Клеточный метаболизм и дисфункция митохондрий при хронической обструктивной болезни легких

В.А.Невзорова¹, Т.А.Бродская¹, Н.Г.Плехова¹, Л.Г.Присеко¹ ✉, А.А.Евстифеева², А.Э.Багирова²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 690002, Россия, Владивосток, пр-т Острякова, 2

² Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Владивостокская клиническая больница № 1»: 690078, Россия, Приморский край, Владивосток, ул. Садовая, 22

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в силу многообразия и системности проявлений рассматривается в качестве типичной модели ускоренного старения. К ведущему фактору тканевого ремоделирования при ХОБЛ относятся изменение клеточного метаболизма или его перепрограммирование в ответ на воздействие таких внешних факторов, как продукты сгорания табака, биотопливо, вирусы и др. Среди многообразия механизмов тканевого и клеточного перепрограммирования при ХОБЛ доминирующую позицию занимают вопросы митохондриальной биологии. Являясь парасимбиотическими органеллами, митохондрии имеют сложную систему взаимодействия с клетками целостного организма и участвуют в процессах как биогенеза, или образования новых органелл, так и митофагии, или удаления клеткой-хозяином дефектных митохондрий. При ХОБЛ происходит дизрегуляция обоих этих механизмов. **Целью** обзора явилось объединение накопленного научно-исследовательского опыта в области изучения клеточного метаболизма и роли митохондрий для углубленного фенотипирования ХОБЛ в зависимости от вариантов метаболического перепрограммирования и создания новых терапевтических возможностей для их коррекции. **Заключение.** Митохондрии являются ключевыми регуляторами метаболизма, окислительно-восстановительного гомеостаза, выживания и пролиферации клеток. Указанные процессы, контролируемые разнообразными путями внутри- и межклеточного сигналинга, демонстрируют дисбаланс при ХОБЛ на уровне различных тканевых дифферензов: альвеолоцитов, эпителиальных клеток легочной ткани, гладких миоцитов дыхательных путей, альвеолярных макрофагов, поперечно-полосатой мускулатуры, мезенхимальных стромальных клеток, прогениторных клеток и пр. Результаты, полученные при изучении метаболома и митохондриальной функции, формируют идеи для поиска новых терапевтических возможностей в терапии ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, митохондрии, митохондриальная дисфункция, клеточный метаболизм, метаболом перепрограммирования.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка отсутствовала.

© Невзорова В.А. и соавт., 2022

Для цитирования: Невзорова В.А., Бродская Т.А., Плехова Н.Г., Присеко Л.Г., Евстифеева А.А., Багирова А.Э. Клеточный метаболизм и дисфункция митохондрий при хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2023; 33 (1): 84–91. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-3108

Cellular metabolism and mitochondrial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease

Vera A. Nevzorova¹, Tat'yana A. Brodskaya¹, Natal'ya G. Plekhova¹, Lyudmila G. Priseko¹ ✉, Anastasiya A. Evstifeeva², Aynura E. Bagirova²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pacific State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: pr. Ostryakova 2, Vladivostok, 690002, Russia

² Regional State Budgetary Healthcare Institution “Vladivostok Clinical Hospital No.1”: ul. Sadovaya 22, Vladivostok, 690078, Russia

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is considered a typical model of accelerated aging due to the variability and systemic nature of its manifestations. The leading factor in tissue remodeling in COPD is a change or reprogramming of the cellular metabolism in response to external factors such as tobacco combustion products, biofuels, viruses, etc. Mitochondrial biology dominates the spectrum of mechanisms of tissue and cellular reprogramming in COPD. Being parasymbiotic organelles, mitochondria have a complex system of interaction with other cells of the human body and participate in both biogenesis, or formation of new organelles, and mitophagy, or elimination of defective mitochondria by the host cell. Both of these mechanisms are dysregulated in COPD. **The aim** of this work is to combine the accumulated research experience in the field of cellular metabolism and the role of mitochondria for in-depth COPD phenotyping depending on the metabolic reprogramming variants and for development of new therapeutic possibilities to correct the reprogramming. **Conclusion.** Mitochondria are key regulators of metabolism, redox homeostasis, cell survival and proliferation. These processes are controlled by various intra- and intercellular signaling pathways and reflect the COPD-associated imbalance at the level of various tissue lineages: alveolocytes, epithelial cells of the lung tissue, smooth myocytes of the respiratory tract, alveolar macrophages, striated muscle cells, mesenchymal stromal cells, progenitor cells, etc. The studies of metabolome and mitochondrial function pointed out where to look for new therapeutic options for COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, mitochondria, mitochondrial dysfunction, cell metabolism, reprogramming metabolome.

Conflict of interests. No conflict of interest declared by the authors.

Funding. The study was not sponsored.

© Nevzorova V.A. et al., 2022

For citation: Nevzorova V.A., Brodskaya T.A., Plekhova N.G., Priseko L.G., Evstifeeva A.A., Bagirova A.E. Cellular metabolism and mitochondrial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (1): 84–91 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-3108

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) проявляется множественными морфологическими и функциональными нарушениями, которые включают в себя не только специфические паттерны поражения органов дыхания, но и многочисленные системные проявления [1, 2], что заставляет рассматривать это заболевание в качестве типичной модели ускоренного старения [3]. Основным фактором тканевого ремоделирования при ХОБЛ в последние 5 лет считается изменение клеточного метаболизма или его перепрограммирование [4]. Изменение метаболизма клеток в ответ на воздействие таких внешних факторов, как продукты сгорания табачного дыма, биотопливо, вирусы и т. п., определяется их принадлежностью к тому или иному тканевому дифферону, включая не только респираторную или иммунную системы, но и их прогениторные клетки. Тем не менее при общих факторах хронических неинфекционных заболеваний специфически изменяются клеточный метаболизм на различных уровнях его реализации, а также формируются клинико-морфологические паттерны, типичные для ХОБЛ, идиопатического легочного фиброза, сердечно-сосудистой или онкологической патологии и др.

