

Вопросы митохондриальной дисфункции у больных респираторными заболеваниями

В.Ю.Мишланов¹ ✉, А.Г.Чучалин², В.А.Черешнев^{1,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 614990, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, 26

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук: 620049, Россия, Екатеринбург, ул. Первомайская, 106

Резюме

Целью обзора научной литературы явился поиск новых решений актуальных задач лечения, снижения сроков временной утраты трудоспособности и инвалидности у больных респираторными заболеваниями. Приведены результаты анализа 62 научных работ, опубликованных за 23 года (2001–2023), по проблемам изучения митохондриальной дисфункции (МД), новых методов ее диагностики и путей коррекции при заболеваниях органов дыхания. В качестве актуальной научной проблемы респираторной медицины определено нарушение энергетической функции митохондрий. Отмечено, что для решения указанной проблемы разрабатываются новые методы патогенетической терапии при распространенных и трудноурабатываемых в настоящее время заболеваниях. Ключевой раздел обзора посвящен результатам исследований нарушений функций митохондрий у больных бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких, идиопатическим легочным фиброзом и легочной гипертензией. **Заключение.** Представлена оценка методов диагностики МД, потенциально применимых в условиях реальной клинической практики. Проведено сопоставление результатов изучения электрического потенциала внутренней мембраны митохондрии, накопления активных форм кислорода, продукции аденозинтрифосфата в клетках крови, альвеоцитах и эпителии дыхательных путей, а также гладкомышечных клетках (ГМК) бронхов, эндотелии и ГМК сосудов системы легочной артерии, определения митохондриальной ДНК в биологических средах. Кратко освещаются отдельные предложения для коррекции синдрома МД в клинической картине респираторных заболеваний.

Ключевые слова: респираторные заболевания, митохондриальная дисфункция, диагностика, лечение.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорское участие отсутствовало.

© Мишланов В.Ю. и соавт., 2024

Для цитирования: Мишланов В.Ю., Чучалин А.Г., Черешнев В.А. Вопросы митохондриальной дисфункции у больных респираторными заболеваниями. *Пульмонология*. 2024; 34 (5): 643–654. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-643-654

Mitochondrial dysfunction in patients with respiratory diseases

Vitaliy Ju. Mishlanov¹ ✉, Alexander G. Chuchalin², Valeriy A. Chereshevnev^{1,3}

¹ State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Training “Perm State Medical University named after Academician E.A.Wagner” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Petropavlovskaya 26, Perm, 614990, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

³ Federal State Budgetary Institution of Science “Institute of Immunology and Physiology” of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences: ul. Pervomayskaya 106, Ekaterinburg, 620049, Russia

Abstract

The aim of this scientific literature review was to find new solutions to urgent problems of treating respiratory diseases and reducing the associated temporary loss of ability to work and disability. The article presents the results of the analysis of 62 scientific papers published over 23 years (2001 – 2023) on mitochondrial dysfunction (MD), new methods of its diagnosis, and ways of its correction in respiratory diseases. Disorder of the energy function of mitochondria has been identified as an urgent scientific problem of respiratory medicine. It is noted that new methods of pathogenetic therapy for common and currently difficult-to-treat diseases are being developed to solve this problem. The key section of the review is devoted to the results of studies of mitochondrial dysfunction in patients with asthma, chronic obstructive pulmonary disease, idiopathic pulmonary fibrosis, and pulmonary hypertension. **Conclusion.** The article assesses MD diagnostic methods that are potentially applicable in real clinical practice. The results of studying the electric potential of the inner mitochondrial membrane, accumulation of active forms of oxygen, production of adenosine triphosphate in blood cells, alveocytes and epithelium of the respiratory tract, as well as bronchial smooth muscle cells, endothelium and vascular smooth muscle cells in the pulmonary artery system, determination of mitochondrial DNA in biological environments are compared. Proposed methods for the correction of MD syndrome in the clinical picture of respiratory diseases are briefly covered.

Key words: respiratory diseases, mitochondrial dysfunction, diagnosis, treatment.

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

Funding. There was no sponsorship.

© Mishlanov V.Ju. et al., 2024

For citation: Mishlanov V.Ju., Chuchalin A.G., Chereshev V.A. Mitochondrial dysfunction in patients with respiratory diseases. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (5): 643–654 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-643-654

Респираторные заболевания являются социально-значимым фактором, оказывающим влияние на экономику всех стран мира. Это относится как к хроническим болезням, характеризующимся прежде всего развитием стойкой утраты трудоспособности и сокращением жизни человека, так и к острым вирусным и бактериальным респираторным инфекциям. По данным статистического отчета (2020), количество дней временной утраты трудоспособности по причине заболеваний органов дыхания в России составило 123 881 555, а в 2022 г. – 125 503 729 дней, и дополнительно 50 971 200 – по причине новой коронавирусной инфекции [1, 2]. Особого внимания заслуживает вопрос о снижении продолжительности острой стадии заболевания, предупреждении ее осложнений, сокращении потребности в стационарном лечении.

Традиционным решением указанной проблемы является поиск новых противовирусных и антибактериальных препаратов, разработка вакцин, применение методов респираторной поддержки. В последние годы внимание ученых привлекает проблема митохондриальной дисфункции (МД), проявления которой часто диагностируются у лиц с постковидным синдромом [3].

МД остается относительно новым понятием, клиническое применение которого сегодня определено только в неврологической практике, где выделяются первичная генетически опосредованная МД и вторичные изменения. В доступных научных публикациях определения МД не обнаружено, возможно, по причине многочисленности функций митохондрий в клетке, главной из которых считается продукция аденозинтрифосфата (АТФ), и механизмов, нарушение которых влияет на конечный результат. Внимание ученых сосредоточено на энергетической недостаточности, главным проявлением которой является астения.

Под энергетической недостаточностью понимается несоответствие между потребностью организма в энергии и тем ограниченным количеством макроэргов (АТФ), которое может в данный момент использоваться для поддержания его структурной целостности и функциональной активности ткани [4].

МД может проявляться на уровне целого организма, примером тому может служить астенический синдром в неврологической практике. Однако известно, что недостаточность продукции АТФ сопровождается нарушением мембранных ионных каналов, электрического заряда клеточных мембран, процессов репликации ДНК, активации генов, процессов синтеза белка, тяжелые нарушения приводят к апоптозу клетки [5]. Это позволяет выделить локальные синдромы МД,

развивающиеся в органах-мишенях патологического процесса под влиянием вирусов, токсических факторов, ишемии, травмы и других патогенов. Признаки МД описаны при различных заболеваниях человека, включая заболевания сердечно-сосудистой системы и органов дыхания. Особую актуальность данная тема получила в период пандемии коронавирусной инфекции и после нее.

В последние годы количество публикаций по проблеме МД увеличивается, возникла необходимость обобщения накопленных знаний и обсуждения вопросов их клинического применения [6].

Целью обзора научной литературы явилось определение тенденций научных исследований МД при респираторных заболеваниях.

При написании работы использованы открытые источники информации, выборка которых производилась с помощью поисковой платформы *Google* на русском и английском языках с использованием следующих ключевых слов: митохондриальная дисфункция, электрический потенциал митохондриальной мембраны, электрон-транспортная цепь (ЭТЦ), окислительный стресс, органы дыхания.

Критерии включения в анализ:

- период публикации 2001–2023 гг.;
- экспериментальные исследования и клинические работы в области респираторной медицины.

Проведен статистический анализ количества публикаций по годам за последние 23 года, проанализированы основные результаты исследований.

За период 2001–2023 гг. в сети Интернет в свободном доступе обнаружено 62 публикации. Отмечена нарастающая динамика количества публикаций по теме изучения электрического потенциала внутренней мембраны митохондрии, большинство публикаций – экспериментального характера с описанием результатов методов, основанных на клеточных культурах. За 2021 г. выявлено максимальное количество публикаций – 8 (рис. 1).

Преимущественно изучались вопросы механизмов нарушения функций митохондрий в экспериментальных исследованиях:

- механизмы формирования электрического потенциала внутренней мембраны митохондрий;
- механизмы функции мембранных ионных каналов внутренней мембраны;
- механизмы работы комплексов ЭТЦ, АТФ-синтазы;
- генетический аппарат регуляции белков мембранных каналов и ЭТЦ [7–35].

