

Индивидуальные особенности тканевого энергообмена и их роль в развитии детских болезней

В.С. Сухоруков

Individual peculiarities of tissue energy metabolism and their role in the development of childhood diseases

V.S. Sukhorukov

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

Рассмотрена медицинская актуальность оценки индивидуальных особенностей адаптивных реакций на уровне тканевого энергообмена. Выделены варианты индивидуальных особенностей энергетического метаболизма, связанные с относительной полисистемной недостаточностью и, наоборот, повышенной резистентностью митохондриальных функций. Предложены понятия «энергодифицитного диатеза» и «тканевой энергетической резистентности» для характеристики индивидуальных особенностей энергетического метаболизма. Приведены доказательства актуальности их выделения и обсуждена значимость внедрения этих понятий в педиатрию.

Ключевые слова: дети, адаптация, энергетический метаболизм, индивидуальные особенности митохондриальных функций, энергодифицитный диатез, тканевая энергетическая резистентность.

The paper considers the medical urgency of assessing the individual peculiarities of adaptive reactions at the level of tissue energy metabolism. It identifies the individual variants of energy metabolism, which are associated with relative polysystemic failure, and conversely, the increased resistance of mitochondrial functions. The concepts of energy-deficient diathesis and that of tissue energy resistance are proposed to characterize the individual peculiarities of energy metabolism. There is evidence for the urgency of their identification and the importance of introducing these concepts into pediatrics is discussed.

Key words: children, adaptation, energy metabolism, individual peculiarities of mitochondrial functions, energy-deficient diathesis, tissue energy resistance.

Актуальность оценки индивидуальных особенностей реактивности организма для более глубокого понимания развития болезни не вызывает сомнений. В педиатрии, особенно отечественной, это всегда ясно осознавалось, примером чего, в первую очередь, служит учение М.С. Маслова о диатезах. Нужно сразу отметить, что нельзя ограничивать понимание этого вопроса необходимостью выявления тех или иных признаков функциональной недостаточности организма ребенка. Индивидуальные особенности могут иметь различный характер и обуславливать не только снижение, но и повышение устойчивости организма к патологическому процессу.

Вышесказанное имеет безусловное значение, когда мы обращаем внимание на характеристики тканевого энергообмена, во многом определяющие резистентность организма ребенка или его подверженность заболеванию. Вряд ли можно сомневаться

в том, что существенную роль в тканевой энергорективности должен играть индивидуальный статус митохондрий, имеющий, как нам представляется, широкую количественную и качественную вариативность.

Уже первые исследования митохондрий в тканевых культурах в 20-е годы XX века выявили значительный динамизм в их морфологии: имеющие вид коротких палочек или тонких нитей, при изменении внешних условий они могли быстро менять свою форму, кроме того, они были способны к медленным флуктуирующим движениям по цитоплазме. В начале 1960-х годов в митохондриях были обнаружены молекулы ДНК. Сданного момента к изучению этих органелл подключились генетики, что привело к значительному прогрессу. Достаточно отметить, что именно с успехами митохондриальной генетики связано описание нового класса наследственных болезней и рождение медицинской митохондриологии.

Наличие в митохондриях внегеномного наследственного материала (похожего на бактериальную хромосому), подкрепленное картинами почкования этих удивительных органелл, произвело в свое время почти шоковое впечатление на биологов. С тех пор

© В.С. Сухоруков, 2011

Ros Vestn Perinatol Pediat 2011; 2:4–11

Адрес для корреспонденции: Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф., зав. научно-исследовательской лабораторией общей патологии МНИИ педиатрии и детской хирургии Минздравсоцразвития России 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

сознательной и подсознательной дефиницией митохондрий стала их автономность. Эта обоснованная биологами идея стала одним из краеугольных камней митохондриальной медицины и была решительно обречена на успех, так как объединяла в себе вирховские черты и раннегенетические представления типа «один ген — один фермент». Выдающиеся достижения, связанные с изучением митохондриального генома, с многочисленными открытиями новых нозологических форм, этиологически обусловленных строго определенными мутациями митохондриальной ДНК, к середине 90-х годов прошедшего века, казалось, расставили все точки над «i» в создании митохондриальной, в том числе медицинской, генетики. И ощущение «автономности» митохондрий на подсознательном уровне было повсеместным.

Однако последнее десятилетие поколебало убежденность в абсолютности вышеописанных представлений. Появление новых фактов привело к формированию представления о митохондриях как участниках грандиозного интеграционного процесса ремоделирования цитоплазмы. Соответственно, уже с этих позиций их автономность весьма относительна. А если принять во внимание, что гены митохондрий кодируют лишь два процента митохондриальных белков, становится ясно, что изучение этих органелл возможно лишь в контексте своего рода «интеграционной цитологии».

