. Sci., **158**, 24-29
29. Nishino I., Nonaka I. (1998) Ryoikibetsu Shokogun Shirizu, **19**, 494-496

30. Schapira A.H. (1998) *Biochim. Biophys. Acta*, **1364**, 261-270
31. Pedroso F.C., Campello A.P., Werneck L.C., et al. (1997) *Arq. Neuropsiquiatr.*, **55**, 249-257
32. Bonod-Bidaud C., et al. (1999) *Exp. Cell. Res.*, **246**, 91-97
33. Rubio-Gozalbo M.E., Ruitenbeek W., Wendel U., et al. (1998) *Neuropediatrics*, **29**, 43-45
34. Budden S.S. (1997) *Medscape Womens Health* **2**, 3
35. Vogt A.M., Kubler W. (1998) *Basic Res. Cardiol.*, **93**, 1-10
36. Feit L.R. (1998) *Adv. Pediatr.*, **45**, 267-292
37. Cardellach F., et al. (1998) *Rev. Neurol.*, **26**, 81-86
38. Cardellach F., Casademont J., Urbano-Marquez A. (1998) *Rev. Neurol.*, **26**, 81-86
39. Patel A.J., Lauritzen I., Lazdunski M., et al. (1998) *J. Neurosci.*, **18**, 3117-3123
40. Przedborski S., Jackson-Lewis V. (1998) *Mov. Disord.*, **13**, 35-38
41. Burke W.J., Kristal B.S., Yu B.P., et al. (1998) *Brain Res.*, **787**, 328-332
42. Paradies G., Ruggiero F.M., Petrosillo G., et al. (1998) *FEBS Lett.*, **424**, 155-158
43. Peroutka S.J. (1998) *Clin. Neurosci.*, **5**, 34-37
44. Shimada H., Hirai K., Simamura E. (1998) *Pan. J. Arch. Biochem. Biophys.*, **351**, 75-81
45. Jabs T. (1999) *Biochem. Pharmacol.*, **57**, 231-245
46. Leist M., et al. (1998) *Mol. Pharmacol.*, **54**, 789-801
47. Teragaki M., Takeuchi K., Toda I., et al. (2001) *Heart Vessels*, **15**, 172-175
48. Новикова В.С. (ред) (1996) Программированная клеточная гибель. С-ПБ.
49. McNaught K.S., Brown G.C. (1998) *J. Neurochem.*, **70**, 1541-1546
50. Leist M., Nicotera P. (1998) *Exp. Cell. Res.*, **239**, 183-201
51. Скулачев В.П. (1999) *Биохимия*, **64**, 1679-1688
52. Linnane A.W., Kovalenko S., Gingold E.B. (1998) *Ann. NY Acad. Sci.*, **854**, 202-213
53. Ozawa T. (1998) *Ann. NY Acad. Sci.*, **854**, 128-154
54. Druzhyna N., Nair R.G., LeDoux S.P., et al. (1998) *Mutat. Res.*, **409**, 81-89
55. Ред. статья (1998) *Вестн. РАМН*, №12, 12-15
56. Cecere A., Caiazzo R., Romano C., et al. (1998) *Clin. Ter.*, **149**, 143-150
57. Moteki S., Amaki S., Nakano E. (1998) *Rinsho Byori*, **46**, 317-323
58. Otto A., Stahle I., Klein R., et al. (1998) *Clin. Exp. Immunol.*, **111**, 541-547
59. Dussoix P., Tappy L., Philippe J. (1998) *Schweiz. Med. Wochenschr.*, **128**, 162-166
60. Povoas R., et al. (1998) *Rev. Port. Cardiol.*, **17**, 727-32.
61. Gibson G.E., Sheu K.F., Blass J.P. (1998) *J. Neural. Transm.*, **105**, 855-870
62. Jimenez-Jimenez F.J., et al. (1998) *Rev. Neurol.*, **26**, 112-117
63. Naruse S., Igarashi S., Kobayashi H., et al. (1991) *Lancet*, **337**, 2906-2911
64. Pericac-Vance M.A., Bebout J.L., Gaskell P.C., et al. (1991) *Am. J. Hum. Genet.*, **48**, 1034-1040
65. Van Broeckhoven C., Backhovens H., Kruts M. et al. (1992) *Nature Genet.*, **2**, 335-341
66. Schapira A.H. (1998) *Biochim. Biophys. Acta*, **1366**, 225-233
67. Strittmatter W.J., Saunders A.M., Schmechel D. et al. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90**, 1977-1984
68. Zanssen S., Molnar M., Buse G., et al. (1998) *Clin. Neuropathol.*, **17**, 291-296
69. Brice A. (1998) *J. Neurol.*, **245**, 505-510
70. Stratilova L., Zeman J., Hansikova H., et al. (1998) *Cas. Lek. Cesk.*, **137**, 430-433
71. Holt I.J., Hardin A.E. et al. (1990) *Am. J. Hum. Genet.*, **46**, 428-432
72. Debouverie M., Wagner M., Ducrocq X., et al. (1997) *Rev. Neurol.*, **153**, 547-553
73. Kalatzis V., Petit C. (1998) *Hum. Mol. Genet.*, **7**, 1589-1597
74. Estivill X., Govea N., Barcelo E., et al. (1998) *Am. J. Hum. Genet.*, **62**, 27-35
75. Gunji K., Kubota S., Swanson J., et al. (1998) *Thyroid*, **8**, 553-556
76. Toth T., Bokay J., Szonyi L., et al. (1998) *Clin. Genet.*, **53**, 210-213
77. Biagini G., Pallotti F., Carraro S., et al. (1998) *Mech. Ageing Dev.*, **101**, 269-275
78. Punal J.E., Rodriguez E., Pintos E., et al. (1998) *Brain Dev.*, **20**, 175-178

