

Михайленко А.В., Пирогова М.А., Куракин Е.С., Шуман Е.А.
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Кафедра медицинской биологии и генетики
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

Mikhaylenko A.V., Pirogova M.A., Kurakin E.S., Shuman E.A.
CONTEMPORARY ASPECTS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT
OF MITOCHONDRIAL DISEASES

Chair of Medical Biology and Genetics
Ural State Medical University
Yekaterinburg, the Russian Federation

E-mail: artem.mikhaylenko92@gmail.com

Аннотация. Митохондриальные заболевания обусловлены нарушениями структуры или функции митохондрий вследствие мутаций мтДНК или яДНК. Фенотипически они проявляются достаточно вариабельно, что затрудняет их диагностику. Лечение митохондриальных заболеваний патогенетическое и симптоматическое с помощью энерготропных препаратов, диет, физических нагрузок. Этиотропной терапии данной группы заболеваний не существует.

Annotation. Mitochondrial diseases caused by disturbances of structure or function of mitochondria due to mtDNA or nDNA mutations. Phenotypically, its' manifest themselves quite variable, thus makes it difficult to its' diagnostics. Treatment of mitochondrial diseases is pathogenetic and symptomatic with energotropic medicines, diets, physical activity. There is no aetiotropic therapy of that group of diseases.

Ключевые слова: митохондриальные болезни, митохондриальная ДНК, мутация, диагностические критерии, принципы лечения

Key words: mitochondrial diseases, mitochondrial DNA, mutation, diagnostic criterion, strategy treatment

Введение

Активно митохондриальные заболевания начали изучать в 80-е годы XX века. Ранее мутации митохондриальной ДНК считались редкостью, однако исследование, проведенное на предмет обнаружения у здоровых новорожденных патогенных мутаций митохондриальной ДНК (мтДНК), выявило таковые у одного человека из 200 [6]. Вследствие такой частоты встречаемости данной патологии можно сказать, что митохондриальные болезни у детей — один из важнейших разделов нейрорепедиатрии, а поскольку первично поражаются

жизненно важные органы, а именно головной мозг (судороги, инсульты), скелетная мускулатура и сердце (синдром энцефалокардиомиопатии), требуется их более тщательное изучение [2, 5, 11].

Цель исследования - провести обзор литературы о механизме развития митохондриальных заболеваний, принципах диагностики и лечения.

Материалы и методы исследования

Для поиска и анализа информации по теме исследования использовались электронные источники: Pubmed, eLIBRARY.RU, КиберЛенинка.

Результаты исследования и их обсуждение

Митохондрии – двухмембранные клеточные органеллы, отвечающие за выработку энергии в виде АТФ. На наружной мембране митохондрий имеются ферменты, отвечающие за транспорт в матрикс жирных кислот, где происходит их бета-окисление и образование АТФ. На внутренней мембране находится 5 митохондриальных комплексов, участвующих в процессе окислительного фосфорилирования (ОФ). Генетический материал митохондрий представлен мтДНК в виде кольцевой хромосомы, кодирующей 13 структурных компонентов системы ОФ, 22 молекулы тРНК и 2 рРНК [1, 13].

Митохондриальные болезни — гетерогенная группа мультисистемных наследственных заболеваний, обусловленных нарушениями структуры, функции митохондрий вследствие мутаций мтДНК или яДНК, и проявляющихся нарушением энергетического обмена в клетках человека [2, 8].

Митохондриальные заболевания подразделяются на первичные и вторичные. Первичные обусловлены мутациями в генах мтДНК и яДНК, кодирующих субъединицы дыхательных комплексов и АТФ-синтазу, непосредственно нарушающие ОФ. К вторичным относятся заболевания, связанные с мутацией яДНК, кодирующей митохондриальные белки, недостаток которых может опосредованно нарушать ОФ [1, 6, 12]. В первую очередь поражаются самые энергозависимые и содержащие большое количество митохондрий ткани – нервная и мышечная [3, 9, 15].