Учитывая функциональное многообразие, свойственное митохондриям, можно без особых сомнений постулировать, что индивидуальная вариабельность этих органелл в организме связана с потенциально адаптивными вариациями множества метаболических процессов: тканевого дыхания, синтеза стероидов и некоторых аминокислот, орнитинового цикла, регуляции распределения минеральных веществ и даже запуска апоптоза. Логично предположить, что концентрация указанных процессов в одних и тех же цитоплазматических образованиях является морфологической основой их функциональной координированности. Последняя, в свою очередь, может определять адаптивные возможности клеток в условиях, в том числе, тканевой гипоксии и энергодефицита.

ЭНЕРГОДЕФИЦИТНЫЙ ДИАТЕЗ

Понимание необходимости феноменологического и семантического определения представления об относительном снижении функционального потенциала митохондриального пула организма привело нас несколько лет назад к формулировке понятия «энергодефицитный диатез» [1—3]. Базой для этого послужили исследования в области митохондриальных болезней у детей, которые убедили нас в том, что тканевые нарушения, связанные с дисбалансом

клеточного энергообмена, чрезвычайно полиморфны, гораздо более распространены, чем об этом принято думать, и должны привлекать к себе внимание широкого круга клиницистов.

Нарушения клеточного энергообмена, в основе которых лежит митохондриальная недостаточность, приводят к обширному спектру клинических проявлений — от умеренного повышения утомляемости до тяжелых поражений нервной, мышечной и других систем. Впервые случай нарушенного обмена веществ с доказанным изменением функций митохондрий был описан в 1962 г. [4]. Последние годы ознаменованы описанием множества нозологических форм, связанных с дефектами митохондриального генома, что послужило основанием для выделения самостоятельной группы митохондриальных болезней и появления термина «митохондриальная медицина». Распространенность патологических состояний, связанных с митохондриальной недостаточностью, не ограничивается наследственными синдромами, вызываемыми мутациями генов митохондриальной ДНК. Широчайший круг других заболеваний включает в себя те или иные нарушения клеточной энергетики как вторичные звенья патогенеза. Возможность патогенетически обоснованной терапии митохондриальных заболеваний, как и возможность эффективного дополнения традиционного лечения многих болезней при снижении «энергетического фона», делает особо актуальными задачи совершенствования такой коррекции, а также разработки методов лабораторной диагностики указанных нарушений.

В то же время практически не исследованы возможности разработки профилактических подходов к коррекции нарушений энергообмена. Актуальность данной задачи не вызывает сомнений, хотя ее трудности, особенно методологические, очевидны. Главная из них — определение возможности предикции развития дизэнергетического состояния. Известно, что одной из важнейших предпосылок в этом отношении является выделение критериев риска. То есть необходим ответ на вопрос: возможно ли формирование групп риска в отношении развития энергодефицита? Наши исследования показывают, что возможно. Вне зависимости от типа заболевания группы больных детей различаются по степени выраженности полисистемной недостаточности митохондрий. Это свидетельствует об изначально различном генетическом уровне активности клеточного энергообмена и индивидуальных различиях его изменений в ответ на действующие факторы. Мы считаем, что существуют индивидуальные особенности энергообмена на клеточном уровне, которые могут оказывать существенное влияние на физиологические процессы детского организма, на его адаптационный потенциал, а значит и на течение разнообразных заболеваний. Следовательно, учет различий в индивидуальном уровне энергетических процессов может быть существенной

основой как повышения эффективности лечения, так и проведения профилактических мероприятий.

Для характеристики риска энергодефицита мы предложили понятие «энергодефицитного диатеза» — скрытой формы относительной индивидуальной недостаточности цитоэнергетического статуса организма.

Учение о диатезах, введенное в отечественную педиатрию М. С. Масловым и развитое впоследствии в трудах Ю. Е. Вельтищева, В. А. Таболина, И. М. Воронцова, А. В. Чебуркина, Е. В. Неудахина, Л. Г. Кузьменко, Б. А. Кобринского и других [5—8], является одной из важнейших методологических основ профилактического направления педиатрии. Энергодефицитный диатез, по нашим представлениям, должен относиться к разряду дисметаболических диатезов по классификации Ю. Е. Вельтищева.

У представлений о диатезах трудная история. Сформулированные академиком М. С. Масловым, они многократно подвергались критике и пересмотрам. Часто эти пересмотры были вполне обоснованы. Накопление и углубление знаний позволяло определять многие патологические состояния как скрытые проявления того или иного заболевания, и в этих случаях термин «диатез» оказывался некорректным. Так, исчезли понятия «ревматический диатез» и «рахитический диатез»; появление новых представлений о капилляротоксикозе и гемофилии заставило пересмотреть понятие «геморрагический диатез». Порой кажется, что прогресс знаний о нозологических формах заболеваний должен постепенно вытеснить само понятие «диатез», определяя все большее количество скрытых патологических состояний.

И, все-таки, принципы, сформированные М. С. Масловым, остаются актуальными и по сей день. Бурные дискуссии, не сходящие со страниц педиатрических журналов [6], лишнее тому подтверждение.