Изучение метаболома с использованием современных технологий позволило выделить термин «метаботип», на формирование которого влияют геном, микробиом и сумма вариантов всех внешних воздействий вместе с меняющимся фенотипом пациента. Метаботипы при ХОБЛ особенно подвержены инверсиям и более вариабельны у женщин по сравнению с таковыми у мужчин [5].

К механизмам ускоренного старения относятся эпигенетические и генетические процессы в виде укорочения теломера, нарушения стабильности белков, изменения межклеточных и внутриклеточных взаимодействий, увеличения пула стареющих и уменьшения количества стволовых клеток, дисфункции митохондрий [6]. Интерес к последней значительно возрос в последние 5 лет в силу доминирования процессов, относящихся к вопросам митохондриальной биологии [7], практически на всех этапах перепрограммирования клеточного метаболизма.

Согласно оригинальной симбиотической теории русского биолога *К.С. Мережковского* [8], поддержанной в 1967 г. американским исследователем *L. Sagan* [9], именно митохондриям, когда-то представлявшим собой свободно существующие прокариоты, принадлежит ведущая роль в формировании эукариот после симбиотического поглощения их простейшими.

Согласно современным данным, митохондрии являются парасимбиотическими органеллами, которые имеют собственные ДНК, метаболом, транскриптом и протеом, но для репликации, формирования промежуточных продуктов энергии и белков нуждаются в наличии клетки в качестве «организма-хозяина». Являясь энергетической станцией для клетки-хозяина, митохондрии максимально используют продукты окисления жирных кислот (ЖК) в непрерывной цепи энергетического метаболизма с включением конечных продуктов распада глюкозы, аминокислот для

синтеза молекул аденозинтрифосфата (АТФ) вследствие движения электронов по электрон-транспортной цепи [10]. Митохондрии образуют взаимосвязанную внутриклеточную сеть, которая обладает высокой пластичностью и способностью изменять размеры и положение в зависимости от процессов внутри- и межклеточного сигналинга и доступности субстрата для синтеза энергии от клетки-хозяина [11]. Их жизненный цикл для обеспечения эффективного взаимодействия с клеткой-хозяином включает процессы биогенеза или образования новых органелл в результате деления и / или слияния митохондрий вследствие ядерного или митохондриального кодирования [12].

С другой стороны, в поддержании здорового пула митохондрий велико значение митофагии, или удаления клеткой-хозяином дефектных митохондрий с помощью инкапсуляции в аутофагосомы и деградации в лизосомах [13]. В неблагоприятных условиях при воздействии стрессогенных внешних и / или внутренних факторов митохондрии играют ведущую роль в инициации программируемой клеточной гибели [14] путем апоптоза, некроза / некроптоза и пироптоза. При ХОБЛ наблюдается рост в легочной ткани количества слившихся или увеличенных в результате отека клеток митохондрий, прежде всего из-за ослабления митофагии и нарушения состояния оси *PTEN PINK-1 (phosphatase and tensin homologue – inducible putative kinase-1, фосфатаза и гомолог тензина – индуцируемая предпологаемая киназа-1) / Parkin* [15]. Экспериментальные исследования убедительно показывают роль сигнального пути *PINK-1 / Parkin*, скомпрометированного воздействием табачного дыма, в процессах аутофагии митохондрий. Это доказано в экспериментальной модели на мышах, нокаутированных по *PINK-1* [13], которые имели защиту от индуцированной табачным дымом эмфиземы при отсутствии митохондриальной дисфункции. При этом у курящих пациентов с ХОБЛ выявлено изменение морфологии митохондрий с увеличением их размеров и наличием фрагментаций, ветвлений и потерей крист [16].

Митохондрии являются ключевыми регуляторами метаболизма, окислительно-восстановительного гомеостаза, выживания и пролиферации клеток. Наиболее известные процессы, относящиеся к митохондриальной дисфункции, – снижение окислительного фосфорилирования, увеличение синтеза митохондриальных реактивных форм кислорода (мРФК), накопление продуктов гликолиза и катаболизма глутамината [17]. Промежуточные продукты гликолиза участвуют в синтезе аминокислот и ЖК, используя пентозофосфатный путь в воспроизводстве восстановленного никотинамидадениндинифосфата, необходимого для окислительно-восстановительного гомеостаза, а также продукции рибозо-5-фосфата для синтеза нуклеотидов. Азот и глутамат, образующиеся в результате катаболизма глутамината, необходимы для синтеза нуклеотидов, аминокислот и глутатиона [18]. Усиленный синтез указанных макромолекул и поддержание клеточного окислительно-восстановительного баланса способствуют избыточному росту и выживанию клеток.

В частности, на модели *in vitro* продемонстрировано, что гладкие миоциты дыхательных путей (ГМДП) при ХОБЛ приобретают гиперпролиферативный фенотип. Интактные и стимулированные трансформирующим фактором роста- β (*transforming growth factor beta* – TGF- β) и эмбриональной телячьей сывороткой ГМДП у больных ХОБЛ имеют более высокий уровень глутамина, продуктов гликолиза (лактата и аланина) и свободных ЖК по сравнению с таковыми у здоровых людей (некурящих или курильщиков) [19]. При этом в ГМДП у пациентов с ХОБЛ отмечено низкое содержание молекул АТФ как в присутствии, так и в отсутствие митогенной стимуляции TGF- β эмбриональной телячьей сывороткой, что может быть связано с нарушением митохондриального дыхания в результате снижения экспрессии мРНК ключевого фактора митохондриального дыхания – коактиватора-1 α пероксисом пролиферирующего активационного рецептора- γ (*peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α* – PGC-1 α) [17].