Вопросы клинических исследований представлены оценкой функционального статуса митохондрий

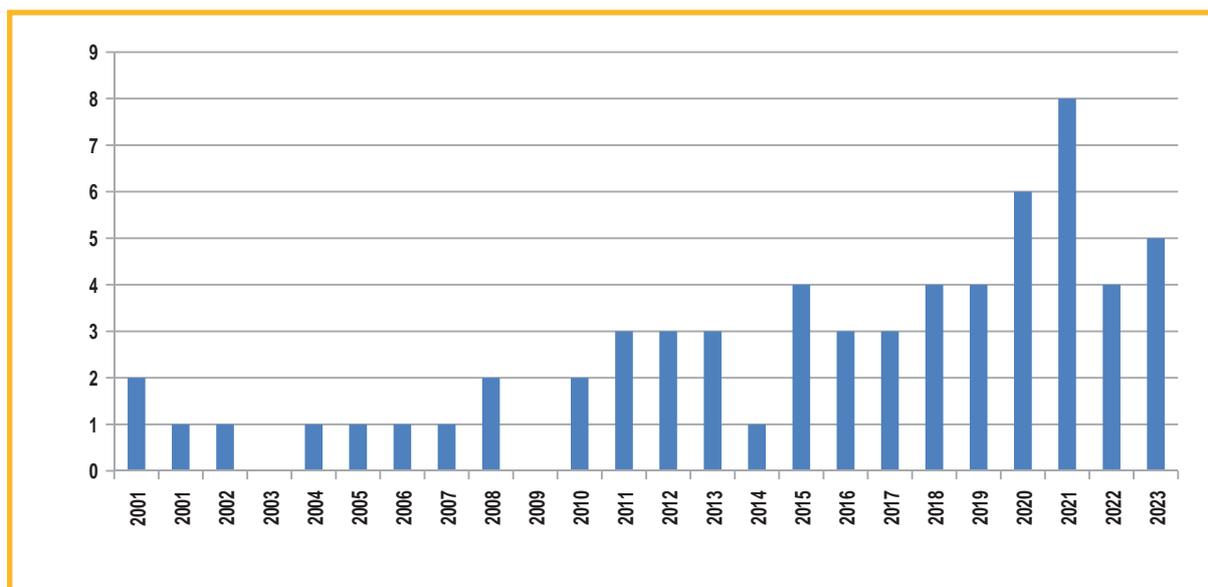


Рис. 1. Публикационная активность по проблеме митохондриальной дисфункции клеток респираторной системы, а также других клеток у больных респираторными заболеваниями

Figure 1. Publications on the problem of mitochondrial dysfunction of respiratory system cells, as well as other cells in patients with respiratory diseases



Рис. 2. Тематическое распределение публикаций, %

Figure 2. Distribution of the publications by topics, %

клеток дыхательных путей, сосудов и крови, описывается эффективность применения отдельных методов коррекции [36–65] (рис. 2).

Основные характеристики митохондриальной дисфункции при респираторных заболеваниях

Клинические аспекты нарушений энергетического обеспечения клеток в последние годы находятся в центре внимания ученых, включая специалистов респираторной

медицины. Особенности этих процессов выявлены не только в зависимости от формы респираторного заболевания, но различаются в зависимости от клеточной популяции и ее роли в патогенезе конкретного заболевания. Нарушения энергетического потенциала характерны для большинства хронических и тяжелых острых заболеваний, при этом среди болезней органов дыхания наиболее актуальными проблемами являются хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма (БА), идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) и другие формы интерстициальных заболеваний, легочная гипертензия (ЛГ), острые респираторные вирусные инфекции. Этиологическими факторами нарушений энергетического потенциала при этих заболеваниях выступают известные факторы риска, активные формы кислорода (АФК), вирусы, компоненты табачного дыма, поллютанты, пылевые частицы, газы и другие агенты.

Хроническая обструктивная болезнь легких

Известно, что компоненты табачного дыма индуцируют оксидативный стресс и МД респираторного эпителия [36, 37]. Указанные изменения проявляются не только в накоплении АФК, но также в изменении морфологии митохондрий и снижении содержания *Mn*-зависимой супероксиддисмутазы эпителия бронхов.

У больных ХОБЛ нарушения митохондриальной функции установлены как в эпителиальных клетках дыхательных путей, так и в альвеоцитах, гладкомышечных клетках (ГМК) бронхов, а также в эксперименте с эндотелиальными клетками, поражение которых является известным компонентом патогенеза системных нарушений у больных ХОБЛ.

Митохондрии эпителия легких этих больных аккумулируют железосодержащий белок (*iron-responsive*

element-binding protein-2 – IRP2), а также цитохром-С-оксидазу, участвующую в работе III компонента ЭТЦ. В клетках биоптатов бронхов у больных ХОБЛ выявлено снижение трансмембранного потенциала внутренней мембраны митохондрий и нарушение *Parkin*-зависимой митофагии [38].

Бронхиальная астма

Противоположные изменения количества и функции митохондрий описаны у больных БА, при этом пролиферация ГМК бронхов прямо взаимосвязана с увеличением количества митохондрий [39].

Интерлейкин (IL)-13 играет важную роль в инициации эозинофильного воспаления у больных БА. Показано, что обработка эпителиальных клеток дыхательных путей человека IL-13 сопровождается усилением оксидативного митохондриального стресса и увеличением экспрессии коллагена [40].

В эозинофилах периферической крови у больных БА установлено снижение трансмембранного митохондриального потенциала [41]. При этом отмечается увеличение экспрессии гена *PINK1* и белка *Parkin*, отвечающих за удаление поврежденных митохондрий (митофагия) [42].

ГМК бронхов у больных БА отличаются увеличением массы митохондрий и активности потребления кислорода по отношению к здоровым лицам, что ассоциировано с накоплением кальция [43]. При этом блокатор кальциевых каналов блокирует пролиферацию ГМК. Известно, что кальциевый ток из клеточного цитозоля во внутреннее пространство митохондрии, опосредованный т. н. митохондриальным кальциевым юнипортером (MCU), усиливает образование АФК и митофагию в эпителиальных клетках дыхательных путей у больных аллергической БА под влиянием IL-13 и стимуляции аллергеном [44].

Результаты проведенных исследований позволяют утверждать, что увеличение тяжести БА сопровождается усилением митофагии эпителиальных клеток дыхательных путей одновременно с увеличением фрагментов митохондриальной ДНК в бронхиальной лаважной жидкости.

Идиопатический легочный фиброз

ИЛФ ассоциирован с процессами МД следующим образом. Альвеоциты 1-го и 2-го типа, а также эпителиальные клетки дыхательных путей демонстрируют выраженную продукцию АФК, высвобождение фрагментов митохондриальной ДНК, снижение потенциала митохондриальной мембраны. Однотипные изменения обнаружены в модели фиброза, вызванного ингаляцией блеомицина у мышей и под влиянием асбеста [36]. На примере альвеолярных макрофагов доказано, что МД, митофагия и продукция кислородных радикалов обусловлена избыточным содержанием кальция и активностью его транспортера в митохондрии. Блокада этого пути у мышей, лишенных специфического гена *MCU*, предупреждала развитие фиброза под воздействием асбеста и блеомицина.

Окислительный стресс также обусловлен нарушением работы *Sirtuin 3* (SIRT3) – митохондриального белка, регулирующего ацетилирование митохондриальных белков марганцевой супероксиддисмутазы и 8-оксогуанин-гликозилазы.

Легочная гипертензия

Патофизиологические основы ЛГ позволяют разделить заболевание на 5 групп. В случае ЛГ, обусловленной левожелудочковой сердечной недостаточностью, установлено, что изменения функциональной активности мононуклеарных лейкоцитов периферической крови можно сопоставить с нарушением функции кардиомиоцитов и продукция АФК соответствует тяжести заболевания [45–50].

Гипертрофия ГМК у больных артериальной ЛГ проявляется активным митохондриальным окислительным фосфорилированием, активацией цитоплазматического гликолиза и потреблением кислорода, что приводит к торможению апоптоза и чрезмерной пролиферации, сопровождаемой активацией ЭТЦ [51, 52].

Установлено повышение продукции АФК как в макрофагах и полинуклеарных клетках, так и в эндотелиоцитах, ГМК и фибробластах [53–55].

Кроме этого, известно, что молекула NO регулирует биогенез митохондрий. У больных артериальной ЛГ снижение продукции NO сопровождается МД со снижением продукции АТФ и нарушением регуляции ангиогенеза [56].