Еще раз подчеркнем главную характеристику понятия «диатез» — данное состояние является вариантом «нормы». Это типовая особенность индивидуальной реакции организма, проявляющаяся в первую очередь (это акцентировал уже М. С. Маслов) специфическим характером энзимных реакций. Сказанное не означает, что индивидуальная варибельность, накладывающая свой отпечаток на течение болезней, носит чисто биохимический характер. Так, фундаментальные работы В. Г. Штефко показали, что индивидуальная реакция на заболевание может оцениваться и на морфологическом уровне. Однако методически именно биохимические методы в настоящее время наиболее перспективны в отношении выявления тестовых характеристик диатезов, хотя, по нашему убеждению, цитохимические и гистохимические подходы, с одной стороны, и физиологические (функционально-диагностические), с другой,

могут существенно их дополнять, формируя, таким образом, полноценное основание для обозначения диагностической методологии в этой области как морфофункциональной.

Типовая особенность комплекса физиологических реакций, по сути, является одной из характеристик биологической системы, подчиняющейся в своем существовании законам, разработанным Эрвином Бауэром и Конрадом Уолдингтоном. Этот комплекс реакций находится в состоянии устойчивого неравновесия и, фактически, формирует собой то, что Уолдингтон называл «креодом». А значит, сам по себе переходит в патологическое состояние, даже представляемое как типовой патологический процесс, он не может.

Таким образом, типовая физиологическая реакция (точнее комплекс реакций) не может быть вариантом дебюта частного патологического процесса по определению. Поэтому идеология «диатезов» действительно актуальна. Не может не быть актуальным исследование состояний, накладывающих индивидуальный отпечаток на течение многочисленных заболеваний, отпечаток, требующий изменения подходов к лечению и профилактике.

Терминологические неясности и следующие за ними неясности в понятиях, конечно, требуют уточнения и совершенствования. Как нам кажется, каждый «диатез» может быть определен таковым при строгом соблюдении следующих условий, или, если угодно, обладать следующими характеристиками: 1) представлять собой вариант нормы; 2) должен влиять каким-то образом на течение этиологически независимых от него болезней; 3) должен иметь по возможности строгие критерии выявления; 4) его обнаружение должно диктовать необходимость изменения тактики врача, определять рекомендации по профилактике тех или иных заболеваний или вариантов их течения. Эти четыре позиции должны быть учтены для каждого диатеза.

В этом отношении предлагаемая концепция энергодефицитного диатеза также актуальна. Сам по себе, не представляя заболевания, он лишь является генетически обусловленным типовым вариантом индивидуальности клеточного энергообмена достаточно большого, по нашим представлениям, числа людей (не менее 15–20%).

Клинические признаки энергодефицитного диатеза

Как подчеркивалось выше, любой диатез по определению является вариантом нормы. Так как проведение углубленных исследований для выявления диатеза (в том числе энергодефицитного) у всех условно здоровых детей, хотя и актуально, но практически невозможно, то необходимо определить косвенные признаки его наличия, которые помогут выработать показания для выполнения уточняющих исследований.

Снижение интенсивности тканевого энергообме-

на может особенно сказываться на онтогенезе активно развивающихся систем, что клинически, в свою очередь, может проявляться тенденциями к задержке или нарушениями развития [9]. В связи с этим актуальным представляется определение признаков энергодефицитного диатеза при различных, в том числе слабовыраженных, проявлениях задержки психического или физического развития.

Так как нарушение энергозависимых этапов защитных реакций организма может явиться одной из основ нарушения иммунологической резистентности [10], наличие энергодефицитного диатеза необходимо исключить у детей с повышенной частотой инфекционных заболеваний («часто болеющих детей») и у детей с предполагаемым наличием вторичных иммунодефицитных состояний.

Пониженные адаптационные возможности при скрытом энергодефиците могут также способствовать частым рецидивам хронических заболеваний, в первую очередь психоневрологических, нервно-мышечных, сердечно-сосудистых, нефроурологических, гастроэнтерологических (т.е. затрагивающих наиболее энергозависимые системы). Поэтому выявление признаков энергодефицитного диатеза актуально при хронических заболеваниях различных органов и систем, резистентных к проводимой терапии.

По нашим наблюдениям, энергодефицит часто бывает связан с различными вариантами соединительнотканых нарушений [11–13], с учетом этого определение характеристик тканевого энергообмена является актуальным в случаях патологического рубцевания при заживлении ожоговых и других ран, а также при клинических признаках соединительнотканой дисплазии.

Следует отметить, что методы оценки дизэнергетических состояний могут быть полезны при проведении динамических наблюдений и подборе энерготропной терапии при болезнях и синдромах, этиологически и патогенетически ассоциированных с митохондриальной недостаточностью.

Обобщая вышеизложенное, предлагаем список показаний для выявления энергодефицитного диатеза у детей в целях последующей коррекции лечения основных заболеваний энерготропными препаратами:

- различные (в том числе слабовыраженные) варианты задержки психического или физического развития;
- повышенная частота инфекционных заболеваний («часто болеющие дети»);
- часто рецидивирующие хронические заболевания, в первую очередь неврологические, сердечно-сосудистые, нефроурологические, гастроэнтерологические;
- хронические заболевания различных органов и систем, резистентные к проводимой терапии;

- вторичные иммунодефицитные состояния;
- признаки патологического рубцевания при заживлении ожоговых и других ран;
- болезни и синдромы, ассоциированные с митохондриальной недостаточностью.