Гиперпролиферативный тип ГМДП в результате перепрограммирования клеточного метаболизма – ведущий фактор ремоделирования мелких воздухоносных путей и маркер ХОБЛ наряду с процессами воспаления и деструкции легочной ткани. В процессах избыточной пролиферации клеток ГМДП, вызванных воздействием экстракта сигаретного дыма, значима роль нарушения процессов деления / слияния митохондрий [20, 21]. Важным нюансом в опытах с ГМДП у пациентов с ХОБЛ *in vitro* является выявленная стабильность восстановительного потенциала в результате активного синтеза глутатиона и низкого содержания мРФК. Полученные данные вступают в явное противоречие с таковыми других исследований, по результатам которых указывается на высокую активность окисления и недостаточность антиоксидантной защиты при ХОБЛ [22] и еще раз подчеркивается необходимость взвешенного подхода к трансляции результатов, полученных в экспериментальных и клинических условиях.

Особенностью митохондриальной ДНК (мтДНК) является высокая чувствительность к окислительному повреждению с образованием специфического молекулярного паттерна, связанного с повреждением DAMP (*damage-associated molecular pattern*), вторичного мессенджера в индукции воспалительного каскада [23]. Высвобождение мтДНК в цитозоль вызывает активацию формирования инфламмосомы NLRP-3 (*nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor pyrin domain-containing-3*), отвечающей за активацию воспалительного ответа и секрецию интерлейкина (IL)-1 β , уровень которого возрастает при ХОБЛ [24]. Также мтДНК активирует синтез ДНК цитозольной циклической гуанозин-аденозинмонофосфатсинтазы, которая при ХОБЛ, в свою очередь, приводит к активации врожденного иммунитета и повышенной секреции интерферонов [25].

Прочие вторичные внутриклеточные митохондриальные мессенджеры (N-формилпептиды, АТФ, митохондриальный фактор транскрипции, митохондриальный специфический фосфолипид кардиоли-

пин, мРФК) реализуют процессы внутриклеточного сигналинга для адаптации и выживания клетки в целом. Симбиотическая связь митохондриальных мессенджеров с ядерным геномом необходима как для стабилизации клетки, так и для формирования воспалительного либо антиоксидантного ответа. Так, поврежденные митохондрии выделяют мРФК, усугубляющие их деформацию и ускоренное старение клетки, нарастающие по принципу обратной связи по мере увеличения числа измененных митохондрий [26, 27] и инициирующие формирование инфламмосомы через DAMP [28].

Сигаретный дым активирует окислительный стресс и может влиять на структуру и функции митохондрий за счет торможения процессов митофагии вследствие дисбаланса в системе PINK-1 / *Parkin* и белка p62, инициатором которого может стать убиквитин лигаза, ассоциированная с табакокурением. Дым запускает воспаление в результате стресс-индуцированного вовлечения эндоплазматического ретикулаума, активации фактора транскрипции-4 и опосредованной индукции гомологичного белка [23].

В ряде исследований описано вовлечение митохондрий в инициацию воспаления при ХОБЛ через активацию оси «фламмосома-каспаза-1-IL-1- β / IL-18 *flammasome-caspase-1*» [29], а также ранее не рассматривавшийся путь передачи сигналов NLRX1 / MAVS. NLRX1 – NOD-подобный рецептор, участвующий в реализации врожденного иммунного ответа при купировании воспалительного процесса. По данным экспериментальных исследований показано, что экспрессия NLRX1 подавляется при моделировании ХОБЛ у мышей с использованием табачного дыма и в легких у пациентов с ХОБЛ. Вероятно, NLRX1 ингибирует индуцированное табакокурением воспаление легких, регулируя состояние MAVS (белка митохондриальной передачи сигналов естественного иммунитета) [23, 29–32]. Кроме того, при экспериментальном моделировании ХОБЛ с использованием длительной экспозиции табачного дыма доказан вклад избыточного содержания митохондриального железа в усиление поражения дыхательных путей [33].

При ХОБЛ происходит накопление пула стареющих клеток дыхательных путей: эпителия, фибробластов, эндотелия и альвеолоцитов 2-го типа [34]. Маркер фенотипа старения – метаболически активный секреторный тип клеток с увеличением синтеза провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли- α (*tumor necrosis factor- α* – TNF- α), IL-1, IL-6, хемокинов (CXCL1, CXCL8, CCL2), матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов и факторов роста (TGF- β ; белок-связывающий инсулиноподобный фактор роста, фактор роста эндотелия сосудов).

Перепрограммирование клеточного метаболизма, связанное с дисфункцией митохондрий, прослеживается в большинстве патофизиологических механизмов клеточного старения при ХОБЛ. В результате накопления мРФК происходит повреждение теломер и ускорение их укорочения [35, 36]. С другой стороны, укорочение теломер усиливает процессы дисфункции митохондрий через сигнальные пути,

связанные с активацией белка p53 и мишени к рапамицину у млекопитающих (*mammalian target of rapamycin* – mTOR). Активированная передача сигналов p53 и mTOR ингибирует PGC-1 α – ключевой регулятор функции митохондрий, сниженный при ХОБЛ [22, 37]. Таким образом, повреждение митохондрий может иметь решающее значение в изменении клеточного метаболизма при ХОБЛ [7].