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

79. Степанов В.А., Пузырев К.В. (1998) Генетика, 1998, **34**, 325-334
80. Shoffner J.M., Lott M.T., et al. (1990) Cell, **61**, 931-936
81. Silvestri G., Shanake S., Whitley C.B., et al. (1993) Neurology, **43**, A402
82. Sweeney M.G., Brockington M., Weston M.J., et al. (1993) Q. J. Med., **86**, 435-438
83. Tanaka M., Ino H., Ohno K., et al. (1990) Lancet, **336**, 1452-1456
84. Zeviani M., Gellera C., Antozzi C., et al. (1991) Lancet, **338**, 143-147
85. Ballinger S.V., Shoffner J.M., Hedaya E.V., et al. (1992) Nature Genet., **1**, 11-15
86. Shoffner J.M., Wallace D.C. (1990) Adv. Hum. Genet., **19**, 267-273
87. Barrett T.G., Bunday S.E., Fielder A.R., et al. (1997) Eye, **11**, 882-888
88. Munoz A., Bautista J. (1998) Rev. Neurol., **26**, 87-91
89. Levin B.C., Cheng H., Reeder D.J. (1999) Genomics, **55**, 135-146
90. Bodemer C., Rotig A., Rustin P., et al. (1999) Pediatrics, **103**, 428-433
91. Bigard A.X., Boehm E., Veksler V., et al. (1998) J. Mol. Cell. Cardiol., **30**, 2391-2401
92. Mecocci P., Polidori M.C., Ingegneri T., et al. (1998) Neurology, **51**, 1014-1017
93. Sharov V.G., Goussev A., Lesch M., et al. (1998) J. Mol. Cell. Cardiol., **30**, 1757-1762
94. Almeida A., Medina J.M. (1998) Brain Res. Brain Res. Protoc., **2**, 209-214
95. Kuznetsov A.V., Wiedemann F.R., Winkler K., et al. (1998) Biofactors, **7**, 221-223
96. Monastiri K., Snoussi N. (1995) Tunis Med., **73**, 87-94
97. Amiel J., Gigarel N., Benacki A., et al. (2001) Prenat. Diagn., **21**, 602-604
98. Attimonelli M., Altamura N., Benne R., et al. (1999) Nucleic Acids Res., **27**, 128-133
99. Scharfe C., et al. (1999) Nucleic Acids Res., **27**, 153-155
100. Wiedemann F.R., Kunz W.S. (1998) FEBS Lett., **422**, 33-35
101. Chretien D., Gallego J., Barrientos A., et al. (1998) Biochem. J., **329**, 249-254
102. van Beek J.H., Tian X., Zuurbier C.J., et al. (1998) Mol. Cell. Biochem., **184**, 321-344
103. Kato T., Murashita J., Shioiri T., et al. (1998) J. Neurol. Sci., **155**, 182-185
104. Hamano H., Ohta T., Takekawa Y., et al. (1997) Rinsho Shinkeigaku, **37**, 917-922
105. Argov Z., De Stefano N., Arnold D.L. (1997) Ital. J. Neurol. Sci., **18**, 353-357
106. Chan A., Reichmann H., Kogel A., et al. (1998) J. Neurol., **245**, 681-685
107. Artuch R., Pineda M., Vilaseca M.A., et al. (1998) Rev. Neurol., **26**, 38-42
108. Artuch R., et al. (1998) J. Inherit. Metab. Dis., **21**, 837-845
109. Boitier E., Degoul F., Desguerre I., et al. (1998) J. Neurol. Sci., **156**, 41-46
110. Lewen A., Hillered L. (1998) J. Neurotrauma, **15**, 521-530
111. Chinnery P.F., Turnbull D.M. (1997) QJM, **90**, 657-667
112. Marin-Garcia J., Ananthakrishnan R., Goldenthal M.J., et al. (1999) Pediatrics, **103**, 456-459
113. Schapira A.H. (1998) Arch. Neurol., **55**, 1293-1296
114. Castro-Gago M., et al. (1998) Rev. Neurol., **26**, 92-98
115. Munoz A., et al. (1998) Rev. Neurol., **26**, 87-91
116. Richter G., Bacchetta M.D. (1998) J. Med. Philos., **23**, 303-317
117. edited by Blankenstein (1999) Gene Therapy: Principles and Applications.- Verbag, Basel-Boston-Berlin
118. Collombet J.M., Coutelle C. (1998) Mol. Med. Today, **4**, 31-38
119. Yagi T., Seo B.B., Di Bernardo S., et al. (2001) : J. Bioenerg. Biomembr., **33**, 233-242
120. Chinnery P.F., Turnbull D.M. (2001) Am. J. Med. Genet. **106**, 94-101
121. Ono T., Isobe K., Nakada K., et al. (2001) Nat. Genet., **28**, 272-275
122. Owen R. 4th, Flotte T.R. (2001) Antioxid. Redox Signal, **3**, 451-460
123. Жданов П.И., Семенова Н.В., Арчаков А.И. (2000) Вопр. мед. химии, **46**, 197-206
124. Shults C.W., Beal M.F., Fontaine D., et al. (1998) Neurology, **50**, 793-795
125. Дедухова В.И., Кириллова Г.П., Мохова Е.Н. и др. (1986) Биохимия, **51**, 561-573
126. Скулачев В.П. (1972) Трансформация энергии в биомембранах. М. Наука.
127. Wiseman L.R., Brogden R.N. (1998) Drugs Aging, **12**, 243-250
128. Krahenbuhl S. (1998) Schweiz. Rundsch. Med. Prax., **87**, 102-107
129. Artuch R., Vilaseca M.A., Pineda M. (1998) J. Inherit. Metab. Dis., **21**, 837-845
130. Tabouy L., et al. (1998) Life Sci., **63**, 2259-2270.