Цитохимическое выявление признаков энергодефицитного диатеза

Опираясь на большой опыт, полученный профессором Р.П. Нарциссовым и его школой, и на результаты собственных исследований возможности применения указанного опыта в области изучения митохондриальных заболеваний, мы давно пришли к заключению, что одним из наиболее эффективных и в то же время малоинвазивных методов диагностики полисистемных митохондриальных нарушений является способ цитохимического определения активности ферментов внутриклеточного энергообмена [14]. Именно активное применение данного метода при различных заболеваниях и в контрольных группах помогло нам поначалу предложить понятие «энергодефицитный диатез», а затем и сформулировать его критерии. Позднее нами были исследованы в этом отношении и другие методы диагностики. Мы изучаем и стараемся внедрить новые технологии, однако роль цитохимического метода в выявлении скрытых особенностей энергообмена была и остается ключевой.

Нормативы показателей активности митохондриальных ферментов для лимфоцитов по данным, полученным совместно с Н.В. Клейменовой, Е.В. Тозлиян и Е.И. Шабельниковой, представлены в табл. 1 и 2. Умеренное отклонение какого-либо из цитохимических показателей (в том числе их коэффициентов) от представленных референтных пределов может рассцениваться как доказательство наличия энергодефицитного диатеза. Отклонение показателей за пределы 2 сигмальных отклонений более вероятно представляет собой лабораторное проявление митохондриальной недостаточности уже как патогенетического звена того или иного заболевания.

Неинвазивное выявление признаков энергодефицитного диатеза с помощью чрескожного мониторинга газообмена

Необходимость обследования широкого круга условно здоровых лиц с особой остротой ставит на повестку дня вопрос о минимизации инвазивности при проведении медицинских исследований. В связи с этим для изучения индивидуальных особенностей энергообмена нами была сделана попытка использовать чрескожное мониторирование газообмена с помощью транскутанного монитора. В качестве нагрузочной пробы мы предложили использовать лекарственный препарат элькар (20% раствор левокарнитина производства ООО «ПИК-ФАРМА») в дозе 1 чайная ложка перорально после определения базового уровня газообмена.

Таблица 1. Показатели активности митохондриальных ферментов и лактатдегидрогеназы (усл.ед.; средние значения) в лимфоцитах периферической крови (визуальная оценка) у здоровых детей

Показатель	Возраст детей				
	новорожденные	до 1 года	1—4 года	5—12 лет	13—18 лет
Сукцинатдегидрогеназа	12,7±0,86	15,9±0,88	16,7±0,72	20,6±0,83	20,1±0,56
α-Глицерофосфатдегидрогеназа	4,67±0,84	7,8±0,72	8,5±0,38	12,5±0,56	12,4±0,48
Глутаматдегидрогеназа	4,92±0,75	8,0±0,70	8,7±0,53	12,4±0,83	12,6±0,80
Лактатдегидрогеназа	12,8±0,86	15,2±1,67	13,1±1,56	13,5±1,14	13,4±1,59

Таблица 2. Пределы показателей активности митохондриальных ферментов и лактатдегидрогеназы (усл.ед.) и их соотношений в лимфоцитах периферической крови (визуальная оценка), выход за которые позволяет предполагать наличие энергодефицита у детей

Показатель	Возраст детей				
	новорожденные	до 1 года	1—4 года	5—12 лет	13—18 лет
Сукцинатдегидрогеназа (СДГ)	10,1—15,3	13,3—18,6	14,5—18,8	18,0—23,0	18,5—21,5
α-Глицерофосфатдегидрогеназа (ГФДГ)	2,2—7,2	5,6—9,9	7,5—9,5	11,0—14,0	11,0—14,0
Глутаматдегидрогеназа (ГДГ)	2,7—7,2	7,5—11,7	7—10	10,0—15,0	10,0—15,0
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)	10,1—15,3	10,0—20,0	8,0—18,0	10,0—17,0	10,0—17,0
Коэффициент ГФДГ/СДГ (К1)	0,14—0,7	0,4—0,7	0,4—0,55	0,5—0,7	0,5—0,7
Коэффициент ГДГ/СДГ (К2)	0,18—0,7	0,4—0,75	0,4—0,65	0,6—0,8	0,6—0,8
Коэффициент ГФДГ/ГДГ (К3)	0,3—2,7	0,55—1,2	0,8—1,35	0,7—1,2	0,7—1,2
Коэффициент ЛДГ/СДГ (К4)	0,66—1,0	0,9—1,2	0,6—0,9	0,5—0,8	0,6—0,8

При нормальных показателях энергообмена кривая pO_2 в период со 2-й по 6-ю минуту после нагрузки умеренно повышается, а затем возвращается к базовому уровню. Отсутствие такого повышения или снижение кривой свидетельствует об энергодефиците. Для уточнения его степени возможно продолжение мониторинга до 30 мин. Степень понижения значения pO_2 в период мониторинга коррелирует, по нашим наблюдениям, с выраженностью энергодефицитного состояния.