С другой стороны, митогормезис, или умеренное повреждение митохондрий, – это процесс, посредством которого запуск митохондриального стресса может привести к устойчивым адаптациям для защиты митохондрий и клеток от воздействия стрессорных факторов, что способствует продлению жизни [38]. Инверсия митохондриального биогенеза – следствие нарушения процессов митофагии при ХОБЛ, которая, в свою очередь, связана с ингибированием синтеза PGC-1 α , регулируемого активностью сиртуина-1 [39]. Белки семейства сиртуинов (*sirtuins*, *silent information regulator proteins* – SIRT) разнообразно представлены в ядре, цитоплазме, митохондриях для улучшения процессов деацетилирования негистоновых белков. Известны разные пулы этих белков, отличающиеся преимущественной локализацией, функцией и экспрессией в разных тканях (SIRT1–7) [40]. В легких у пациентов с ХОБЛ снижена экспрессия SIRT6, а сверхэкспрессия этого белка ингибирует вызванное курением старение эпителиальных клеток бронхов [41]. Экспрессию SIRT6 контролирует ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1), который вырабатывается воспалительными клетками тканей и влияет на их миграцию и активность. Исследования показывают повышение уровня PAI-1 у пациентов с ХОБЛ, обусловленной активацией ядерного фактора κ B (NF- κ B) в результате окислительного стресса [42].

Ослабление процессов митофагии при ХОБЛ характерно для старения эпителиальных клеток мелких дыхательных путей и фибробластов [43]. Доказана роль окислительного стресса в развитии секреторного воспалительного фенотипа этих клеток. В результате происходит высвобождение мтДНК во внеклеточные везикулы, абсорбируемые интактными эпителиальными клетками с последующей секрецией IL-6 [44]. В моче у пациентов с ХОБЛ обнаружено повышенное содержание мтДНК, уровень которого напрямую связан с маркерами тяжести заболевания [45].

Среди системных проявлений ХОБЛ особое место занимает дисфункция скелетной мускулатуры, которая проявляется на ранних стадиях и значительно ухудшает качество жизни и прогноз у ряда пациентов и может напрямую зависеть от митохондриального биогенеза [46]. Наиболее значимыми факторами потери мышечной массы и функции скелетной мускулатуры у пациентов с ХОБЛ признаются снижение числа и плотности митохондрий с утратой полноценной окислительной способности и накоплением мРФК [47, 48]. Отмечена связь между слабостью поперечнополосатой мускулатуры у больных ХОБЛ и снижением активности PGC-1 α [49].

Клетками, также зависящими от митохондриальной дисфункции при ХОБЛ, являются и альвеолярные

макрофаги (AM), которые демонстрируют изменения как своего фенотипа, так и способности к полноценному фагоцитозу [50]. В условиях моделирования ХОБЛ, инициированной интраназальным воздействием сигаретного дыма, AM секретируют более высокие уровни TNF- α и IL-1 β и имеют на своей поверхности более выраженную экспрессию MARCO (*macrophage receptor with collagenous structure*), или скавенджер-рецептора воспалительных подтипов макрофагов. На ранних сроках моделирования в макрофагах наблюдается снижение скорости гликолиза, но через 8 нед. происходит увеличение как гликолиза, так и окислительного фосфорилирования. При стимуляции глюкозой для торможения гликолиза уменьшалось содержание маркеров активности воспаления и количество воспалительных клеток в бронхоальвеолярной лаважной жидкости. Указанные изменения подтверждают роль метаболического перепрограммирования AM при воспалении, инициированном сигаретным дымом. Кроме того, при моделировании ХОБЛ в CD11B⁺ AM наблюдается увеличение массы митохондрий, что указывает либо на потенциальное присутствие дефектной митофагии, либо на процессы избыточной митофузии или слияния митохондрий [51].

По данным ряда исследований показано, что при митохондриальной передаче сигналов контролируется дифференцировка рецепторов CD8⁺ и CD4⁺ Т-клеток и образование Т-клеток памяти, относящихся к приобретенному иммунитету [52]. На правильное функционирование AM, эпителиальных или других клеток могут влиять мезенхимальные стромальные клетки (МСК), переносящие свои митохондрии через туннельные нанотрубки или внеклеточные везикулы [53]. Митохондрии, полученные из МСК, способны усиливать фагоцитарную активность AM *in vivo*. Ингибирование образования туннельных нанотрубок аннулирует эффекты МСК на фагоцитоз AM *in vitro* и их антимикробные эффекты *in vivo*. Однако подавление образования туннельных нанотрубок в МСК не полностью блокирует митохондриальный перенос, что предполагает дополнительный его механизм через внеклеточные везикулы [54].

Выдвинута гипотеза о том, что митогормезис может протекать в AM млекопитающих и способствовать развитию толерантности к липополисахаридам – одной из форм приобретенного иммунитета. Метаболическое перепрограммирование AM в виде сдвига от производства АТФ через митохондриальную электрон-транспортную цепь к анаэробному дыханию посредством гликолиза – важная составляющая формирования их провоспалительного фенотипа [55]. При исследовании AM, полученных из бронхоальвеолярной лаважной жидкости, выявлены изменения в состоянии митохондриальных генов и иммунометаболическом поведении этих клеток у курильщиков и лиц с ХОБЛ. У пациентов с ХОБЛ по сравнению с курильщиками зарегистрирован более низкий уровень митохондриального дыхания и дефектный компенсаторный гликолиз в AM, которые коррелировали с более низкими прогнозируемыми показателями объема форсированного выдоха

за 1-ю секунду [56]. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что дисфункциональная иммунорезистентная активность АМ может нарушать нормальные реакции на внедрение респираторных патогенов и способствовать развитию бактериальной резистентности и снижению функции легких при ХОБЛ. Кроме того, итоги исследования дополняют представление о патофизиологии, составляющей основу прогрессирования падения скорости воздушного потока у курильщиков [56].

Результаты, полученные при изучении метаболизма и митохондриальной функции, создают подходы для углубленного фенотипирования ХОБЛ в зависимости от вариантов метаболического перепрограммирования и создания новых терапевтических возможностей для их коррекции. Побочные продукты окислительного фосфорилирования мРФК для предупреждения их повреждающего действия удаляются антиоксидантами, такими как сероводород (H_2S) [26, 27].