Особенности некоторых методов диагностики митохондриальной дисфункции и применимость в клинической практике

Митохондрии реализуют многие функции, основной среди которых является обеспечение энергией других клеточных функций и органелл путем синтеза АТФ. Вместе с тем следует учитывать влияние митохондрий на процессы развития клетки и апоптоза, поступление в клетку и митохондриальный матрикс ионов кальция, регуляцию других ионных мембранных каналов, термогенез, регуляцию репарации ядерной ДНК, механизмов врожденного иммунитета (функция *Toll*-подобных рецепторов) и другие. В научных экспериментальных исследованиях применяются разнообразные методы изучения функциональной активности митохондрий, некоторые стали кандидатами на применение в клинической практике [57].

Морфологическое исследование митохондрий

Функциональная активность связана с изменением структуры митохондрий, которая, в свою очередь, зависит от клеточного цикла. Известно, что митогенез происходит в процессе деления клетки. Кроме этого, к морфологическим характеристикам оценки митохондрий можно отнести их количественную оценку в клетке, соотношение активных и неактивных митохондрий. Такие исследования проводятся с использо-

ванием просвечивающей электронной микроскопии, при этом требуется применение технологий культивирования клеток и, несмотря на свою информативность, не могут быть рекомендованы для клинических исследований. Однако информация об участии митохондрий в поддержании клеточных функций при различных заболеваниях ожидаема в ближайшей перспективе и будет очень полезна для уточнения патогенеза многих заболеваний, включая респираторную систему.

Так, *W.Chen et al.* показано, что нарушения процессов слияния и деления митохондрий имеют патогенетическое значение в развитии ряда нейродегенеративных заболеваний, алкогольной и неалкогольной дистрофии печени, сердечно-сосудистых болезней, сахарного диабета, изменение соотношения этих процессов выявлено под влиянием физической нагрузки и физической тренировки [58].

B. Glancy et al. (2020) продемонстрированы морфологические особенности митохондрий в β -клетках островкового аппарата у больных сахарным диабетом, проведена оценка функциональной активности митохондрий на основании морфологической структуры и связей с другими органеллами клетки [59].

Изучение электрического потенциала внутренней митохондриальной мембраны

Широкое применение этого исследования базируется на зависимости продукции АТФ от электрического потенциала внутренней мембраны митохондрии. Однако электрический потенциал внутренней мембраны митохондрии имеет колебательный характер, причем его снижение, так же, как и чрезмерное увеличение, вызывает нарушение синтеза АТФ. Широкоприменяемые сегодня методы флуоресцентных трекеров, фиксирующихся в зоне внутренней мембраны митохондрий в силу электростатического заряда (красители родаминового ряда и другие), позволяют выявить митохондрии, величина отрицательного электрического потенциала внутренней мембраны у которых составляет > 150 мВ, но при оценке только некоторого среднего значения [28, 29].

При применении конфокальной лазерной микроскопии с периодическим наблюдением в течение 130 мин и последующим вейвлет-анализом результатов увеличиваются возможности метода путем анализа патологических осцилляций, наблюдаемых при ишемическом повреждении или онкологических заболеваниях, но не регистрируются закономерности в диапазоне $> 66,67$ МГц [31].

Большинство клинических исследований в настоящее время выполнены с применением этих методов, при этом установлена зависимость функциональной активности различных клеточных популяций, участвующих в патогенезе заболевания, от степени функциональной активности митохондрий. Тем не менее непонятным остается, существует ли какое-либо преимущество выявления МД по отношению к другим, уже известным и включенным в клинические рекомендации, методам.

Интерес вызывает обзор нарушений митохондриальной активности при респираторных заболеваниях, выполненный *M.Riou et al.* (2020) [57]. Предпринята попытка сопоставить нарушения клеток респираторной системы с нарушениями, выявленными в мононуклеарных лейкоцитах и тромбоцитах крови. Прием, безусловно, заслуживает внимания, т. е. в ряде случаев установлено некоторое соответствие выявленным нарушениям в респираторной системе, что, например, можно использовать для дифференциальной диагностики БА и ХОБЛ, определения прогноза у больных ИЛФ и ЛГ. Но для определения клинического значения представленных методов требуются дополнительные исследования. Особенно следует учитывать часто выявляемое различие активности воспалительных клеток в крови и тканях, что обусловлено действием микроокружения в условиях воспалительного очага и локальным действием этиологического фактора.

Измерение протонного градиента и pH

Протонный градиент является основой работы АТФ-синтазы и необходим для синтеза АТФ. Считается, что протонный градиент формируется в результате работы ЭТЦ. Однако ряд исследователей утверждают, что сопряжение этих процессов лишь относительное, как и взаимосвязь формирования протонного градиента с электрическим зарядом внутренней мембраны митохондрии [11, 28]. Тем не менее прямое измерение pH матрикса и межмембранного пространства возможно только в экспериментальных условиях с применением спектроскопии и спектрального анализа, что неприменимо в клинической практике.

Определение интенсивности синтеза аденозинтрифосфата

Конечным продуктом работы гликолиза, цикла трикарбоновых кислот, ЭТЦ и накачки протонов в межмембранное пространство, необходимых для работы АТФ-синтазы, является продукция АТФ. Определение запасов внутриклеточного АТФ является необходимым для точной оценки работы всей энергетической станции клетки. С этой целью в исследованиях наиболее часто используется метод, основанный на люциферол-люциферазной реакции [60]. Тест пригоден для клинической практики и может быть применим, например, для оценки клеток крови или клеток бронхиального лаважа. Особенно информативным такое исследование будет в сочетании с измерением электрического потенциала внутренней мембраны митохондрии и определением АФК, т. к. само по себе определение АТФ не указывает на причину МД и возможные методы коррекции в клинической практике, кроме потенциально перспективного метода пересадки митохондрий, который разрабатывается в настоящее время для клинического применения.

Исследование уровня потребления кислорода

Исследование уровня потребления кислорода часто применяется вместе с определением уровня потребле-

ния глюкозы, что позволяет оценить эффективность работы окислительного фосфорилирования клетки и коррелирует с величиной продукции АТФ [60]. Данный метод может быть эквивалентом диагностики накопления клеточной АТФ, но также не указывает на причины и механизмы формирования МД и нуждается в дополнительных тестах для клинического применения.

Определение активных форм кислорода

По мнению многих ученых, важно определение АФК, т. к. окислительный стресс считается основной причиной МД, поскольку оказывает влияние на величину электрического потенциала внутренней мембраны митохондрии, регуляцию кальциевых мембранных транспортеров, запускает митофагию и апоптоз, регенеративную активность эпителиальных клеток респираторной системы [38].

Между тем следует различать накопление АФК в матриксе митохондрий, цитозоле и биологических жидкостях, аналогично и оценку состояния антиокислительных систем этих биологических компартментов, что имеет, по всей видимости, разное клиническое значение [37]. При детальном изучении процессов накопления АФК показано, что такая реакция отражает разобщение окислительного фосфорилирования в результате различных патологических процессов в различных комплексах ЭТЦ, мембранных каналах, субъединицах АТФ-синтазы, но может быть следствием дыхательной недостаточности или других известных в клинической практике процессов. В связи с этим казалось бы разумным применение антиоксидантов, действующих на различные звенья сложной цепи биохимических и электрофизиологических процессов синтеза АТФ, но достоверных результатов в решении большинства клинических задач не показано. Возможно, научные исследования, направленные на выявление других наиболее общих закономерностей нарушения синтеза АТФ, окажутся более перспективными и принесут в дальнейшем пользу в клинической практике. В настоящее время исследований для определения различий в клиническом значении методов диагностики накопления АФК и методов определения накопления АТФ в клетках недостаточно; преобладает точка зрения, что накопление АФК является причиной снижения их продукции.

Накопление ионов кальция в митохондриальном матриксе является важным механизмом регуляции электрического потенциала внутренней мембраны митохондрии и регуляции других функций митохондрий. Сегодня недостаточно информации о том, как этот механизм соотносится с активностью синтеза АТФ, учитывая возможные волновые процессы поддержания нормального функционирования митохондрии. Клинические возможности регистрации кальциевого потока через внутреннюю мембрану митохондрии ограничены.

Исследование генетических мутаций митохондриальной или ядерной ДНК имеет значение для диагности-

ки причин определенных генетических заболеваний человека [12]. Несмотря на известные методы исследования генетических аллелей с применением полимеразной цепной реакции, их клиническое значение остается пока недостаточно изученным. Безусловно, генетические аллели могут изменять временные функции работы ферментов дыхательной цепи и в дальнейшем, после внедрения методов оценки клеточных осцилляций, станет понятно их влияние на течение заболеваний у человека.

Изучение активности митофагии и активности белков-посредников митофагии (PINK1, PARK2, Parkin) сегодня не имеет большого клинического значения, т. к. описываемые процессы имеют значение как в нормальном функционировании клетки, так и при патологических состояниях [38].