Применение энерготропных препаратов в профилактических и лечебных целях

Выявление признаков энергодефицитного диатеза диктует необходимость коррекции используемых лечебных подходов и разработки профилактических. При этом предлагается использование низкодозовых кратковременных схем применения энерготропных препаратов, представленных в Методических указаниях №99/160 МЗ РФ от 01.03.2000 (см. [15]).

Спектр потенциальных индивидуальных изменений клеточного энергообмена чрезвычайно велик (изменения различных звеньев цикла Кребса, дыхательной цепи, β-окисления и др.). И хотя спектр энерготропных препаратов также достаточно широк, далеко не всегда имеется возможность выявить конкретное точечное повреждение митохондрий и точно подобрать подходящее лекарствен-

ное средство. В связи с этим наиболее эффективными в широкой клинической практике могут быть комплексы энерготропных препаратов, обладающих способностью воздействовать сразу на несколько ключевых этапов клеточного энергообмена. При этом на первое место по значимости выдвигается комплексное применение таких препаратов, как L-карнитин, коэнзим Q_{10} , витамины группы В. Для оптимизации подбора индивидуальной лечебно-профилактической схемы возможно использование методов оценки энергообмена, указанных в предыдущих разделах.

ПОВЫШЕНИЕ ЧИСЛА МИТОХОНДРИЙ И ЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Исторически сложилось так, что повышение числа митохондрий легло в основу главного морфологического критерия митохондриальных болезней — наличия RRF («ragged-red fibers» — «рваные», или «шероховатые красные волокна») в скелетных мышцах. Это привело к распространённой точке зрения, согласно которой наличие RRF — признак мутации митохондриального генома или признак первичной (в этиологическом и патогенетическом смысле) митохондриальной патологии [16, 17]. В одной из ключевых работ в этой области [18] были постулированы представле-

ния, ставшие базисными во многих отношениях:

1. На основании фактов, свидетельствующих о наличии большого количества мутаций митохондриальной ДНК в RRF-волокнах по сравнению с другими, их не содержащими, и снижении активности цитохром с-оксидазы в RRF, последние можно рассценивать как визуальный коррелят порогового эффекта митохондриальных мутаций.

2. Общий белковый синтез в RRF снижен.

3. Триггер пролиферации митохондрий и образования RRF неизвестен.

4. Повреждение митохондриального генома с развитием феномена RRF может быть как врожденным, так и приобретенным.

Общее отношение к этим постулатам, по-видимому, с тех пор мало изменилось, даже несмотря на накопление новых фактов в этой области, в частности относительно возможных триггеров пролиферации митохондрий. Таким образом, увеличение числа митохондрий в клетках, будучи признаком генетических (митохондриальных или ядерных) нарушений, несомненно, носит негативный характер, причем патологические аспекты данного феномена этим не исчерпываются. Само по себе такое увеличение грозит клетке дискоординацией окислительных процессов, развитием нарушений многих функций, в регуляции которых митохондрии играют существенную роль. В первую очередь, речь идет о повышении уровня свободных радикалов (reactive oxygen species, ROS), переизбытке митохондриальных белков теплового шока, окислительном стрессе, снижении защиты против кальция. Хорошо известны внутриклеточные последствия этого эффекта, включающие повреждения различных биомолекул (в том числе нуклеиновых кислот и компонентов мембран) и чреватые гибелью клетки.

Однако естественное предположение о том, что число митохондрий увеличивается для того, чтобы повысить энергетический потенциал ткани, давно высказывается в разных работах на спекулятивном уровне, а иногда преподносится как само собой разумеющийся факт. В то же время строгих доказательств этого не так много. R. Wiesner и соавт. [19] получили одно из них, показав, что при снижении энергообеспечения кардиомиоцитов количество митохондрий в них увеличивается на 75%. Другими доказательствами этого положения служат: данные о том, что контрактильная активность индуцирует биогенез митохондрий в скелетных мышцах [20], и обнаружение повышенных скоплений митохондрий в диафрагме при хронических obstructивных заболеваниях легких [21].

По нашим данным [22, 23], как RRF, так и другие морфологические признаки дисфункции митохондрий встречаются при заболеваниях, первичный митохондриальный генез которых мало- или даже невероятен. К ним относятся туберозный склероз, синдром Леннокса — Гасто, синдром Коффина — Ло-

ури, синдром кольцевой хромосомы 14 и некоторые другие. Кроме того, аналогичные внутримышечным повышения количества митохондрий широко распространены и в других тканях.

Приведем другие выводы, полученные на основании наших наблюдений:

1. В семьях детей, страдающих митохондриальными болезнями, часто обнаруживаются их близкие родственники с большим количеством RRF в биоптате скелетных мышц, но без выраженных клинических признаков заболевания.