H_2S — это эндогенный митохондриальный специфический антиоксидант, который одновременно защищает митохондрии и обладает противовоспалительным действием [57]. Существуют доказательства снижения эндогенного уровня H_2S как у пациентов с ХОБЛ, так и при моделировании ХОБЛ у мышей, что позволяет предположить вклад дефицита H_2S в патологию заболевания [58, 59]. Разрабатываемые новые доноры H_2S , такие как AP39 и RT-O, снижают количество мРФК при воздействии сигаретного дыма *in vitro* в модели эпителиальной культуры альвеолоцитов 1-го типа. На модели *in vivo* у мышей, подвергнутых интраназальному табакокурению, показано уменьшение количества воспалительных клеток в легких и уровня маркеров фиброза. Лечение мышей антиоксидантами, такими как митохондриально направленный пептид SS-31 и таконат, активирующий Nrf2, вызывает защитные эффекты, связанные со снижением уровня мРФК [58–61]. Таким образом, поглотители мРФК, включая митохондриально направленные антиоксиданты (mitoQ, SkQ1 и mitoTempo), по данным ряда исследований рассматриваются в качестве перспективных потенциальных мишеней в комплексной терапии ХОБЛ для уменьшения темпов прогрессирования заболевания [17, 62].

Согласно литературным данным, применение большинства перечисленных соединений при различных заболеваниях легких активно изучается при идиопатическом легочном фиброзе, раке легких, бронхиальной астме, туберкулезе, первичной легочной гипертензии, остром респираторном дистресс-синдроме, муковисцидозе и ХОБЛ [7].

Как отмечается в научном обзоре S.M. Cloonan *et al.*, в случае ХОБЛ представляется интересным использование веществ, способных воздействовать на функцию митохондрий и сдерживать процессы клеточного старения. Однако с учетом предварительных данных и отсутствия точных результатов исследований эффектов воздействия указанных соединений на митохондрии различных тканевых и клеточных популяций, дальнейшее их изучение должно быть сдержанным и осторожным.

Для агентов с доказанным антиоксидантным эффектом, таких как SkQ1, рапамицин, деферипрон, не определены точные клетки-мишени, однако имеются доказательства присутствия митохондриально-связанных мишеней в клетках [7]. Ряд соединений, в частности, ресвератрол и рапамицин, имеют общие молекулярные механизмы действия, связанные с активацией SIRT-1 и одновременным ингибированием комплекса mTORC1, что способствует клеточному выживанию за счет поддержания митохондриального баланса и замедления каскадных процессов окислительного стресса [34].

На конференции Европейского респираторного общества (2020) при обсуждении вопросов легочного метаболизма современное представление о соотношении метаболических и генетических изменений в развитии заболеваний профессором иммунологии и биохимии Тринити Колледж (Дублин, Ирландия) Люком Энтоном Джоном О'Нилом сформулировано следующим образом: «Метаболизм является движущей силой болезни, а гены — пассажирами метаболизма» [63].

Увеличение числа случаев хронических неинфекционных заболеваний, среди которых особое место занимает ХОБЛ, происходит не из-за генетической изменчивости, а в силу резкого изменения факторов окружающей среды, включая образ жизни, — пищевые привычки и поведение. Метаболизм реагирует на эти изменения, в свою очередь, стимулируя изменения в экспрессии генов с индукцией дисбаланса в состоянии здоровья либо самого заболевания [64].

Заключение

Особое место в формировании пластичного альянса метаболизма и клеточного перепрограммирования занимают митохондрии — уникальные парасимбиотические органеллы. По данным настоящего обзора проведенных исследований представлены развивающиеся концепции, которые открывают новые возможности для лучшего понимания патогенеза ХОБЛ и новые терапевтические цели в будущем.

Литература / References

1. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Васильева М.С., Лавренюк В.В. Нейроопосредованные и эндотелийзависимые механизмы формирования хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (3): 116–124. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000347. / Brodskaya T.A., Nevzorova V.A., Vasileva M.S., Lavrenyuk V.V. [Endothelium-related and neuro-mediated mechanisms of emphysema development in chronic obstructive pulmonary disease]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020; 92 (3): 116–124. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000347 (in Russian).
2. Nevzorova V., Brodskaya T., Gilifanov E. Smoking and COPD: Endothelium-related and neuro-mediated emphysema mechanisms. In: Herrera Garcia J.C., ed. Respiratory disease update. London: IntechOpen; 2020. DOI: 10.5772/intechopen.85927.
3. MacNee W., Rabinovich R.A., Choudhury G. Ageing and the border between health and disease. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (5): 1332–1352. DOI: 10.1183/09031936.00134014.
4. Hiemstra P.S., van der Does A.M. Reprogramming of cellular metabolism: driver for airway remodelling in COPD? *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (5): 1702197. DOI: 10.1183/13993003.02197-2017.

