

## ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ КАК МАНИФЕСТАЦИЯ ПЕРВИЧНОЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ: ПАТОЛОГИЯ, ПРИЧИНЫ, ПРОГНОЗЫ

Шнейдерман С. И.

Научный руководитель: д. м. н., профессор Проценко Е. С.

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина,  
кафедра общей и клинической патологии, Харьков, Украина

**Ключевые слова:** митохондриальная дисфункция, кардиомиопатии, митохондрия, генетические болезни, мутации

**Резюме.** Митохондрии находятся во всех ядродержащих клетках и выполняют различные функции, включая генерацию клеточной энергии в виде АТФ (аденозинтрифосфата). При повреждении митохондрий, возникает митохондриальная дисфункция. Митохондриальные заболевания развиваются вследствие мутаций в ядерной или митохондриальной ДНК и приводят к снижению выработки энергии. Для сердечной мышечной ткани характерно высокое энергопотребление, поэтому кардиомиопатии являются одним из наиболее частых сердечных проявлений, обнаруживаемых при митохондриальных дисфункциях.

**Keywords:** mitochondrial dysfunction, cardiomyopathy, mitochondria, genetic diseases, mutations

**Abstract.** Mitochondria are found in all nucleated cells and have various functions, including the generation of cellular energy in the form of ATP (Adenosine triphosphate). If they are damaged, the mitochondrial dysfunction occurs. Mitochondrial diseases develop consequent to mutations in either nuclear or mitochondrial DNA and resulted in lower energy production. As known the cardiac muscles are one of the high energy demanding tissues, so cardiomyopathies are being one of the most frequent cardiac manifestations found in mitochondrial disorders.

**Актуальность.** Известно, что генетическая патология является ключевой проблемой возникновения болезней, обусловленных митохондриальной дисфункцией. В настоящее время в детской и общей кардиологической практике митохондриальные кардиомиопатии при жизни диагностируются недостаточно достоверно или остаются нераспознанными. Причиной этого является отсутствие критериев дифференцированного подхода к обследованию больных с кардиомиопатией для выявления митохондриальной недостаточности и почти полное отсутствие путей метаболической коррекции клеточной энергетики [1, 2, 3].

**Цель.** Детально рассмотреть причины, обуславливающие возникновение мутации митохондриальной или ядерной ДНК, и последствия, к которым эта мутация приводит; рассмотреть актуальные методы диагностики митохондриальных болезней.

**Материалы и методы.** Изучение причин возникновения вышеназванной патологии и методов ее исследования проводилось путем анализа данных литературных источников и собственных наблюдений (ретроспективный анализ историй болезни пациентов Харьковского межобластного специализированного медико-генетического центра редких (орфанных) заболеваний (ХМСГЦ).

**Результаты.** Митохондриальные болезни – это клинически гетерогенная группа заболеваний, которые развиваются при нарушении работы комплексов

*Фундаментальная медицина*

дыхательной цепи митохондрий – главного конечного пути аэробного метаболизма [1]. Основным свойством биологического окисления является объединение тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования. Некоторые участки дыхательной цепи (такие как коэнзим Q10, цитохромоксидаза) наряду с транспортом электронов осуществляют перенос протонов, полученных от метаболитов цикла трикарбоновых кислот, окислительного декарбоксилирования пирувата,  $\beta$ -окисления жирных кислот – из матрикса в межмембранное пространство. В процессе обратного тока катионов водорода происходит утилизация энергии, освобождающейся из дыхательной цепи, путем фосфорилирования АДФ в АТФ. Благодаря этому образуется запас энергии биологического окисления [4].

В результате мутаций и аномалий, которые возникают в этом комплексе, скорость синтеза АТФ снижается, продукция активных форм кислорода усиливается, активизируются механизмы запрограммированной смерти клеток, включая апоптоз, аутофагии и некрозоподобные изменения. Все это приводит к угнетению энергоемких процессов, повреждению мембранных структур свободными радикалами с последующим высвобождением цитохрома С из митохондрий в эндоплазматический ретикулум.

Важное значение при этом имеют дефекты, возникающие в геноме. Мутации митохондриальной ДНК приводят к нарушению транспорта электронов вследствие патологии комплексов цепи дыхательных ферментов, что фенотипически проявляется как кардиомиопатия (КМП). Описаны КМП, которые возникают при дефиците цитохром С-оксидазы, снижении активности I и IV или II и III комплексов цепи дыхательных ферментов митохондрий, низкую активность пальмитоил-коэнзим А дегидрогеназы, связанной со снижением функции ацетил-коэнзим А дегидрогеназы длинных цепей [3, 5, 7].

Поскольку сердечная мышечная ткань характеризуется высокими энергетическими потребностями, у большинства пациентов с митохондриальной дисфункцией возникают кардиологические проблемы. Существует предположение, что митохондриальная дисфункция может быть патогенетической основой кардиомиопатий, которые считаются «идиопатическими». Экспериментальными и клиническими исследованиями установлено, что при так называемых «идиопатических» митохондриальных кардиомиопатиях происходят нарушения именно окислительного фосфорилирования, связанные со снижением активности митохондриальной электронно-транспортной системы вследствие мутации митохондриальной или ядерной ДНК [1, 2, 6, 7].