Определение концентрации митохондриальной ДНК в биологических средах и внутриклеточных компартментах. В ходе многих клинических исследований при анализе этого показателя, легко определяемого в клинических условиях, он соотносится с нарушением регенерации клетки, снижением ее энергетического потенциала и продукции АТФ, процессами митофагии и апоптоза [57]. Вместе с тем степень соответствия перечисленных процессов при различных клинических состояниях неизвестна. Следует ожидать, что будущие клинические наблюдения позволят уточнить клиническое значение показателя при различных заболеваниях органов дыхания. Однако теоретически трудно выявить различия в происхождении фрагментов митохондриальной ДНК в биологических средах, опосредованные функцией различных клеточных популяций, играющих различную роль в патогенезе заболевания, что необходимо для дифференциальной диагностики. Если показатель в будущем будет широко доступен, его можно предложить для динамического наблюдения за известными патологическими состояниями.

Изучение волновых характеристик работы элементов дыхательной цепи в настоящее время только развивается и предложенные методы, например метод динамической регистрации флуоресцентных спайков методом лазерной микроскопии, мало пригодны для клинической практики. Однако успехи в понимании электромагнитной природы работы компонентов дыхательной цепи, использовании методов регистрации фотонных облаков электронов, что уже применимо в исследовании поляронов, открывают перспективы для возможной реализации методов магнитного резонанса и парамагнитного резонанса в научных исследованиях, а в недалеком будущем — в клинических целях.

Таким образом, при обзоре методов, применимых в последние годы для изучения функции дыхательной цепи митохондрий для клинических целей, указывается на перспективы клинического изучения роли электрического потенциала внутренней мембраны митохондрии различных клеточных популяций органов дыхания (включая исследование компонентов выдыхаемого воздуха человека) и крови в сочетании с оценкой интенсивности синтеза АТФ, продукции

АФК и высвобождения митохондриальной ДНК. Развитие методов оценки электромагнитной активности компонентов дыхательной цепи помогут дать ответы на многие вопросы и, вероятно, способны изменить структуру методов, применяемых в клинической практике респираторной медицины.

Перспективные методы коррекции митохондриальной дисфункции у больных с заболеваниями органов дыхания

МД, снижение продукции АТФ, мембранного потенциала внутренней мембраны митохондрии, интенсивная митофагия и увеличение продукции АФК являются общими чертами повреждения эпителиальных клеток дыхательных путей и / или альвеоцитов при многих заболеваниях органов дыхания. Противоположные изменения часто наблюдаются в воспалительных клетках крови, откуда агрессивные факторы проникают в органы дыхания, у больных с различными формами пневмофиброза отмечается увеличение энергетического обеспечения фибробластов. Этот дисбаланс энергетического обеспечения патогенетически агрессивных и эффекторных клеток, с одной стороны, и клеток-мишеней патологического процесса — с другой, вероятно, служит причиной неэффективности системного применения многих форм антиоксидантов и корректоров энергетического баланса, таких как коэнзим Q, мексидол и других лекарственных препаратов и фармакологических кандидатов. Вместе с тем хорошие предварительные результаты отмечены при ингаляционном применении молекулярного водорода.

Ингаляции водорода предложены для коррекции избыточного накопления гидроксильных радикалов ($\bullet\text{OH}$) и пероксинитрита (ONOO^-), играющих существенную роль в развитии синдрома хронической усталости у больных, перенесших коронавирусную инфекцию. Методика применения ингаляционной формы водорода предусматривает использование носовой канюли (*Intersurgical Ltd*, Великобритания), соединенной с аппаратом *Suisonia*, Япония). Ингаляционная терапия проводится ежедневно в течение 90 мин в течение 10 суток. Положительными результатами лечения считаются уменьшение скрытой гипоксемии, повышение толерантности к физической нагрузке, снижение эндотелиальной дисфункции. Одновременно под влиянием ингаляционной терапии отмечается нормализация метаболизма лактата и снижение фракции внутрилегочного шунтирования крови справа налево [3, 61]. Известно, что под влиянием ингаляционной терапии молекулярным водородом меняется протеом конденсата выдыхаемого воздуха, установлено снижение провоспалительных маркеров, нормализация показателей фагоцитарной активности лейкоцитов [62, 63].

Большой интерес вызывают единичные публикации, направленные на изучение механизмов обмена митохондриями клеток в экспериментальных условиях (в культурах клеток) или живых организмах. Осторожно высказывается точка зрения о возможно-

сти применения трансфера митохондрий в качестве нового метода лечения отдельных клинических состояний, связанных с МД [64]. Более того, описаны методы пересадки митохондрий, испытанные на моделях животных [66].

По результатам изучения научных публикаций по проблеме МД у больных респираторными заболеваниями выявлен ряд однотипных нарушений в эпителиальных клетках дыхательных путей, альвеоцитах и эндотелиальных клетках малого круга кровообращения в случае ЛГ. Различия между нозологическими формами заключаются в увеличении энергообеспечения воспалительных клеток (различных субпопуляций лейкоцитов), фибробластов или ГМК, играющих патогенетическую роль в развитии заболевания.

Вопросами, подлежащими исследованию в ближайшее время, остаются механизмы изменения функциональной активности митохондрий, определение диагностических тестов для клинической практики, опираясь на которые, можно определять показания к новым методам терапии и оценивать их эффективность в динамике. В частности, наиболее доступным в настоящее время является метод косвенного измерения электрического потенциала мембраны митохондрии с применением различных трекеров, например тетраметилродамина этилового эфира [31, 60, 65]. Методом проточной цитометрии оценивается количество клеток, проявивших люминесцентное свечение в результате градиента накопления трекера в межмембранном пространстве, что определяется зарядом мембраны. Низкий отрицательный электрический потенциал внутренней мембраны митохондрии, < 150 мВ, не обеспечивает достаточного накопления трекера (клетка не проявляет люминесцентного свечения). При этом светящаяся клетка является полноценной и здоровой, т. к. известно, что снижение электрического мембранного потенциала ассоциируется со снижением продукции АТФ. Однако такой точке зрения противоречат результаты, показавшие увеличение мембранного потенциала внутренней мембраны митохондрии в клетках злокачественных опухолей одновременно с увеличением потребления кислорода, глюкозы и накоплением АФК (эффект *Warburg*) [10, 21, 67]. Следовательно, не все светящиеся клетки, выявленные с применением трекера, можно считать здоровыми. Возникают вопросы и к методам лечения, при которых увеличивается электрический потенциал внутренней митохондриальной мембраны, в частности, может ли при их использовании увеличиваться риск развития злокачественных новообразований?

Дополнительные исследования должны показать механизмы регуляции электрического потенциала внутренней митохондриальной мембраны, зависимость от мембранных ионных каналов. Необходимо выяснить, каким образом предлагаемые методы лечения влияют на трансмембранные потоки кальция, магния, калия и натрия, какое соотношение цинка и меди следует считать оптимальным для нормальной функции энергообеспечения клетки?

Заключение

По результатам обзора научных публикаций выявлена новая мишень патогенетической терапии, позволяющая разрабатывать препараты и методы лечения универсального действия при распространенных и труднокурабельных в настоящее время респираторных заболеваниях. Предложены методы ингаляций молекулярного водорода для коррекции синдрома МД в клинической картине респираторных заболеваний.

Таким образом, показано, что перспективы применения клинических методов пересадки митохондрий определяются научными исследованиями. По результатам ближайших исследований должны быть уточнены некоторые важные особенности механизмов эффективности предложенных методов, возможности их комбинированного применения, а также методы определения клинических показаний к их назначению и оценки эффективности.