5. Naz S., Kolmert J., Yang M. et al. Metabolomics analysis identifies sex-associated metabolotypes of oxidative stress and the autotaxin-lysoPA axis in COPD. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (6): 1602322. DOI: 10.1183/13993003.02322-2016.
6. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L. et al. The hallmarks of ageing. *Cell.* 2013; 153 (6): 1194–1217. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.039.
7. Cloonan S.M., Kim K., Esteves P. et al. Mitochondrial dysfunction in lung ageing and disease. *Eur. Respir. Rev.* 2020; 29 (157): 200165. DOI: 10.1183/16000617.0165-2020.
8. Мережковский К.С. Теория двух плазм как основа симбиогенеза, нового учения о происхождении организмов. Казань: Типография Императорского университета; 1909. Доступно на: <https://elib.rgo.ru/handle/123456789/231019> / Merezhkovskiy K.S. [The Theory of Two Plasmas as the Basis of Symbiogenesis, a New Study or the Origins of Organisms]. Kazan: Tipografiya Imperatorskogo universiteta; 1909. Available at: <https://elib.rgo.ru/handle/123456789/231019> (in Russian).
9. Sagan L. On the origin of mitosing cells. *J. Theor. Biol.* 1967; 14 (3): 255–274. DOI: 10.1016/0022-5193(67)90079-3.
10. Mishra P., Carelli V., Manfredi G., Chan D.C. Proteolytic cleavage of Opa1 stimulates mitochondrial inner membrane fusion and couples fusion to oxidative phosphorylation. *Cell Metab.* 2014; 19 (4): 630–641. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.03.011.
11. Toyama E.Q., Herzig S., Courchet J. et al. Metabolism. AMP-activated protein kinase mediates mitochondrial fission in response to energy stress. *Science.* 2016; 351 (6270): 275–281. DOI: 10.1126/science.aab4138.
12. Mishra P., Chan D.C. Mitochondrial dynamics and inheritance during cell division, development and disease. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2014; 15 (10): 634–646. DOI: 10.1038/nrm3877.
13. Mizumura K., Cloonan S.M., Nakahira K. et al. Mitophagy-dependent necroptosis contributes to the pathogenesis of COPD. *J. Clin. Invest.* 2014; 124 (9): 3987–4003. DOI: 10.1172/JCI74985.
14. Kovarova M., Hesker P.R., Jania L. et al. NLRP1-dependent pyroptosis leads to acute lung injury and morbidity in mice. *J. Immunol.* 2012; 189 (4): 2006–2016. DOI: 10.4049/jimmunol.1201065.
15. Cloonan S.M., Choi A.M. Mitochondria in lung disease. *J. Clin. Invest.* 2016; 126 (3): 809–820. DOI: 10.1172/JCI81113.
16. Hoffmann R.F., Zarrintan S., Brandenburg S.M. et al. Prolonged cigarette smoke exposure alters mitochondrial structure and function in airway epithelial cells. *Respir. Res.* 2013; 14 (1): 97. DOI: 10.1186/1465-9921-14-97.
17. Wiegman C.H., Michaeloudes C., Haji G. et al. Oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction drives inflammation and airway smooth muscle remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136 (3): 769–780. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.01.046.
18. Tennant D.A., Durán R.V., Gottlieb E. Targeting metabolic transformation for cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer.* 2010; 10 (4): 267–277. DOI: 10.1038/nrc2817.
19. Michaeloudes C., Kuo C.H., Haji G. et al. Metabolic re-patterning in COPD airway smooth muscle cells. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (5): 1700202. DOI: 10.1183/13993003.00202-2017.
20. Aravamudan B., Kiel A., Freeman M. et al. Cigarette smoke-induced mitochondrial fragmentation and dysfunction in human airway smooth muscle. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2014; 306 (9): L840–854. DOI: 10.1152/ajplung.00155.2013.
21. Aravamudan B., Thompson M., Sieck G.C. et al. Functional effects of cigarette smoke-induced changes in airway smooth muscle mitochondrial morphology. *J. Cell. Physiol.* 2017; 232 (5): 1053–1068. DOI: 10.1002/jcp.25508.
22. Kirkham P.A., Barnes P.J. Oxidative stress in COPD. *Chest.* 2013; 144 (1): 266–273. DOI: 10.1378/chest.12-2664.
23. Bernstein L.H. The role of mitochondrial imbalance in pulmonary diseases. *EC Pulmonol. Respir. Med.* 2019; 8 (4): 336–344. Available at: <https://eicon.com/ecprm/pdf/ECPRM-08-00362.pdf>
24. Wu G., Zhu Q., Zeng J. et al. Extracellular mitochondrial DNA promote NLRP3 inflammasome activation and induce acute lung injury through TLR9 and NF- κ B. *J. Thorac. Dis.* 2019; 11 (11): 4816–4828. DOI: 10.21037/jtd.2019.10.26.
25. West A.P., Khoury-Hanold W., Staron M. et al. Mitochondrial DNA stress primes the antiviral innate immune response. *Nature.* 2015; 520 (7548): 553–557. DOI: 10.1038/nature14156.
26. Robb E.L., Hall A.R., Prime T.A. et al. Control of mitochondrial superoxide production by reverse electron transport at complex I. *J. Biol. Chem.* 2018; 293 (25): 9869–9879. DOI: 10.1074/jbc.RA118.003647.
27. Brand M.D. Mitochondrial generation of superoxide and hydrogen peroxide as the source of mitochondrial redox signaling. *Free Radic Biol. Med.* 2016; 100: 14–31. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.001.
28. Ryter S.W., Rosas I.O., Owen C.A. et al. Mitochondrial dysfunction as a pathogenic mediator of chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2018; 15 (Suppl. 4): S266–272. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201808-585MG.
29. Xu F., Wen Z., Shi X., Fan J. Inflammasome in the pathogenesis of pulmonary diseases. *Exp. Suppl.* 2018; 108: 111–151. DOI: 10.1007/978-3-319-89390-7_6.
30. Kang M.J., Shadel G.S. A mitochondrial perspective of chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis. *Tuberc. Respir. Dis.* 2016; 79 (4): 207–213. DOI: 10.4046/trd.2016.79.4.207.
31. Kang M.J., Yoon C.M., Kim B.H. et al. Suppression of NLRX1 in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Invest.* 2015; 125 (6): 2458–2462. DOI: 10.1172/JCI71747.
32. Yoon C.M., Nam M., Oh Y.M. et al. Mitochondrial regulation of inflammasome activation in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Innate Immun.* 2016; 8 (2): 121–128. DOI: 10.1159/000441299.
33. Cloonan S.M., Glass K., Laicho-Contreras M.E. et al. Mitochondrial iron chelation ameliorates cigarette smoke-induced bronchitis and emphysema in mice. *Nat. Med.* 2016; 22 (2): 163–174. DOI: 10.1038/nm.4021.
34. Barnes P.J., Baker J., Donnelly L.E. Cellular senescence as a mechanism and target in chronic lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (5): 556–564. DOI: 10.1164/rccm.201810-1975TR.
35. Zhu Y., Liu X., Ding X. et al. Telomere and its role in the aging pathways: telomere shortening, cell senescence and mitochondria dysfunction. *Biogerontology.* 2019; 20 (1): 1–16. DOI: 10.1007/s10522-018-9769-1.
36. van der Rijt S., Molenaars M., McIntyre R.L. et al. Integrating the hallmarks of aging throughout the tree of life: a focus on mitochondrial dysfunction. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020; 8: 594416. DOI: 10.3389/fcell.2020.594416.
37. Subramaniam K., Kumar H., Tawhai M.H. Evidence for age-dependent air-space enlargement contributing to loss of lung tissue elastic recoil pressure and increased shear modulus in older age. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2017; 123 (1): 79–87. DOI: 10.1152/jap-physiol.00208.2016.
38. Sahin E., DePinho R.A. Axis of ageing: telomeres, p53 and mitochondria. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2012; 13 (6): 397–404. DOI: 10.1038/nrm3352.
39. Mercado N., Colley T., Baker J.R. et al. Bicaudal D1 impairs autophagosome maturation in chronic obstructive pulmonary disease. *FASEB Bioadv.* 2019; 1 (11): 688–705. DOI: 10.1096/fba.2018-00055.
40. Kelly G. A review of the sirtuin system, its clinical implications, and the potential role of dietary activators like resveratrol: part I. *Altern. Med. Rev.* 2010; 15 (3): 245–263. Available at: <https://altmedrev.com/blog/resource/a-review-of-the-sirtuin-system-its-clinical-implications-and-the-potential-role-of-dietary-activators-like-resveratrol-part-1/>
41. Takasaka N., Araya J., Hara H. et al. Autophagy induction by SIRT6 through attenuation of insulin-like growth factor signaling is involved in the regulation of human bronchial epithelial cell senescence. *J. Immunol.* 2014; 192 (3): 958–968. DOI: 10.4049/jimmunol.1302341.
42. To M., Takagi D., Akashi K. et al. Sputum plasminogen activator inhibitor-1 elevation by oxidative stress-dependent nuclear factor-kappaB activation in COPD. *Chest.* 2013; 144 (2): 515–521. DOI: 10.1378/chest.12-2381.
43. Ahmad T., Sundar I.K., Lerner C.A. et al. Impaired mitophagy leads to cigarette smoke stress-induced cellular senescence: implications for chronic obstructive pulmonary disease. *FASEB J.* 2015; 29 (7): 2912–2929. DOI: 10.1096/fj.14-268276.
44. Szczesny B., Marcatti M., Ahmad A. et al. Mitochondrial DNA damage and subsequent activation of Z-DNA binding protein 1 links oxidative stress to inflammation in epithelial cells. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 914. DOI: 10.1038/s41598-018-19216-1.
45. Zhang W.Z., Rice M.C., Hoffman K.L. et al. Association of urine mitochondrial DNA with clinical measures of COPD in the SPIROMICS cohort. *JCI Insight.* 2020; 5 (3): e133984. DOI: 10.1172/jci.insight.133984.