131. Гомазков О.А. (составитель) (1997) Мозг и нейропептиды. Справочно-информационное издание.-М: ИБМХ РАМН.
132. Endres M., Namura S., Shimizu-Sasamata M., et al. (1998) J. Cerebral Blood Flow & Metabolism, **18**, 238-247
133. Корнилова Л.Е., Гундерчук О.Н., Густов А.В. и др. (2000) Тезисы докл. VII Росс. национ. конгр. "Человек и лекарство". М.с. 110
134. Интернет-информация (2001) в сайт <http://www.medline.ru/apteka/deltaran/5/>
135. Khvatova E.M., Samartsev V.N., Zagoskin P.P. (1998) J. Hypoxia Medical, **6**, 69
136. Khvatova E.M., Samartsev V.N., Zagoskin et al. (1998) J. Neurochem., **71**, S42D

Поступила 20.12.01.

MITOCHONDRIAL DISEASES AS A NOVEL BRANCH OF MODERN MEDICINE

P.P.Zagoskin, E.M.Khvatova

Nizhny Novgorod State Medical Academy, 10/1 Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603005
Russia, tel.: (831-2) 65-41-01, fax (831-2) 39-09-43

The review highlights current aspects of a large group of diseases the main pathogenetic element of which is an inherited or acquired disturbance of gene expression of nuclear or mitochondrial genome encoding mitochondrial proteins. The recent data on mutant genetic loci specific to the most wide spread mitochondrial diseases are considered. The steps of pathogenesis, include the mutations of nuclear or mitochondrial genes, disturbances of mitochondrial protein synthesis, dissipation of proton membrane potential, opening of a permeability transition pore, releasing of procaspases, cytochrome *c*, and other proapoptotic molecules, and finally chromatin fragmentation and apoptotic cell death. We discuss the possible reasons of polysymptomatic character and different variants of mitochondrial disease manifestations on the basis of the phenomenon of mitochondrial DNA heteroplasmy and metabolic compensation of the genetic defects. Modern biochemical methods of a mitochondrial disease diagnostics: (PCR-amplification, polarographic research of mitochondrial respiration and oxidative phosphorylation, analysis and monitoring of metabolites in biological liquids) are characterized. The basic principles and perspectives of the treatment of mitochondrial diseases, (gene therapy, correction of metabolic disorders, application of antioxidants and neuropeptides) are described.

Key words: mitochondrial diseases, mitochondriopathies