Литература

1. Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение в России: статистический сборник. М.; 2021. Доступно на: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf>
2. Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение России: статистический сборник. М.; 2023. Доступно на: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2023.pdf>
3. Шогенова Л.В., Чыонг Т.Т., Крюкова Н.О. и др. Ингаляционный водород в реабилитационной программе медицинских работников, перенесших COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021; 20 (6): 2986. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2986.
4. Путилина М.В. Митохондриальная дисфункция. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова*. 2022; 122 (9): 48–53. DOI: 10.17116/jnevro202212209148.
5. Chen W., Zhao H., Li Y. Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2023; 8 (1): 333. DOI: 10.1038/s41392-023-01547-9.
6. Медведев О.С. Современные взгляды на функциональную роль водорода и его кинетику в человеческом организме. *Пульмонология*. 2024; 34 (1): 7–18. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-7-18.
7. Teodoro J.S., Machado I.F., Castela A.C. et al. The evaluation of mitochondrial membrane potential using fluorescent dyes or a membrane-permeable cation (TPP⁺) electrode in isolated mitochondria and intact cells. In: Mishra S., eds. *Immunometabolism. Methods and protocols*. New York: Humana; 2020: 197–213. DOI: 10.1007/978-1-0716-0802-9_14.
8. Read A.D., Bentley R.E., Archer S.L., Dunham-Snary K.J. Mitochondrial iron-sulfur clusters: Structure, function, and an emerging role in vascular biology. *Redox Biol.* 2021; 47: 102164. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102164.
9. Crowley L.C., Christensen M.E., Waterhouse N.J. Measuring mitochondrial transmembrane potential by TMRE staining. *Cold Spring Harb. Protoc.* 2016; 2016 (12). DOI: 10.1101/pdb.prot087361.
10. Rovini A., Heslop K., Hunt E. et al. Quantitative analysis of mitochondrial membrane potential heterogeneity in unsynchronized and synchronized cancer cells. *FASEB J.* 2021; 35 (1): e21148. DOI: 10.1096/fj.202001693R.
11. Lee J.W. Mitochondrial energetics with transmembrane electrostatically localized protons: do we have a thermotrophic feature? *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 14575. DOI: 10.1038/s41598-021-93853-x.
12. Vasan K., Clutter M., Fernandez Dunne S. et al. Genes involved in maintaining mitochondrial membrane potential upon electron transport chain disruption. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022; 10: 781558. DOI: 10.3389/fcell.2022.781558.
13. Traba J., Froschauer E.M., Wiesenberger G. et al. Yeast mitochondria import ATP through the calcium-dependent ATP-Mg/Pi carrier Sal1p, and are ATP consumers during aerobic growth in glucose. *Mol. Microbiol.* 2008; 69 (3): 570–585. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2008.06300.x.
14. Zhang J., Riquelme M.A., Hua R. et al. Connexin 43 hemichannels regulate mitochondrial ATP generation, mobilization, and mitochondrial homeostasis against oxidative stress. *Elife.* 2022; 11: e82206. DOI: 10.7554/eLife.82206.
15. Poznanski R.R., Cacha L.A., Ali J. et al. Induced mitochondrial membrane potential for modelling solitonic conduction of electrotonic signals. *PLoS One.* 2017; 12 (9): e0183677. DOI: 10.1371/journal.pone.0183677.
16. Aon M.A., Cortassa S., O'Rourke B. Mitochondrial oscillations in physiology and pathophysiology. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008; 641: 98–117. DOI: 10.1007/978-0-387-09794-7_8.
17. Bennett J.P. Jr., Onyango I.G. Energy, entropy and quantum tunneling of protons and electrons in brain mitochondria: relation to mitochondrial impairment in aging-related human brain diseases and therapeutic measures. *Biomedicines.* 2021; 9 (2): 225. DOI: 10.3390/biomedicines9020225.
18. Lemeshko V.V. The mitochondrial outer membrane potential as an electrical feedback control of cell energy metabolism. In: Rostovtseva T., eds. *Molecular basis for mitochondrial signaling. Biological and medical physics, biomedical*. Cham: Springer; 2017: 217–250. DOI: 10.1007/978-3-319-55539-3_9.
19. Read A.D., Bentley R.E., Archer S.L., Dunham-Snary K.J. Mitochondrial iron-sulfur clusters: structure, function, and an emerging role in vascular biology. *Redox Biol.* 2021; 47: 102164. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102164.
20. Lee Y.X., Lin P.H., Rahmawati E. et al. Chapter 20 – mitochondrial research. In: Leung P.C.K., Adashi E.Y., eds. *Human Reproduction*. Academic Press; 2019: 327–335. DOI: 10.1016/B978-0-12-813209-8.00020-0.
21. Begum H.M., Shen K. Intracellular and microenvironmental regulation of mitochondrial membrane potential in cancer cells. *WIREs Mech. Dis.* 2023; 15 (3): e1595. DOI: 10.1002/wsbm.1595.
22. Dupont C.H., Mazat J.P., Guerin B. The role of adenine nucleotide translocation in the energization of the inner membrane of mitochondria isolated from rho⁺ and rho degree strains of *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1985; 132 (3): 1116–1123. DOI: 10.1016/0006-291x(85)91922-9.
23. Crowley L.C., Christensen M.E., Waterhouse N.J. Measuring mitochondrial transmembrane potential by TMRE staining. *Cold Spring Harb. Protoc.* 2016; 2016 (12). DOI: 10.1101/pdb.prot087361.
24. Korshunov S.S., Skulachev V.P., Starkov A.A. High protonic potential actuates a mechanism of production of reactive oxygen species in mitochondria. *FEBS Lett.* 1997; 416 (1): 15–18. DOI: 10.1016/S0014-5793(97)01159-9.
25. Lee I., Bender E., Arnold S., Kadenbach B. New control of mitochondrial membrane potential and ROS formation – a hypothesis. *Biol. Chem.* 2001; 382 (12): 1629–1636. DOI: 10.1515/BC.2001.198.
26. Shin K.T., Nie Z.W., Zhou W. et al. Connexin 43 knockdown induces mitochondrial dysfunction and affects early developmental competence in porcine embryos. *Microsc. Microanal.* 2020; 26 (2): 287–296. DOI: 10.1017/S1431927620000033.
27. Ghosh S., Kumar A., Chandna S. Connexin-43 downregulation in G2/M phase enriched tumour cells causes extensive low-dose hyper-radiosensitivity (HRS) associated with mitochondrial apoptotic events. *Cancer Lett.* 2015; 363 (1): 46–59. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.03.046.
28. Kim N., Ripple M.O., Springett R. Measurement of the mitochondrial membrane potential and pH gradient from the redox poise of the hemes of the bc1 complex. *Biophys. J.* 2012; 102 (5): 1194–1203. DOI: 10.1016/j.bpj.2012.02.003.
29. Lee Ch.H., Wallace D.C., Burke P.J. Super-resolution imaging of voltages in the interior of individual, vital mitochondria. *ACS Nano.* 2024; 18 (2): 1345–1356. DOI: 10.1021/acsnano.3c02768.
30. Nivala M., Korge P., Nivala M. et al. Linking flickering to waves and whole-cell oscillations in a mitochondrial network model. *Biophys. J.* 2011; 101 (9): 2102–2111. DOI: 10.1016/j.bpj.2011.09.038.
31. Ashok D., O'Rourke B. MitoWave: spatiotemporal analysis of mitochondrial membrane potential fluctuations during I/R. *Biophys. J.* 2021; 120 (16): 3261–3271. DOI: 10.1016/j.bpj.2021.05.033.
32. Xu W., Barrientos T., Andrews N.C. Iron and copper in mitochondrial diseases. *Cell Metab.* 2013; 17 (3): 319–328. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.02.004.