2. У нескольких пациентов с дебютом миопатического симптомокомплекса в возрасте 40 лет и старше мы обнаружили в мышечных биоптатах признаки врожденных структурных миопатий и, кроме того, значительные аномальные скопления митохондрий. Можно предположить, что увеличение числа этих органелл и интенсификация энергообмена сыграли компенсаторную роль, благодаря чему признаки мышечных дисфункций клинически проявились значительно позже обычного.

Что же может служить причиной повышения пролиферативного уровня митохондрий? Как выше указывалось, еще в 1993 г. патриархи митохондриологии решительно постулировали тезис о том, что триггер пролиферации митохондрий неизвестен [18]. Однако вскоре появились данные о том, что на количество митохондрий может влиять уровень свободных жирных кислот [24]. В качестве кандидата на роль регулятора митохондриальной пролиферации был назван ядерный респираторный фактор 1 (NRF-1) [25].

Последние годы ознаменовались значительным продвижением в изучении механизмов митохондриального деления. Выявлена система молекулярных комплексов, регулирующих слияние и деление митохондрий. Так, важную роль в первом из этих процессов играют внутримитохондриальные ГТФ-азы (митофузин) [26, 27]. Деление же митохондрий, по-видимому, координирует группа белков, связанных в первую очередь с наружной мембраной митохондрий (см. [23, 28]). К другим регуляторам, видимо, относятся: АМФ-активируемая протеинкиназа [29], Е3-убиквитинлигаза [30], фактор деления митохондрий — MFF [31] и др.

Важнейшее значение в рассматриваемом контексте имеют работы D. Tondera и соавт. [28, 32], которые выявили еще одного участника процессов митохондриального деления — митохондриальный белок человека MTP18. Последний представляет собой интегральный белок внутренней мембраны митохондрий, очевидно заякоренный также в наружной мембране, который координирует процессы митохондриального деления. Причем без него физиологическая активность других регуляторов и деление митохондрий вообще невозможны.

Выше мы говорили в основном о механизмах непосредственной активации митохондриального размно-

жения. Однако, учитывая основную идею данной статьи, попытаемся оценить процессы митохондриальной пролиферации с точки зрения их целесообразности.

Само собой разумеется, что процессы биогенеза митохондрий должны быть строго скоординированы, с одной стороны, с активностью энергетического метаболизма в клетке, а с другой — с базисными процессами, определяющими существование клетки в тот или иной момент, т.е. характерными для разных этапов клеточного цикла. Учитывая, что прохождение тех или иных стадий клеточного цикла характеризуется энергозависимостью, мы приходим к интегрированной картине всеобщей взаимозависимости главных клеточных событий. Так, недостаточное обеспечение энергией приводит к активации АМФ-активируемой протеинкиназы, которая удачно названа метаболическим сенсором энергообеспеченности в эукариотических клетках [30].

Таким образом, по нашему мнению, наличие RRF в мышцах, как и повышение количества митохондрий в других тканях, не есть однозначное свидетельство мутации митохондриальной ДНК. Пролиферация митохондрий может быть компенсаторной реакцией на функциональную недостаточность ткани или органа. Кроме того, по всей видимости, способность к повышенной пролиферации митохондрий, а значит и способность к компенсаторному усилению энергетического метаболизма в тканях генетически, т.е. индивидуально, вариабельна. Эти индивидуальные особенности могут сказываться на способности организма противостоять болезни.

Для проверки данного предположения мы провели оценку компенсаторного потенциала митохондриальной пролиферации в группе из 36 пациентов (5 взрослых и 31 ребенок разного возраста) с врожденной структурной миопатией «центрального стержня» [33]. При этом заболевании, не относящемся к группе «митохондриальных», в мышечных биоптатах помимо патогномичных признаков часто обнаруживаются субсарколеммальные скопления митохондрий. Так, в исследованной группе у 23 пациентов имелись такие скопления, а у 13 — нет. Многие клинические и лабораторные показатели у больных существенно различались в зависимости от наличия или отсутствия добавочных скоплений митохондрий. В частности, большая разница была отмечена в отношении среднего возраста дебюта (а соответственно и тяжести заболевания): у больных без митохондриальных скоплений он составил 21 мес, а у больных с признаками повышенной митохондриальной пролиферации — 145 мес. Кардиомиопатия — наиболее грозное осложнение — у первых встречалась в 71% случаев, а у вторых — в 23%. Достоверно различались и другие показатели.

Таким образом, полученные данные убедительно подтверждают предположение о том, что пациенты, индивидуальной особенностью которых является

склонность к компенсаторной пролиферации митохондрий, более устойчивы к отрицательным воздействиям патологических факторов, т.е. можно сказать, что их ткани обладают относительно большей «энергетической резистентностью».