46. Lazaar A.L., Greenhaff P.L. Impaired muscle mitochondrial density and/or function: a COPD-specific mitochondriopathy or simply deconditioning? *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (5): 1070–1071. DOI: 10.1183/09031936.00051012.
47. Meyer A., Zoll J., Charles A.L. et al. Skeletal muscle mitochondrial dysfunction during chronic obstructive pulmonary disease: central actor and therapeutic target. *Exp. Physiol.* 2013; 98 (6): 1063–1078. DOI: 10.1113/expphysiol.2012.069468.
48. Taivassalo T., Hussain S.N. Contribution of the mitochondria to locomotor muscle dysfunction in patients with COPD. *Chest.* 2016; 149 (5): 1302–1312. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.021.
49. Dillon L.M., Rebelo A.P., Moraes C.T. The role of PGC-1 coactivators in aging skeletal muscle and heart. *IUBMB Life.* 2012; 64 (3): 231–241. DOI: 10.1002/iub.608.
50. Belchamber K.B.R., Singh R., Batista C.M. et al. Defective bacterial phagocytosis is associated with dysfunctional mitochondria in COPD macrophages. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (4): 1802244. DOI: 10.1183/13993003.02244-2018.
51. Ubags N.D., Baker J., Boots A. et al. ERS International Congress, Madrid, 2019: highlights from the Basic and Translational Science Assembly. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (1): 00350-2019 DOI: 10.1183/23120541.00350-2019.
52. Weinberg S.E., Sena L.A., Chandel N.S. Mitochondria in the regulation of innate and adaptive immunity. *Immunity.* 2015; 42 (3): 406–417. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.02.002.
53. Sun C., Liu X., Wang B. et al. Endocytosis-mediated mitochondrial transplantation: Transferring normal human astrocytic mitochondria into glioma cells rescues aerobic respiration and enhances radiosensitivity. *Theranostics.* 2019; 9 (12): 3595–3607. DOI: 10.7150/thno.33100.
54. Jackson M.V., Morrison T.J., Doherty D.F., McAuley D.F. Mitochondrial transfer via tunneling nanotubes is an important mechanism by which mesenchymal stem cells enhance macrophage phagocytosis in the in vitro and in vivo models of ARDS. *Stem. Cells.* 2016; 34 (8): 2210–2223. DOI: 10.1002/stem.2372.
55. Van den Bossche J., O'Neill L.A., Menon D. Macrophage immunometabolism: where are we (going)? *Trends Immunol.* 2017; 38 (6): 395–406. DOI: 10.1016/j.it.2017.03.001.
56. O'Beirne S.L., Kikkers S.A., Oromendia C. et al. Alveolar macrophage immunometabolism and lung function impairment in smoking and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201 (6): 735–739. DOI: 10.1164/rccm.201908-1683LE.
57. Xie Z.Z., Liu Y., Bian J.S. Hydrogen sulfide and cellular redox homeostasis. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016; 2016: 6043038. DOI: 10.1155/2016/6043038.
58. Sun Y., Wang K., Li M.X. et al. Metabolic changes of H₂S in smokers and patients of COPD which might involve in inflammation, oxidative stress and steroid sensitivity. *Sci. Rep.* 2015; 5: 14971. DOI: 10.1038/srep14971.
59. He Y., Liu S., Zhang Z. et al. Imbalance of endogenous hydrogen sulfide and homocysteine in chronic obstructive pulmonary disease combined with cardiovascular disease. *Front. Pharmacol.* 2017; 8: 624. DOI: 10.3389/fphar.2017.00624.
60. Beckett E.L., Stevens R.L., Jarnicki A.G. et al. A new short-term mouse model of chronic obstructive pulmonary disease identifies a role for mast cell tryptase in pathogenesis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (3): 752–762. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.11.053.
61. Mills E.L., Ryan D.G., Prag H.A. et al. Itaconate is an anti-inflammatory metabolite that activates Nrf2 via alkylation of KEAP1. *Nature.* 2018; 556 (7699): 113–117. DOI: 10.1038/nature25986.
62. Hara H., Araya J., Ito S. et al. Mitochondrial fragmentation in cigarette smoke-induced bronchial epithelial cell senescence. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2013; 305 (10): L737–746. DOI: 10.1152/ajplung.00146.2013.
63. Ogger P.P., Silva J.D., Aghapour M. et al. Early career members at the ERS lung science conference 2020: metabolic alterations in lung ageing and disease. *Breathe (Sheff.)*. 2020; 16 (3): 200063. DOI: 10.1183/20734735.0063-2020.
64. Michaeloudes C., Bhavsar P.K., Mumby S. et al. Role of metabolic reprogramming in pulmonary innate immunity and its impact on lung diseases. *J. Innate Immun.* 2020; 12 (1): 31–46. DOI: 10.1159/000504344.