Митохондриальные КМП могут быть определены как заболевания миокарда, сопровождающиеся структурными, количественными и функциональными нарушениями митохондрий или комбинацией этих нарушений при отсутствии сопутствующей болезни коронарной артерии, гипертонии, заболевания клапанов и врожденных пороков сердца. Установлено, что основой формирования митохондриальных КМП являются мутации митохондриальной ДНК [1, 3, 7].

Подобные повреждения в геноме могут быть вызваны экзогенными мутагенами: гипоксией, ионизирующим излучением, лекарственными средствами, неадекватной физической нагрузкой. Принимая во внимание то, что репликация

*Фундаментальная медицина*

митохондриальной ДНК происходит очень быстро, необходимо учитывать, что просходит быстрое накопление мутаций.

Митохондриальные болезни могут встречаться в любом возрасте, однако у одной трети пациентов с недостаточностью ферментов дыхательной цепи начальные симптомы проявляются в первый месяц жизни [1, 3].

Для диагностики митохондриальных болезней используют метод клонирования, который дает достоверные количественные результаты, однако считается наиболее трудоемким и продолжительным. Более точные результаты при меньшей трудоемкости можно получить с помощью флуоресцентной ПЦР, однако, этот метод не дает возможности выявлять мелкие делеции и вставки. Биопсия мышц считается «золотым стандартом» для диагностики митохондриальной болезни; однако ее специфичность и чувствительность не является стопроцентной. Образцы мышечной биопсии исследуют на предмет структурных изменений с использованием световой микроскопии, гистохимии с конкретными ферментами и ультраструктурным исследованием с использованием электронной микроскопии. Наличие «рваных красных волокон» в биоптатах скелетных мышц считается гистологическим признаком митохондриальной дисфункции, но данный признак отмечается не при всех митохондриальных дисфункциях и, даже будучи характерным для данного вида патологии, может проявляться только на поздней стадии заболевания [1, 6, 7].

В некоторых работах для детекции мутаций мтДНК и количественной оценки уровня гетероплазмии предложено использование "молекулярных маячков" (Molecular beacon).

Также применяют метод оценки ферментативной активности, биохимический, гистологический, молекулярное тестирование и скрининг новорожденных, который дает возможность выявить врожденные нарушения метаболизма в бессимптомной фазе.

Исследования в области терапии митохондриальных болезней состоят из нескольких направлений: во-первых, собственно медикаментозное лечение, то есть использование лекарственных препаратов; во-вторых – применение диет и физических упражнений; в-третьих, экспериментальные стратегии, направленные на исправление дефектов митохондрий на молекулярном уровне. В некоторых случаях также применяется хирургическое вмешательство [1, 2, 6, 7].

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый с момента установления причинно-следственной связи между мутацией мтДНК и заболеванием человека, излечение от митохондриальных болезней в настоящее время практически невозможно. В первую очередь, это связано с пробелами в понимании биогенеза митохондрий. Однако благодаря развитию физико-химических и молекулярно-генетических методов данные о структуре и функциях митохондрий постоянно корректируются и дополняются [1, 3, 7].

**Выводы.** Достижения медицинской науки за последние десятилетия в области медицинской генетики, биохимии и клинической морфологии помогли идентифицировать среди ранее недифференцированных патологических состояний новый класс митохондриальных болезней, обусловленных глубокими дефектами

структуры и функции митохондрий. Развитие представлений о митохондриальной патологии позволило значительно расширить современные взгляды на патогенез заболеваний миокарда. Благодаря проведенным исследованиям, появилась возможность выделить особую группу метаболических митохондриальных кардиомиопатийных КМП, что способствовало разработке дифференцированной специфической терапии.

#### Литература

1. Леонтьева И. В., Николаева Е.А. Митохондриальные кардиомиопатии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – №3. – 2016. – С.22-30. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/viewFile/321/356> (дата обращения 01.02.2019).
2. Студеникин В. М., Глоба О. В. Митохондриальная патология у детей [Электронный ресурс] : [Лечащий врач: Медицинский научно-практический портал]. – Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2016/01/15436377/> (дата обращения 01.02.2019).
3. Сухоруков В. С. Актуальные вопросы лечения митохондриальных нарушений // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. – №4. – 2012. – С. 6-13. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://umedp.ru/upload/iblock/c2f/c2f863d7d8398a41dce7165a9e0a1e32.pdf> (дата обращения 01.02.2019).
4. Фаллер Дж. М., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки. Руководство для врачей. Пер с англ. М.:Издательство БИНОМ. – 2013. – С.112-125.
5. Kaplan E.L., Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations // J. Am. Stat. Assoc. – №53. – 1958. – P. 457–481.
6. Limongelli G., Masarone D., D'Alessandro R., Elliott P.M. Mitochondrial diseases and the heart: an overview of molecular basis, diagnosis, treatment and clinical course // Future Cardiol. – №8 (1). – 2012. – P. 71–88.
7. Meyers D. E., Basha H. I., Koenig M. K. Mitochondrial cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and management // Texas Heart Institute journal/from the Texas Heart Institute of St Luke's Episcopal Hospital, Texas Children's Hospital. – 2013. – Vol. 40, №. 1, – pp. 385–394. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3783139/> (дата обращения 01.02.2019).