Конечно, представления об энергодефицитном диатезе и об энергетической резистентности нуждаются в дальнейшем уточнении, а спектр применяемых для их оценки методов — в расширении. Так, в частности, нами были определены различные варианты того, что мы назвали «цитохимическим реагированием», — варианты цитохимических характеристик митохондрий в клетках периферической крови, связанные с особенностями статуса вегетативной нервной системы. При этом был сделан вывод, что у детей с симпатикотонией более вероятной адаптационной реакцией митохондрий является склонность к увеличению их количества («цитохимическое реагирование» I типа), тогда как при склонности к ваготонии эта реакция заключается в укрупнении и, возможно, кластеризации органелл («цитохимическое реагирование» II типа).

В связи с этим в дальнейшей работе критерии выявления энергодефицитного диатеза и энергетической резистентности должны быть уточнены и дифференцированы для детей с различными вариантами вегетативной реактивности. Следует подчеркнуть, что уже имеющийся и описанный выше диагностический инструментарий (относительно недорогой и несложный) позволяет достаточно широко проводить оценку индивидуальных особенностей реактивности тканевого энергообмена у детей.

Выявление этих особенностей имеет большое значение для определения тактики индивидуальных лечебных и профилактических процедур. Должны быть максимально использованы многочисленные энерготропные препараты на основе левокарнитина, коэнзима Q₁₀, витаминов группы В и некоторые другие. Если врач заранее знает, что защитные силы ребенка не позволяют ему в полной мере сопротивляться инфекции из-за особенностей энергообмена иммунцитов, назначение энерготропных препаратов в качестве профилактического средства в эпидемически неблагоприятный период может существенно снизить вероятность заболевания (в том числе у часто болеющих детей). Если врач в максимально ранние сроки получает информацию о наличии энергодефицитного диатеза у ребенка с травмой (в частности, ожоговой), заблаговременное назначение таких средств может снизить риск келоидного рубцевания. По всей видимости, подобные примеры могут быть многочисленны и разнообразны. Объединяет их общий принцип — раннее знание об особенностях клеточного энергообмена ребенка может оказать большую помощь в лечении и предотвращении осложнений заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сухоруков В.С. Энергодефицитный диатез и болезни клеточного энергообмена у детей. Сборник тезисов Всеукраинского научного форума «Здоровье женщины и ребенка». Киев, 2006. С. 18—19.
2. Царегородцев А.Д., Сухоруков В.С. Актуальные проблемы и перспективы развития диагностических технологий в педиатрии // Рос. вестн. перинатол. и педиат. 2006. № 1. С. 3—9.
3. Сухоруков В.С. Энергодефицитный диатез у детей. М.: Медпрактика-М, 2009. 28 с.
4. Luft R., Ikkos D., Palmieri G. et al. A case of severe hypermetabolism of non-thyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical, and morphological study // J. Clin. Invest. 1962. Vol. 41. P. 1776—1804.
5. Вельтищев Ю.Е. Наследственное предрасположение к болезням, диатезы и пограничные состояния у детей // Педиатрия. 1984. № 12. С. 3—9.
6. Открытые дискуссии по актуальным проблемам педиатрии. Диатезы и предрасположенность к различным заболеваниям. Из материалов V Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» // Рос. вестн. перинатол. и педиат. 2007. № 4. С. 90—100.
7. Неудахин Е.В., Чемоданов В.В. К дискуссии о конституции человека, конституциональных типах и диатезах // Педиатрия. 2005. № 5. С. 60—67.
8. Кобринский Б.А. Континуум переходных состояний организма и мониторинг динамики здоровья детей. М.: Детстомиздат, 2000. 152 с.
9. Чугунова О.Л., Сухоруков В.С., Казанцева И.А. и др. Метаболическая коррекция нарушений клеточного энергообмена у детей с задержкой внутриутробного развития в neonatalном периоде // Рос. вестн. перинатол. и педиат. 2008. № 2. С. 13—18.
10. Сухоруков В.С., Виноградова Т.В., Клейменова Н.В. и др. Роль митохондриальной цитопатии в нарушении функций иммунокомпетентных клеток при хронических заболеваниях у детей. Пособие для врачей. МЗ РФ, МНИИПиДХ, 2004. 21 с.
11. Семячкина А.Н., Сухоруков В.С., Семячкина С.В. и др. Нарушения процессов клеточной биоэнергетики и методы их терапевтической коррекции у детей с моногенными заболеваниями соединительной ткани. IX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», Москва, 8—12 апреля 2002 г. М.: Изд. ООФ «Здоровье человека», 2002. С. 403.