Поступила: 02.11.21

Принята к печати: 04.10.22

Received: November 02, 2021

Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Невзорова Вера Афанасьевна — д. м. н., профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист по терапии Дальневосточного федерального округа; тел.: (423) 240-23-63; e-mail: nevzorova@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0117-0349>)

Vera A. Nevzorova, Doctor of Medicine, Professor, Director, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pacific State Medical University”, Ministry of Health of the Russian Federation, Chief External Therapist, Far Eastern Federal District; tel.: (423) 240-23-63; e-mail: nevzorova@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0117-0349>)

Бродская Татьяна Александровна — д. м. н., профессор Института терапии и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (423) 45-26-38; e-mail: brodskaya@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9836-6339>)

Tat'yana A. Brodskaya, Doctor of Medicine, Professor, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pacific State Medical University”, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (423) 45-26-38; e-mail: brodskaya@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9836-6339>)

Плехова Наталья Геннадьевна — д. б. н., заведующая Центральной научно-исследовательской лабораторией Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (423) 240-23-63; e-mail: pl_nat@hotmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8701-7213>)

Natal'ya G. Plekhova, Doctor of Biology, Head of the Central Research Laboratory, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education

“Pacific State Medical University”, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (423) 240-23-63; e-mail: pl_nat@hotmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8701-7213>)

Присеко Людмила Григорьевна — аспирант, ассистент Института терапии и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (423) 45-26-38; e-mail: ludmilka.95.95@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3946-2064>)

Lyudmila G. Priseko, Postgraduate student, Assistant, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pacific State Medical University”, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (423) 45-26-38; e-mail: ludmilka.95.95@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3946-2064>)

Евстифеева Анастасия Алексеевна — врач-пульмонолог пульмонологического отделения Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Владивостокская клиническая больница № 1»; тел.: (423) 245-28-36; e-mail: evstifeevaanastasiya@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7231-3001>)

Anastasiya A. Evstifeeva, Pulmonologist, Pulmonology Department, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Vladivostok Clinical Hospital No.1”; tel.: (423) 245-28-36; e-mail: evstifeevaanastasiya@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7231-3001>)

Багирова Айнура Эльчин кызы — врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Владивостокская клиническая больница № 1»; тел.: (423) 245-28-36; e-mail: bagira.nura@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8602-0691>)

Aynura E. Bagirova, Cardiologist, Department of Emergency Cardiology, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Vladivostok Clinical Hospital No.1”; tel.: (423) 245-28-36; e-mail: bagira.nura@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8602-0691>)

Участие авторов

Невзорова В.А. — значительное участие в сборе и анализе библиографического материала, подготовка статьи и ее доработка, утверждение окончательного варианта текста

Бродская Т.А. — значительное участие в сборе и анализе библиографического материала, подготовка статьи и ее доработка, утверждение окончательного варианта текста

Плехова Н.Г. — значительное участие в сборе и анализе библиографического материала, подготовка статьи и ее доработка, утверждение окончательного варианта текста

Присеко Л.Г. — доработка статьи, утверждение окончательного варианта текста

Евстифеева А.А. — доработка статьи, утверждение окончательного варианта текста

Багирова А.Э. — доработка статьи, утверждение окончательного варианта текста

Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи до публикации и несут ответственность за целостность всех ее частей.

Authors Contribution

Nevzorova V.A. — significant participation in the collection and analysis of the literature, preparation and revision of the article, approval of the final text

Brodskaya T.A. — significant participation in the collection and analysis of the literature, preparation and revision of the article, approval of the final text

Plekhova N.G. — significant participation in the collection and analysis of the literature, preparation and revision of the article, approval of the final text

Priseko L.G. — revision of the article, approval of the final text

Evstifeeva A.A. — revision of the article, approval of the final text

Bagirova A.E. — revision of the article, approval of the final text.

All authors have read and approved the final version of the article prior to publication and are responsible for its integrity.