Особенностью митохондриальных заболеваний, связанных с мутациями мтДНК, является материнский тип наследования. Данная особенность объясняется тем, что митохондрии находятся в хвосте сперматозоида, который отпадает при оплодотворении яйцеклетки [1, 6].

Установлено, что митохондриальные заболевания относятся к наиболее частым наследственным неврологическим расстройствам [4, 11, 14].

На сегодняшний день известно более 250 точковых мутаций мтДНК. Описаны около 200 заболеваний, обусловленных этими мутациями. Для митохондриальных болезней характерна клиническая и генетическая гетерогенность (вариабельность). Клиническая гетерогенность обусловлена разным распределением дефектных митохондрий в органах [1, 5, 10].

На основании общих клинических симптомов и свойственных им мутаций выделяют несколько классов митохондриальных заболеваний [7, 12]. Один из распространенных синдромов - синдром MELAS характеризуется

митохондриальной энцефаломиопатией, инсультоподобными состояниями, лактат-ацидозом. Пациенты предъявляют жалобы на мигренеподобные головные боли, тошноту, рвоту, непереносимость физических нагрузок, онемение конечностей, судороги, понижение слуха. Дети отстают в физическом и психомоторном развитии, часто развивается патология сердечно-сосудистой и эндокринной систем [2].

Другое распространенное митохондриальное заболевание - синдром Кернса – Сейра имеет следующие ведущие симптомы: офтальмоплегия, пигментная ретинопатия, мозжечковые нарушения, кардиомиопатия с развитием атриовентрикулярной блокады [3, 4, 9]. Неврологически синдром проявляется пирамидной и экстрапирамидной симптоматикой, нейросенсорной глухотой и тугоухостью, снижением интеллекта вплоть до деменции. Развиваются патологии со стороны эндокринной системы: дефицит гормона роста, гипогонадизм, сахарный диабет, нарушение адреналового обмена. Заболевание часто сопровождается нарушениями сердечного ритма и проводимости [2].

Следующий рассматриваемый синдром - синдром Ли, или подострая некротизирующая энцефаломиелопатия. Характеризуется прогрессирующими неврологическими расстройствами, лактат-ацидозом и характерными изменениями на МРТ головного мозга. Заболевание развивается постепенно в первые годы жизни [6, 14]. У младенцев прогрессирует мышечная гипотония, появляются слабость сосания, нарушения глотания, а также беспричинный крик, эпилептические судороги. На втором году жизни ребенка наблюдается задержка двигательного развития, мозжечковые расстройства, дети утрачивают ранее приобретенные навыки. Позднее присоединяются генерализованные эпилептические приступы, развиваются дыхательные и экстрапирамидные расстройства в виде дистонии и хореiformных гиперкинезов. Заболевание прогрессирует, в некоторых случаях протекает волнообразно [2, 6, 13].

В настоящее время происходит активное внедрение в медицинскую практику методов исследования состояния и функций митохондрий. Это позволяет выявлять пациентов с митохондриальными дефектами. Однако сохраняется проблема дифференциальной диагностики первичного митохондриального заболевания с фенотипически схожими состояниями. Разработаны международные диагностические критерии. Диагноз первичного митохондриального заболевания ставится при наличии у пациента двух основных или одного основного и двух дополнительных критериев. К основным клиническим критериям относятся: 1) фенотипические проявления, соответствующие классическому митохондриальному синдрому (MELAS1, MERRF2, Кернса — Сейра); 2) наличие клинических признаков заболевания в совокупности с прогрессирующим течением или при наличии мутации мтДНК у родственника. Основными гистологическими и энзиматическими критериями являются: 1) «рваные» красные волокна (RRF) в мышечной ткани >2 %; 2) наличие цитохромоксидаза-негативных волокон; 3) пониженная активность комплексов дыхательной цепи <20–30 % от нормы. Основным молекулярно-

генетическим критерием считается обнаружение мутации в мтДНК или яДНК. К дополнительным критериям постановки диагноза относятся метаболические нарушения (лактат-ацидоз, высокая экскреция метаболитов цикла трикарбоновых кислот [2, 7, 8].

