Данько Александра Вадимовна [1], Бекетов Алексей Алексеевич [2]
[1] ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского", Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (Симферополь)
[2] ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского", Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (Симферополь), кафедра патологической анатомии с секционным курсом, ассистент
Эл. почта: beketov.al.al.@gmail.com

Актуальные данные о митохондриальных заболеваниях

Аннотация. Митохондрии – главная система продукции АТФ в организме, поэтому они первые реагируют при нарушении энергетических потребностей органов в условиях патологии. В данной статье рассмотрены вопросы этиологии и развития митохондриальных расстройств. Используя научные факты, был проведён анализ модификации состояния митохондрий в период болезни, что позволяет оценить степень энергетических поломок, прогнозировать развитие патологического процесса. Отличительной чертой митохондриальных заболеваний является фенотипическая многоликость и феномен гетероплазмии. Установление связи между мутацией в митохондриальной ДНК и клинической картиной привело к значительному прогрессу в изучении данной патологии, но и по сей день митохондриальные заболевания остаются неизлечимыми.
Этиология и развитие митохондриальных расстройств кроется в нарушениях системы окислительного фосфорилирования. Имеется необходимость оценки количества измененных мтДНК, так как уровень гетероплазмии определяет фенотипическое проявление патологии.
Ключевые слова: митохондрии, митохондриальные болезни, мутация, ДНК.

История изучения митохондриальных болезней начинается с 1960-х годов, когда Ларс Эрнстер и Рольф Люфт обследовали в Стокгольме больную с нетиреоидным повышением уровня основного обмена, слабостью мышц и высоким уровнем метаболизма. Ученые пришли к выводу, что в данном случае имеет место нарушение митохондриального обмена энергии, и показали, что митохондрии мышечной ткани пациентки могут продуцировать лишь часть энергии, а остаток уходит на синтез тепла. Изначально, мутации митохондриальной ДНК (мтДНК) считались очень редкими, но исследование десяти наиболее известных патологических изменений генома митохондрий у 3000 новорожденных обнаружило таковые у одного пациента из 200 [1]. Такая распространенность данных изменений может говорить о том, что митохондриальные заболевания – один из самых важных разделов в нейропедиатрии.

Митохондриальные болезни – гетерогенная группа заболеваний, которые характеризуются поражением структуры, генетического аппарата и биохимическими аномалиями митохондрий [2]. Основные свойства митохондриального генома: цитоплазматическое наследование генов, отсутствие перераспределения генетической информации путем физического обмена участками хромосом и большая скорость мутации, приблизительно в 11-16 раз превышающая частоту мутации ядерных генов. Патогенез появления и развития нарушений деятельности митохондрий основывается на поражении системы окислительного фосфорилирования, несостоятельности репарационных механизмов, недостатке белков-гистонов и накоплении свободных радикалов кислорода, в частности, супероксид-аниона и гипохлорит-аниона [2].

Для митохондриальных заболеваний свойственно системное нарушение энергетического метаболизма, следовательно, повреждаются в разных соотношениях наиболее энергозависимые системы организма: головной мозг, поперечнополосатая и гладкая мускулатура, поджелудочная железа, глаза, почки и печень. Несмотря на то, что течение митохондриальных болезней имеет индивидуальные особенности у разных пациентов, на основании общей клинической симптоматики и конкретных мутаций, вызывающих болезнь, выделяют несколько основных видов этой патологии: синдромы MELAS, Кернс-Сейр, Лебера, Пирсона, NARP и синдром MERRF [3].

Синдром MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия) – заболевание, которое обусловлено точечными мутациями мтДНК. Пациенты с данной патологией имеют низкий рост, гемипарезы, двухстороннюю слепоту в половине поля зрения. Иногда возникает слабоумие и тяжелая инвалидизация (вплоть до летального исхода в возрасте до 20 лет) Отличительный признак – лактат-ацидоз. [4, 5].

Синдром Кернс-Сейр – одна из форм митохондриальной энцефаломиопатии. Заболевание носит спорадический характер и развивается вследствие делеций мтДНК. Первые проявления наблюдаются в возрасте 10-25 лет. Характерными симптомами являются нарастающий птоз с ограничением подвижности глазных яблок вследствие ограниченного поражения мышц, отвечающих за контроль движения глаз и век. Заболевание сопровождается развитием двусторонней ретинопатии, патологии сердечной проводимости, нарушением согласованных движений мышца, а также нейросенсорной тугоухостью и нарушениями в работе эндокринных желез. При гистологическом исследовании биоптата мышц определяются рваные мышечные волокна. Ещё одним признаком является повышение концентрации белка в спинномозговой жидкости выше 1 г/л (100 мг%) [5].