33. Horn D., Barrientos A. Mitochondrial copper metabolism and delivery to cytochrome c oxidase. *IUBMB Life*. 2008; 60 (7): 421–429. DOI: 10.1002/iub.50.
34. Ramsay R.R. Electron carriers and energy conservation in mitochondrial respiration. *ChemTexts*. 2019; 5: 9. DOI: 10.1007/s40828-019-0085-4.
35. Zorova L.D., Popkov V.A., Plotnikov E.Y. et al. Mitochondrial membrane potential. *Anal. Biochem.* 2018; 552: 50–59. DOI: 10.1016/j.ab.2017.07.009.
36. Zhou W.C., Qu J., Xie S.Y. et al. Mitochondrial dysfunction in chronic respiratory diseases: implications for the pathogenesis and potential therapeutics. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021; 5188306. DOI: 10.1155/2021/5188306.
37. Невзорова В.А., Бродская Т.А., Плехова Н.Г. и др. Клеточный метаболизм и дисфункция митохондрий при хронической obstructивной болезни легких. *Пульмонология*. 2023; 33 (1): 84–91. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-3108.
38. Ito S., Araya J., Kurita Y. et al. PARK2-mediated mitophagy is involved in regulation of HBEC senescence in COPD pathogenesis. *Autophagy*. 2015; 11 (3): 547–559. DOI: 10.1080/15548627.2015.1017190.
39. Girodet P.O., Allard B., Thumerel M. et al. Bronchial smooth muscle remodeling in nonsevere asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (6): 627–633. DOI: 10.1164/rccm.201507-1404OC.
40. Jaffer O.A., Carter A.B., Sanders P.N. et al. Mitochondrial-targeted antioxidant therapy decreases transforming growth factor- β -mediated collagen production in a murine asthma model. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2015; 52 (1): 106–115. DOI: 10.1165/rcmb.2013-0519OC.
41. Theiler A., Bärnthaler T., Platzner W. et al. Butyrate ameliorates allergic airway inflammation by limiting eosinophil trafficking and survival. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 144 (3): 764–776. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.05.002.
42. Ramakrishnan R., Bajbouj K., Hachim M.Y. et al. Enhanced mitophagy in bronchial fibroblasts from severe asthmatic patients. *PLoS One*. 2020; 15 (11): e0242695. DOI: 10.1371/journal.pone.0242695.
43. Triani T., Benard G., Begueret H. et al. Bronchial smooth muscle remodeling involves calcium-dependent enhanced mitochondrial biogenesis in asthma. *J. Exp. Med.* 2007; 204 (13): 3173–3181. DOI: 10.1084/jem.20070956.
44. Sebag S.C., Koval O.M., Paschke J.D. et al. Inhibition of the mitochondrial calcium uniporter prevents IL-13 and allergen-mediated airway epithelial apoptosis and loss of barrier function. *Exp. Cell Res.* 2018; 362 (2): 400–411. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.12.003.
45. Coluccia R., Raffa S., Ranieri D. et al. Chronic heart failure is characterized by altered mitochondrial function and structure in circulating leucocytes. *Oncotarget*. 2018; 9 (80): 35028–35040. DOI: 10.18632/oncotarget.26164.
46. Li P., Wang B., Sun F. et al. Mitochondrial respiratory dysfunctions of blood mononuclear cells link with cardiac disturbance in patients with early-stage heart failure. *Sci. Rep.* 2015; 5: 10229. DOI: 10.1038/srep10229.
47. Ijsselmuiden A.J.J., Musters R.J.P., de Ruiter G. et al. Circulating white blood cells and platelets amplify oxidative stress in heart failure. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2008; 5 (12): 811–820. DOI: 10.1038/npcardio1364.
48. Kong C.W., Hsu T.G., Lu F.J. et al. Leukocyte mitochondria depolarization and apoptosis in advanced heart failure: clinical correlations and effect of therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38 (6): 1693–1700. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01601-1.
49. Kong C.W., Huang C.H., Hsu T.G. et al. Leukocyte mitochondrial alterations after cardiac surgery involving cardiopulmonary bypass: clinical correlations. *Shock*. 2004; 21 (4): 315–319. DOI: 10.1097/00024382-200404000-00005.
50. Song B., Li T., Chen S. et al. Correlations between MTP and ROS levels of peripheral blood lymphocytes and readmission in patients with chronic heart failure. *Heart Lung Circ.* 2016; 25 (3): 296–302. DOI: 10.1016/j.hlc.2015.09.004.
51. Dromparis P., Sutendra G., Michelakis E.D. The role of mitochondria in pulmonary vascular remodeling. *J. Mol. Med. (Berl.)*. 2010; 88 (10): 1003–1010. DOI: 10.1007/s00109-010-0670-x.
52. Dromparis P., Michelakis E.D. Mitochondria in vascular health and disease. *Annu. Rev. Physiol.* 2013; 75: 95–126. DOI: 10.1146/annurev-physiol-030212-183804.
53. Mittal M., Roth M., Konig P. et al. Hypoxia-dependent regulation of nonphagocytic NADPH oxidase subunit NOX4 in the pulmonary vasculature. *Circ. Res.* 2007; 101 (3): 258–267. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.148015.
54. Vignais P.V. The superoxide-generating NADPH oxidase: structural aspects and activation mechanism. *Cell. Mol. Life Sci.* 2002; 59 (9): 1428–1459. DOI: 10.1007/s00018-002-8520-9.
55. Babior B.M. The NADPH oxidase of endothelial cells. *IUBMB Life*. 2000; 50 (4–5): 267–269. DOI: 10.1080/713803730.
56. Jaitovich A., Jourdain D. A brief overview of nitric oxide and reactive oxygen species signaling in hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 967: 71–81. DOI: 10.1007/978-3-319-63245-2_6.
57. Riou M., Alfatni A., Charles A.L. et al. New Insights into the Implication of mitochondrial dysfunction in tissue, peripheral blood mononuclear cells, and platelets during lung diseases. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (5): 1253. DOI: 10.3390/jcm9051253.
58. Chen W., Zhao H., Li Y. Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets. *Signal Transduct. Target Ther.* 2023; 8 (1): 333. DOI: 10.1038/s41392-023-01547-9.
59. Glancy B., Kim Y., Katti P., Willingham T.B. The functional impact of mitochondrial structure across subcellular scales. *Front. Physiol.* 2020; 11: 541040. DOI: 10.3389/fphys.2020.541040.
60. Фрелих Г.А., Полومهева Н.Ю., Васильев А.С., Удут В.В. Современные методы оценки функционального состояния митохондрий. *Сибирский медицинский журнал*. 2013; (3): 7–13. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-metody-otsenki-funktsionalnogo-sostoyaniya-mitochondriy> [Дата обращения: 13.03.2024].
61. Чучалин А.Г. Роль оксида азота в современной клинической практике: научный доклад на V Всероссийском конгрессе «Легочная гипертензия» (13 декабря 2017 г.). *Пульмонология*. 2018; 28 (4): 503–511. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-503-511.
62. Рябконов А.М., Захарова Н.В., Индейкина М.И. и др. Изменение протеома конденсата выдыхаемого воздуха под влиянием ингаляционного водорода у пациентов с постковидным синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023; 22 (3): 50–59. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3517.
63. Свитич О.А., Баранова И.А., Крюкова Н.О. и др. Влияние водорода на механизмы мукозального иммунитета у пациентов, перенесших заболевание COVID-19. *Терапевтический архив*. 2022; 94 (3): 372–377. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201398.
64. Clemente-Suárez V.J., Martín-Rodríguez A., Yáñez-Sepúlveda R., Tornero-Aguilera J.F. Mitochondrial transfer as a novel therapeutic approach in disease diagnosis and treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (10): 8848. DOI: 10.3390/ijms24108848.
65. Esteras N., Adjobo-Hermans M.J.W., Abramov A. Y., Koopman W. J. H. Chapter 9 – visualization of mitochondrial membrane potential in mammalian cells. In: Pon L.A., Schon E.A., eds. *Methods in cell biology*. New York: Academic Press; 2020. Vol. 155: 221–245. DOI: 10.1016/bs.mcb.2019.10.003.
66. Stevens J.F., Revel J.S., Maier C.S. Mitochondria-centric review of polyphenol bioactivity in cancer models. *Antioxid. Redox Signal.* 2018; 29 (16): 1589–1611. DOI: 10.1089/ars.2017.7404.
67. Dubinin M.V., Mikheeva I.B., Stepanova A.E. et al. Mitochondrial transplantation therapy ameliorates muscular dystrophy in *mdx* mouse model. *Biomolecules*. 2024; 14 (3): 316. DOI: 10.3390/biom14030316.

Поступила: 14.05.24
Принята к печати: 17.07.24

References

1. Federal State Statistics Service. [Healthcare in Russia: Statistical report]. Moscow; 2021. Available at: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf> (in Russian).
2. Federal State Statistics Service. [Healthcare in Russia: Statistical report]. Moscow; 2023. Available at: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2023.pdf> (in Russian).
3. Shogenova L.V., Truong T.T., Kryukova N.O. et al. [Hydrogen inhalation in rehabilitation program of the medical staff recovered from COVID-19]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2021; 20 (6): 2986. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2986 (in Russian).
4. Putilina M.V. [Mitochondrial dysfunction]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S.Korsakova*. 2022; 122 (9): 48–53. DOI: 10.17116/jnevro202212209148 (in Russian).