Несмотря на значительный прогресс в диагностике и понимании молекулярного патогенеза данной группы заболеваний, в настоящее время этиотропное лечение митохондриальных болезней отсутствует [3, 10, 15]. Проводится патогенетическое и симптоматическое лечение. Фармакотерапия осуществляется энерготропными препаратами: кофакторы энергообмена (витамины группы В, РР, L-карнитин), антиоксиданты (витамины С, Е), вещества, переносящие электроны (коэнзим Q, цитохром С, янтарная кислота). Также в качестве симптоматического лечения необходимо соблюдение специальных диет, режима дозированных физических нагрузок и медикаментозная помощь при неотложных состояниях. В некоторых случаях применяется хирургическое вмешательство [1, 2, 5, 15].

Наиболее подходящий метод предупреждения развития митохондриального заболевания – это предотвращение передачи мутантных генов следующему поколению. Основными стратегиями являются пренатальная и преимплантационная генетическая диагностика [10, 16]. В качестве этиотропного лечения проводятся экспериментальные работы по экстракорпоральному (in vitro) оплодотворению с использованием переноса ядра оплодотворенной яйцеклетки в безъядерную цитоплазму другой яйцеклетки с нормально функционирующими митохондриями [2, 15].

Выводы:

1. Митохондриальные болезни — гетерогенная группа мультисистемных наследственных заболеваний, обусловленных нарушениями структуры или функции митохондрий.

2. Для митохондриальных заболеваний характерна клиническая и генетическая гетерогенность. Выявляют несколько классов данных заболеваний. Самые распространенные синдромы: MELAS, Кернса – Сейра, Ли.

3. Установить диагноз системного митохондриального заболевания бывает достаточно сложно из-за вовлеченности в патологический процесс многих систем органов и неспецифичности клинических проявлений. В настоящее время определены международные диагностические критерии для постановки диагноза.

4. На сегодня не разработано этиотропного лечения данной группы заболеваний. Проводится патогенетическое и симптоматическое лечение с помощью энерготропных препаратов, диет, физических нагрузок.

Список литературы:

1. Казаков В.М. Митохондриальные болезни: миопатии, энцефаломиопатии и энцефаломиелополиневропатии / В.М. Казаков, А.А.

Скоромец, Д.И. Руденко, Т.Р. Стучевская, В.О. Колынин // Неврологический журнал. – 2018. - №6. - С. 272-281.

2. Новиков В.Е. Перспективы применения антигипоксантов в лечении митохондриальных дисфункций / В.Е. Новиков, О.С. Левченкова, Е.Н. Иванцова // Вестник смоленской государственной медицинской академии. – 2020. - №1. – С. 41-55.

3. Полехина Н.В. Наследственная оптическая невропатия Лебера: обзор литературы и клиническое наблюдение / Н.В. Полехина, Е.Ю. Федотова, Е.В. Байдина, М.В. Ершова, С.А. Ключников // Научный центр неврологии. - 2018. - №3. – С. 63-68.

4. Прыгунова Т.М. Митохондриальные заболевания в детской неврологической практике / Т.М. Прыгунова, Т.М. Радаева, Е.Ю. Степанова // Медицинский альманах. – 2014. - № 3 (33). - С. 84-87.

5. Розенфельд О.В. Подострая некротизирующая энцефаломиопатия (синдром Ли). Митохондриальная патология в практике невролога (клинический случай) / О.В. Розенфельд, Д.С. Смирнов, Д.Г. Погребняк // Научный отчет. – 2017. - №2. – С. 110-116.

6. Теплова В.В. Митохондриальные цитопатии: причины возникновения и пути коррекции / В.В. Теплова, Ю.И. Дерябина, Е.П. Исакова // Биологические мембраны. – 2017. - №2. – С.91-108.