Синдром Лебера – форма наследственной атрофии зрительных нервов. Средний возраст дебюта синдрома Лебера – 25 лет. По невыясненной до настоящего времени причине частота диагностирования среди мужчин в 4-5 раз выше, нежели у женщин. При данном заболевании преимущественно страдают центральные поля зрения вследствие развития скатом. В дальнейшем это приводит к снижению зрения, чаще с последовательным поражением глаз, и расстройствам цветового восприятия. Последние исследования показали, что мутантными являются около 8 генов. В частности, они чаще определяются в положении 11778 мтДНК комплекса I дыхательной цепи, в результате чего снижается его активность. Помимо этого, мутации были определены в генах, которые кодируют компоненты комплекса IV. По причине дегенеративных изменений базальных ядер головного мозга расстройства зрения нередко сопровождаются дистонией [6].

Синдром Пирсона (врожденный нефротический синдром) вызван делециями митохондриальной ДНК. Данное заболевание проявляется впервые у детей в возрасте до 2 лет и характеризуется, главным образом, развитием сидеробластной анемии и поражением ацинусов поджелудочной железы [7].

NARP синдром, расшифровывающийся как невропатия, атаксия и пигментный ретинит, вызван мутациями в генах мтДНК, которые кодируют АТФазу [8]. Проявляется заболевание преимущественно в возрасте 25-40 лет. Синдром характеризуется развитием не воспалительного поражения сетчатки, а пигментного ретинита, что может привести к слепоте. Со стороны нервной системы отмечаются атрофические изменения кортикоспинального тракта, потеря ощущения движения и вибрации, мышечная слабость нейрогенной этиологии [9].

Синдром MERRF (миоклонус-эпилепсия с разорванными красными волокнами мышц) – патологический процесс, для которого характерна точечная мутация мтДНК. Заболевание имеет следующие проявления: непроизвольные беспорядочные сокращения мышц, эпиприпадки, слабоумие, расстройства координации движений и

тугоухость. Наиболее часто встречаются мутации гена, кодирующего лизиновую тРНК митохондрий. Болезнь поражает детей и лиц юношеского возраста, быстро прогрессирует, большинство больных доживают лишь до тридцати лет [10].

Морфологическому анализу при диагностике митохондриальных заболеваний придают достаточно большое значение. Нередко в дополнение к биохимическим и молекулярно-генетическим исследованиям требуется выполнение биопсии мышечной ткани и гистохимическое изучение биоптатов, благодаря высокой информативности метода. Значимая информация также может быть получена при электронно-микроскопическом исследовании материала. Отобранные фрагменты мышечной ткани можно разделить на 3 части: 1) для микроскопического изучения (световая и электронная микроскопия), 2) для иммунологического и энзимологического исследования (изучение ферментов дыхательной цепи), 3) для молекулярно-генетического анализа. Поиск уже установленных для той или иной патологии мутаций в геноме клеток мышечной ткани позволяет благополучно проводить ДНК-диагностику заболевания. При отсутствии известных изменений мтДНК следующим этапом будет полное секвенирование молекулы мтДНК (или генов-кандидатов нуклеарной ДНК) для нахождения нового варианта мутационного изменения. При гистохимическом изучении пораженной мышечной ткани наблюдают повышенную пролиферацию митохондрий и формирование митохондриальных агломератов по периферии мышечного волокна. Достаточно специфическим морфологическим признаком является наличие «рваных» красных волокон, выявляемых при окраске трихромом по Гомори, что свидетельствует о митохондриальной дисфункции.

При иммуногистохимическом и иммунофлюоресцентном исследовании используют антимитохондриальные антитела (АМА) и антитела к циклооксигеназе (ЦОГ). С помощью этих высокочувствительных методов выявляют наличие/отсутствие специфических протеинов, исключают другие заболевания или подтверждают утрату протеинов цепи переноса электронов [12].

Электронная микроскопия показывает наличие сосредоточенных преимущественно под сарколеммой атипичных полиморфных митохондрий с дезорганизацией крист. Кроме того, было отмечено наличие митохондриально-липоидных комплексов в мышечных волокнах [11].