5. Chen W., Zhao H., Li Y. Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2023; 8 (1): 333. DOI: 10.1038/s41392-023-01547-9.
6. Medvedev O.S. [Current views on the functional role of hydrogen and its kinetics in the human body]. *Pul'monologiya.* 2024; 34 (1): 7–18. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-7-18 (in Russian).
7. Teodoro J.S., Machado I.F., Castela A.C. et al. The evaluation of mitochondrial membrane potential using fluorescent dyes or a membrane-permeable cation (TPP+) electrode in isolated mitochondria and intact cells. In: Mishra S., eds. *Immunometabolism. Methods and protocols.* New York: Humana; 2020: 197–213. DOI: 10.1007/978-1-0716-0802-9_14.
8. Read A.D., Bentley R.E., Archer S.L., Dunham-Snary K.J. Mitochondrial iron-sulfur clusters: Structure, function, and an emerging role in vascular biology. *Redox Biol.* 2021; 47: 102164. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102164.
9. Crowley L.C., Christensen M.E., Waterhouse N.J. Measuring mitochondrial transmembrane potential by TMRE staining. *Cold Spring Harb. Protoc.* 2016; 2016 (12). DOI: 10.1101/pdb.prot087361.
10. Rovini A., Heslop K., Hunt E. et al. Quantitative analysis of mitochondrial membrane potential heterogeneity in unsynchronized and synchronized cancer cells. *FASEB J.* 2021; 35 (1): e21148. DOI: 10.1096/fj.202001693R.
11. Lee J.W. Mitochondrial energetics with transmembrane electrostatically localized protons: do we have a thermotrophic feature? *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 14575. DOI: 10.1038/s41598-021-93853-x.
12. Vasan K., Clutter M., Fernandez Dunne S. et al. Genes involved in maintaining mitochondrial membrane potential upon electron transport chain disruption. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022; 10: 781558. DOI: 10.3389/fcell.2022.781558.
13. Traba J., Froschauer E.M., Wiesenberger G. et al. Yeast mitochondria import ATP through the calcium-dependent ATP-Mg/Pi carrier Sal1p, and are ATP consumers during aerobic growth in glucose. *Mol. Microbiol.* 2008; 69 (3): 570–585. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2008.06300.x.
14. Zhang J., Riquelme M.A., Hua R. et al. Connexin 43 hemichannels regulate mitochondrial ATP generation, mobilization, and mitochondrial homeostasis against oxidative stress. *Elife.* 2022; 11: e82206. DOI: 10.7554/eLife.82206.
15. Poznanski R.R., Cacha L.A., Ali J. et al. Induced mitochondrial membrane potential for modelling solitonic conduction of electrotonic signals. *PLoS One.* 2017; 12 (9): e0183677. DOI: 10.1371/journal.pone.0183677.
16. Aon M.A., Cortassa S., O'Rourke B. Mitochondrial oscillations in physiology and pathophysiology. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008; 641: 98–117. DOI: 10.1007/978-0-387-09794-7_8.
17. Bennett J.P. Jr., Onyango I.G. Energy, entropy and quantum tunneling of protons and electrons in brain mitochondria: relation to mitochondrial impairment in aging-related human brain diseases and therapeutic measures. *Biomedicines.* 2021; 9 (2): 225. DOI: 10.3390/biomedicines9020225.
18. Lemeschko V.V. The mitochondrial outer membrane potential as an electrical feedback control of cell energy metabolism. In: Rostovtseva T., eds. *Molecular basis for mitochondrial signaling. Biological and medical physics, biomedical.* Cham: Springer; 2017: 217–250. DOI: 10.1007/978-3-319-55539-3_9.
19. Read A.D., Bentley R.E., Archer S.L., Dunham-Snary K.J. Mitochondrial iron-sulfur clusters: structure, function, and an emerging role in vascular biology. *Redox Biol.* 2021; 47: 102164. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102164.
20. Lee Y.X., Lin P.H., Rahmawati E. et al. Chapter 20 – mitochondria research. In: Leung P.C.K., Adashi E.Y., eds. *Human Reproduction.* Academic Press; 2019: 327–335. DOI: 10.1016/B978-0-12-813209-8.00020-0.
21. Begum H.M., Shen K. Intracellular and microenvironmental regulation of mitochondrial membrane potential in cancer cells. *WIREs Mech. Dis.* 2023; 15 (3): e1595. DOI: 10.1002/wsbm.1595.
22. Dupont C.H., Mazat J.P., Guerin B. The role of adenine nucleotide translocation in the energization of the inner membrane of mitochondria isolated from rho + and rho degree strains of *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1985; 132 (3): 1116–1123. DOI: 10.1016/0006-291x(85)91922-9.
23. Crowley L.C., Christensen M.E., Waterhouse N.J. Measuring mitochondrial transmembrane potential by TMRE staining. *Cold Spring Harb. Protoc.* 2016; 2016 (12). DOI: 10.1101/pdb.prot087361.
24. Korshunov S.S., Skulachev V.P., Starkov A.A. High protonic potential actuates a mechanism of production of reactive oxygen species in mitochondria. *FEBS Lett.* 1997; 416 (1): 15–18. DOI: 10.1016/S0014-5793(97)01159-9.
25. Lee I., Bender E., Arnold S., Kadenbach B. New control of mitochondrial membrane potential and ROS formation – a hypothesis. *Biol. Chem.* 2001; 382 (12): 1629–1636. DOI: 10.1515/BC.2001.198.
26. Shin K.T., Nie Z.W., Zhou W. et al. Connexin 43 knockdown induces mitochondrial dysfunction and affects early developmental competence in porcine embryos. *Microsc. Microanal.* 2020; 26 (2): 287–296. DOI: 10.1017/S1431927620000033.
27. Ghosh S., Kumar A., Chandna S. Connexin-43 downregulation in G2/M phase enriched tumour cells causes extensive low-dose hyper-radiosensitivity (HRS) associated with mitochondrial apoptotic events. *Cancer Lett.* 2015; 363 (1): 46–59. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.03.046.
28. Kim N., Ripple M.O., Springett R. Measurement of the mitochondrial membrane potential and pH gradient from the redox poise of the hemes of the bc1 complex. *Biophys. J.* 2012; 102 (5): 1194–1203. DOI: 10.1016/j.bpj.2012.02.003.
29. Lee Ch.H., Wallace D.C., Burke P.J. Super-resolution imaging of voltages in the interior of individual, vital mitochondria. *ACS Nano.* 2024; 18 (2): 1345–1356. DOI: 10.1021/acsnano.3c02768.
30. Nivala M., Korge P., Nivala M. et al. Linking flickering to waves and whole-cell oscillations in a mitochondrial network model. *Biophys. J.* 2011; 101 (9): 2102–2111. DOI: 10.1016/j.bpj.2011.09.038.
31. Ashok D., O'Rourke B. MitoWave: spatiotemporal analysis of mitochondrial membrane potential fluctuations during I/R. *Biophys. J.* 2021; 120 (16): 3261–3271. DOI: 10.1016/j.bpj.2021.05.033.
32. Xu W., Barrientos T., Andrews N.C. Iron and copper in mitochondrial diseases. *Cell Metab.* 2013; 17 (3): 319–328. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.02.004.
33. Horn D., Barrientos A. Mitochondrial copper metabolism and delivery to cytochrome c oxidase. *IUBMB Life.* 2008; 60 (7): 421–429. DOI: 10.1002/iub.50.
34. Ramsay R.R. Electron carriers and energy conservation in mitochondrial respiration. *ChemTexts.* 2019; 5: 9. DOI: 10.1007/s40828-019-0085-4.
35. Zorova L.D., Popkov V.A., Plotnikov E.Y. et al. Mitochondrial membrane potential. *Anal. Biochem.* 2018; 552: 50–59. DOI: 10.1016/j.ab.2017.07.009.
36. Zhou W.C., Qu J., Xie S.Y. et al. Mitochondrial dysfunction in chronic respiratory diseases: implications for the pathogenesis and potential therapeutics. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021; 5188306. DOI: 10.1155/2021/5188306.
37. Nevzorova V.A., Brodskaya T.A., Plehova N.G. et al. [Cellular metabolism and mitochondrial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (1): 84–91. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-3108 (in Russian).
38. Ito S., Araya J., Kurita Y. et al. PARK2-mediated mitophagy is involved in regulation of HBEC senescence in COPD pathogenesis. *Autophagy.* 2015; 11 (3): 547–559. DOI: 10.1080/15548627.2015.1017190.
39. Girodet P.O., Allard B., Thumerel M. et al. Bronchial smooth muscle remodeling in nonsevere asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (6): 627–633. DOI: 10.1164/rccm.201507-1404OC.
40. Jaffer O.A., Carter A.B., Sanders P.N. et al. Mitochondrial-targeted antioxidant therapy decreases transforming growth factor- β -mediated collagen production in a murine asthma model. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2015; 52 (1): 106–115. DOI: 10.1165/rcmb.2013-0519OC.
41. Theiler A., Bärnthaler T., Platzer W. et al. Butyrate ameliorates allergic airway inflammation by limiting eosinophil trafficking and survival. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 144 (3): 764–776. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.05.002.
42. Ramakrishnan R., Bajbouj K., Hachim M.Y. et al. Enhanced mitophagy in bronchial fibroblasts from severe asthmatic patients. *PLoS One.* 2020; 15 (11): e0242695. DOI: 10.1371/journal.pone.0242695.
43. Trian T., Benard G., Begueret H. et al. Bronchial smooth muscle remodeling involves calcium-dependent enhanced mitochondrial biogenesis in asthma. *J. Exp. Med.* 2007; 204 (13): 3173–3181. DOI: 10.1084/jem.20070956.
44. Sebag S.C., Koval O.M., Paschke J.D. et al. Inhibition of the mitochondrial calcium uniporter prevents IL-13 and allergen-mediated