7. Ayman W El-Hattab. Mitochondrial DNA maintenance defects / Ayman W El-Hattab, William J Craigen, Fernando Scaglia // Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. – 2017. - №1863(6). – С. 1539-1555.

8. Ayman W El-Hattab. Therapies for mitochondrial diseases and current clinical trials / Ayman W El-Hattab, Ana Maria Zarante, Mohammed Almannai, Fernando Scaglia // Mol Genet Metab. – 2017. - №122(3). - С. 1-9.

9. Bruce H Cohen. Mitochondrial and Metabolic Myopathies / Bruce H Cohen // Continuum (Minneapolis Minn). – 2019. – №25(6). – С. 1732-1766.

10. Eli Y Adashi. Preventing Mitochondrial Diseases: Embryo-Sparing Donor-Independent Options / Eli Y Adashi, I Glenn Cohen // Trends Mol Med. – 2018. - №24(5). – С. 449-457.

11. George B Stefano. Mitochondrial Heteroplasmy / George B Stefano, Christina Bjenning, Fuzhou Wang, Nan Wang, Richard M Kream // Adv Exp Med Biol. – 2017. - №982. – С. 577-594.

12. Gráinne S Gorman. Mitochondrial diseases / Gráinne S Gorman, Patrick F Chinnery, Salvatore DiMauro, Michio Hirano, Yasutoshi Koga, Robert McFarland, Anu Suomalainen, David R Thorburn, Massimo Zeviani, Douglass M Turnbull // Nat Rev Dis Primers. – 2016. – №2.

13. Gregory M Enns. Pediatric mitochondrial diseases and the heart / Gregory M Enns // Curr Opin Pediatr. – 2017. - №29(5). – С. 541-551.

14. Lyndsey Craven. Recent Advances in Mitochondrial Disease / Lyndsey Craven, Charlotte L Alston, Robert W Taylor, Doug M Turnbull // Annu Rev Genomics Hum Genet. – 2017. - №18. – С. 257-275.

15. Maria J Molnar. Mitochondrial diseases / Maria J Molnar, Gabor G Kovacs
// Handb Clin Neurol. – 2017. - №145. – С. 147-155.

УДК 61: 001.891.32

Насырова Л.О., Исакова Е.С.
КИНЕЗИНЫ: СТРОЕНИЕ, ФУНКЦИИ, ОСОБЕННОСТИ РАБОТЫ

Кафедра медицинской биологии и генетики
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

Nasyrova L.O., Isakova E.S.
KINESINS: STRUCTURE, FUNCTIONS, FEATURES OF WORK

Department of Medical Biology and Genetics
Ural State Medical University
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: nasirova.lolita@icloud.com

Аннотация: в статье рассмотрено строение кинезинов, их функции в организме, участие кинезинов в физиологических процессах.

Annotation: the article discusses the structure of kinesins, their functions in the body, the participation of kinesins in physiological processes.

Ключевые слова: кинезины, сперматогенез, рак

Key words: kinesins, spermatogenesis, cancer

Введение

Для поддержания структурного и функционального состояния клетки необходимы системы внутриклеточного транспорта, такими являются кинезины – сложные белковые конструкции, позволяющие перемещаться мембранным органоидам и молекулам по цитоплазме с использованием гидролиза АТФ. Кинезины передвигаются по микротрубочкам и актиновым филаментам, перенося крупную молекулу или белок на большие или малые расстояния (в зависимости от размера клетки).

Цель исследования – изучить строение кинезинов, их значение в физиологических процессах организмов.

Материалы и методы исследования

Сравнение, анализ и синтез научной информации по теме.

Строение моторных белков кинезинов и механизмы их работы.

Большинство кинезинов состоит из двух тяжелых цепей 120 кДа и двух легких цепей по 64 кДа (рис. 1) [1]. В N-концевой части белка находится каталитический моторный домен (голова), отвечающая за гидролиз АТФ и связывание микротрубочек. Шейный домен отвечает за моторное взаимодействие двух