В качестве иных, менее специфичных, диагностических методов исследования могут служить КТ, МРТ, ЭЭГ и ЭКГ.

Дифференциальная диагностика базируется на изучении родословной, потому что патология, которая связана с точечными мутациями мтДНК, передается по материнской линии.

Если говорить о лечения патологий митохондрий, то его проводят по двум направлениям. Первое – повышение эффективности энергетического метаболизма в тканях (тиамин, рибофлавин, никотинамид, коэнзим Q10 (кудесан), L-карнитин (элькар), препараты Ca^{2+} и Mg, витамин С, цитохром С). Второе – предотвращение свободнорадикального повреждения мембран митохондрий благодаря антиоксидантам (витамин Е) и мембранопротекторам.

В современной практике используют все больше новых лекарственных препаратов смешанного действия, например, идебенон (Нобен) – усовершенствованная структурная копия коэнзима Q10, положительно действующая на активность ферментов дыхательной цепи и обладающая антиоксидантным, антиапоптотическим и нейротрофическим действием [13].

Заключение. Митохондриальные болезни человека относятся к наследственным заболеваниям, при которых происходит изменение функционирования митохондрий, содержащихся практически во всех клетках нашего организма и отвечающих за энергетический метаболизм. В диагностике ведущее

значение придается молекулярно-генетическим, энзиматическим и морфологическим методам, в то время как рутинные клинические исследования имеют меньшее значение. В наше время митохондриальные болезни почти не подлежат лечению, но есть возможность либо приостановить развитие патологического процесса, либо предотвратить передачу мутировавшей мтДНК.

Ссылки на источники

1. Pathogenic mitochondrial DNA mutations are common in the general population / H.R. Elliott, D.C. Samuels, J.A. Eden et al. // American journal of human genetics. - 2008. - №83 (2). - P. 254-260.
2. Загоскин П.П. Митохондриальные болезни – новая отрасль современной медицины / П.П. Загоскин, Е.М. Хватова // Вопросы медицинской химии. - 2002. - №48. - С. 321-336.
3. Finsterer J. Hematological manifestations of primary mitochondrial disorders / J. Finsterer // Acta haematologica. - 2007. - №118 (2). - P. 88-98.
4. Berardo A. Cardiological manifestation of mitochondrial respiratory chain disorders / A. Berardo, O. Musumeci, A. Toscano // Acta myologica. - 2011. - №30. - P. 9-15.
5. Пизова Н.В. Инсульты при митохондриальных заболеваниях / Н.В. Пизова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2012. - №2. - С. 73-78.
6. Синдром Ли, обусловленный мутациями в гене SURF1: клинические и молекулярно-генетические особенности / П.Г. Цыганкова, С.В. Михайлова, Е.Ю. Захарова и др. // Журнал неврологии и психиатрии. - 2010. - №1. - С. 25-32.
7. Habib R. Nephrotic syndrome in the 1st year of life / R. Habib // Pediatr Nephrol. - 1993. - №7 (4). - P. 347-353.
8. NARP syndrome in a patient harboring an insertion in the MT-ATP6 gene that results in a truncated protein / E. Lopez-Gallardo, A. Solano, M.D. Herrero-Martín et al. // Med Genet. - 2009. - №46. - P. 64-67.
9. Clinical and molecular findings in children with complex I deficiency / M. Bugiani, F. Invernizzi, S. Alberio et al. // Biochim Biophys Acta. - 2004. - №1659. - P. 136-147.
10. Fukuhara N. MERRF: a clinicopathological study. Relationships between myoclonus epilepsies and mitochondrial myopathies. / N. Fukuhara // Rev Neurol. - 1991. - №147. - P. 476-479.
11. Сравнительная диагностическая ценность анализа скелетной мышцы и лимфоцитов при митохондриальных болезнях / В.С. Сухоруков, Р.П. Нарциссов, Р.В. Петричук и др. // Архив патол. – 2000. - № 62(2). – С. 19-21.
12. Краснопольская К.Д., Захарова Е.Ю. Современные достижения в диагностике и профилактике митохондриальных болезней / К.Д. Краснопольская, Е.Ю. Захарова // Журнал неврологии и психиатрии. - 1998. - №8. - С. 49-56.
13. Multicenter trial with ubidecarenone: treatment of 44 patients with mitochondrial myopathies / G. Scarlato, N. Bresolin, I. Moroni et al. // Rev Neurol. - 1991. - №147. - P. 542-548.