- airway epithelial apoptosis and loss of barrier function. *Exp. Cell Res.* 2018; 362 (2): 400–411. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.12.003.
45. Coluccia R., Raffa S., Ranieri D. et al. Chronic heart failure is characterized by altered mitochondrial function and structure in circulating leucocytes. *Oncotarget.* 2018; 9 (80): 35028–35040. DOI: 10.18632/oncotarget.26164.
 46. Li P., Wang B., Sun F. et al. Mitochondrial respiratory dysfunctions of blood mononuclear cells link with cardiac disturbance in patients with early-stage heart failure. *Sci. Rep.* 2015; 5: 10229. DOI: 10.1038/srep10229.
 47. Ijsselmuiden A.J.J., Musters R.J.P., de Ruiter G. et al. Circulating white blood cells and platelets amplify oxidative stress in heart failure. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2008; 5 (12): 811–820. DOI: 10.1038/npcardio1364.
 48. Kong C.W., Hsu T.G., Lu F.J. et al. Leukocyte mitochondria depolarization and apoptosis in advanced heart failure: clinical correlations and effect of therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38 (6): 1693–1700. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01601-1.
 49. Kong C.W., Huang C.H., Hsu T.G. et al. Leukocyte mitochondrial alterations after cardiac surgery involving cardiopulmonary bypass: clinical correlations. *Shock.* 2004; 21 (4): 315–319. DOI: 10.1097/00024382-200404000-00005.
 50. Song B., Li T., Chen S. et al. Correlations between MTP and ROS levels of peripheral blood lymphocytes and readmission in patients with chronic heart failure. *Heart Lung Circ.* 2016; 25 (3): 296–302. DOI: 10.1016/j.hlc.2015.09.004.
 51. Dromparis P., Sutendra G., Michelakis E.D. The role of mitochondria in pulmonary vascular remodeling. *J. Mol. Med. (Berl.).* 2010; 88 (10): 1003–1010. DOI: 10.1007/s00109-010-0670-x.
 52. Dromparis P., Michelakis E.D. Mitochondria in vascular health and disease. *Annu. Rev. Physiol.* 2013; 75: 95–126. DOI: 10.1146/annurev-physiol-030212-183804.
 53. Mittal M., Roth M., Konig P. et al. Hypoxia-dependent regulation of nonphagocytic NADPH oxidase subunit NOX4 in the pulmonary vasculature. *Circ. Res.* 2007; 101 (3): 258–267. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.148015.
 54. Vignais P.V. The superoxide-generating NADPH oxidase: structural aspects and activation mechanism. *Cell. Mol. Life Sci.* 2002; 59 (9): 1428–1459. DOI: 10.1007/s00018-002-8520-9.
 55. Babior B.M. The NADPH oxidase of endothelial cells. *IUBMB Life.* 2000; 50 (4-5): 267–269. DOI: 10.1080/1713803730.
 56. Jaitovich A., Jourd’heuil D. A brief overview of nitric oxide and reactive oxygen species signaling in hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 967: 71–81. DOI: 10.1007/978-3-319-63245-2_6.
 57. Riou M., Alfatni A., Charles A.L. et al. New Insights into the Implication of mitochondrial dysfunction in tissue, peripheral blood mononuclear cells, and platelets during lung diseases. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (5): 1253. DOI: 10.3390/jcm9051253.
 58. Chen W., Zhao H., Li Y. Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets. *Signal Transduct. Target Ther.* 2023; 8 (1): 333. DOI: 10.1038/s41392-023-01547-9.
 59. Glancy B., Kim Y., Katti P., Willingham T.B. The functional impact of mitochondrial structure across subcellular scales. *Front. Physiol.* 2020; 11: 541040. DOI: 10.3389/fphys.2020.541040.
 60. Frelikh G.A., Polomeeva N.Yu., Vasiliev A.S., Udut V.V. [Modern methods for assessing the functional state of mitochondria]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal.* 2013; (3): 7–13. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-metody-otsenki-funktsionalnogo-sostoyaniya-mitohondriy> [Accessed: March 13, 2024] (in Russian).
 61. Chuchalin A.G. [A role of nitric oxide for the modern clinical practice: a scientific report at the 5th Pan-Russian Congress on pulmonary hypertension, December 13, 2017]. *Pul'monologiya.* 2018; 28 (4): 503–511. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-503-511 (in Russian).
 62. Ryabokon A.M., Zakharova N.V., Indeikina M.I. et al. [Changes in the proteome of exhaled air condensate under the influence of inhaled hydrogen in patients with post-COVID syndrome]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2023; 22 (3): 50–59. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3517 (in Russian).
 63. Svitich O.A., Baranova I.A., Kryukova N.O. et al. [Hydrogen effect on the mechanisms of mucosal immunity in patients with COVID-19]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2022; 94 (3): 372–377. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201398 (in Russian).
 64. Clemente-Suárez V.J., Martín-Rodríguez A., Yáñez-Sepúlveda R., Tornero-Aguilera J.F. Mitochondrial transfer as a novel therapeutic approach in disease diagnosis and treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (10): 8848. DOI: 10.3390/ijms24108848.
 65. Esteras N., Adjobo-Hermans M.J.W., Abramov A. Y., Koopman W. J. H. Chapter 9 – visualization of mitochondrial membrane potential in mammalian cells. In: Pon L.A., Schon E.A., eds. *Methods in cell biology.* New York: Academic Press; 2020. Vol. 155: 221–245. DOI: 10.1016/bs.mcb.2019.10.003.
 66. Stevens J.F., Revel J.S., Maier C.S. Mitochondria-centric review of polyphenol bioactivity in cancer models. *Antioxid. Redox Signal.* 2018; 29 (16): 1589–1611. DOI: 10.1089/ars.2017.7404.
 67. Dubinin M.V., Mikheeva I.B., Stepanova A.E. et al. Mitochondrial transplantation therapy ameliorates muscular dystrophy in *mdx* mouse model. *Biomolecules.* 2024; 14 (3): 316. DOI: 10.3390/biom14030316.

Received: May 14, 2024

Accepted for publication: July 17, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Мишланов Виталий Юрьевич – д. м. н., профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (950) 467-76-96; e-mail: permmed@hotmail.com (Author ID: 14042209800; Web of Science Researcher ID: AAI-1576-2021; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8428-6020>)

Vitaliy Ju. Mishlanov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding member of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases No.1, State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Training “Perm State Medical University named after Academician E.A.Wagner” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (950) 467-76-96; e-mail: permmed@hotmail.com (Author ID: 14042209800; Web of Science Researcher ID: AAI-1576-2021; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8428-6020>)

Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>)

Alexander G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Internal Medicine,

Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>)

Черешнев Валерий Александрович – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой микробиологии и иммунологии биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук; член президиума регионального отделения Уральского отделения Российской академии наук; e-mail: v.a.chereshnev@urfu.ru (Scopus ID: 6602886513; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4329-147X>)

Valeriy A. Chereshnev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Microbiology and Immunology, Faculty of Biology, State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Training “Perm State Medical University named after Academician E.A.Wagner” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Director, Federal State Budgetary Institution of Science “Institute of Immunology and Physiology” of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; e-mail: v.a.chereshnev@urfu.ru (Scopus ID: 6602886513; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4329-147X>)

Участие авторов

Мишланов В.Ю. — концепция и дизайн исследования, сбор и статистическая обработка материала, написание и редактирование текста (33,3 %)

Чучалин А.Г. — концепция и дизайн исследования, сбор и статистическая обработка материала, написание и редактирование текста (33,3 %)

Черешнев В.А. — концепция и дизайн исследования, сбор и статистическая обработка материала, написание и редактирование текста (33,3 %)

Все авторы внесли равный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Mishlanov V.Ju. — concept and design of the study, collection and statistical processing of material, writing and editing the text (33.3%)

Chuchalin A.G. — concept and design of the study, collection and statistical processing of material, writing and editing the text (33.3%)

Chereshnev V.A. — concept and design of the study, collection and statistical processing of material, writing and editing the text (33.3%)

Both authors made significant contributions to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.