12. Семячкина А.Н., Николаева Е.А., Новиков П.В. и др. Нарушения процессов клеточной биоэнергетики у детей с моногенными заболеваниями соединительной ткани (синдромы Марфана и Элерса—Данлоса) и методы их терапевтической коррекции // Мед. генетика. 2002. № 4. С. 186—190.
13. Николаева Е.А., Сухоруков В.С., Семячкина А.Н. и др. Эффективность медикаментозной коррекции недостаточности карнитина у детей с генетически детерминированными заболеваниями соединительной ткани // Вестн. педиат. фармакол. нутрициол. 2005. № 3. С. 16—20.
14. Сухоруков В.С., Нарциссов Р.П., Петричук С.В. и др. Сравнительная диагностическая ценность анализа скелетной мышцы и лимфоцитов при митохондриальных болезнях // Архив патологии. 2000. № 2. С. 19—21.
15. Нарушение клеточного энергообмена у детей. Под ред. В.С. Сухорукова, Е.А. Николаевой. М.: Ates, 2004. 79 с.
16. Sengers R.C., Stadhouders A.M., Trijbels J.M. Mitochondrial myopathies. Clinical, morphological and biochemical aspects // Eur. J. Pediatr. 1984. Vol. 141. P. 192—207.
17. Stadhouders A.M., Sengers R.C.A. Morphological observations in skeletal muscle from patients with a mitochondrial myopathy // J. Inher. Metab. Dis. 1987. Vol. 10. Suppl. 1. P. 62—80.
18. DiMauro S., Moraes C. Mitochondrial encephalomyopathies // Arch. Neurol. 1993. Vol. 50. P. 1197—1208.
19. Wiesner R.J., Hornung T.V., Garman J.D. et al. Stimulation of Mitochondrial Gene Expression and Proliferation of Mitochondria Following Impairment of Cellular Energy Transfer by Inhibition of the Phosphocreatine Circuit in Rat Hearts // J. Bioenerg. Biomembr. 1999. Vol. 31. P. 559—567.
20. Essig D.A. Contractile activity-induced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle // Exerc. Sport. Sci. Rev. 1996. Vol. 24. P. 289—319.
21. Lloreta J., Orozco M., Gea J. et al. Selective diaphragmatic mitochondrial abnormalities in a patient with marked air flow obstruction // Ultrastruct. Pathol. 1996. Vol. 20. P. 67—71.
22. Sukhorukov V.S. Mitochondrial Proliferation as Adaptation Mechanism in Various Diseases. In: Adaptation Biology and Medicine: Health Potentials. Eds. L. Lukyanova, N. Takeda, P.K. Singal. Narosa Publishers, New Delhi, India, 2008. Vol. 5. P. 295—305.
23. Sukhorukov V.S. Quantitative Alterations in Mitochondria: Adaptation Contra Violation In: Adaptation Biology and Medicine. Eds: P. Wang, C.-H. Kuo, N. Takeda, P.K. Singal. Narosa Publishing House Pvt. Ltd., New Delhi, India, 2011. Vol. 6. P. 77—89.
24. Levak-Frank S., Radner H., Walsh A. et al. Muscle-specific Overexpression of Lipoprotein Lipase Causes a Severe Myopathy Characterized by Proliferation of Mitochondria and Peroxisomes in Transgenic Mice // J. Clin. Invest. 1995. Vol. 96. P. 976—986.
25. Xia Y., Buja L.M., Scarpulla R.C., McMillin J.B. Electrical stimulation of neonatal cardiomyocytes results in the sequential activation of nuclear genes governing mitochondrial proliferation and differentiation // Proc. Natl. Acad. Sci USA. 1997. Vol. 94, № 21. P. 11399—11404.
26. Hales K.G., Fuller M.T. Developmentally regulated mitochondrial fusion mediated by a conserved, novel, predicted GTPase // Cell. 1997. Vol. 90. P. 121—129.
27. Mozdy A.D., Shaw J.M. A fuzzy mitochondrial fusion apparatus comes into focus // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2003. № 4. P. 468—478.
28. Tondera D., Santel A., Schwarzer R. et al. Knockdown of MTP18, a novel phosphatidylinositol 3-kinase-dependent protein, affects mitochondrial morphology and induces apoptosis // J. Biol. Chem. 2004. Vol. 279. P. 31544—31555.
29. Martinez-Diez M., Santamaria G., Ortega A.D., Cuezva J.M. Biogenesis and Dynamics of Mitochondria during the Cell Cycle: Significance of 39UTRs // PLoS ONE. 2006. № 1. e107.
30. Karbowski M., Neutzner A., Youle R.J. The mitochondrial E3 ubiquitin ligase MARCH5 is required for Drp1 dependent mitochondrial division // J. Cell Biol. 2007. Vol. 178. P. 71—84.
31. Gandre-Babbe S., van der Blik A.M. The novel tail-anchored membrane protein Mff controls mitochondrial and peroxisomal fission in mammalian cells // Mol. Biol. Cell. 2008. Vol. 19. P. 2402—2412.
32. Tondera <http://jcs.biologists.org/cgi/content/full/118/14/3049> FN1 D., Czauderna F., Paulick K. et al. The mitochondrial protein MTP18 contributes to mitochondrial fission in mammalian cells // J. Cell Science. 2005. Vol. 118. P. 3049—3059.
33. Sukhorukov V.S., Kharlamov D.A., Vlodavets D.V. Mitochondrial proliferation as adaptation mechanism: new proofs // Adaptive Medicine. 2009. Vol. 1. P. 78.

Поступила 12.01.11