

19. Islamoglu F. Predictors of outcome after coronary artery bypass grafting in patients older than 75 years of age / F. Islamoglu, H. Reyhanoglu, O. Berber [et al.] // Med. Sci. Monit. - 2003. - №9(8). - CR369-CR376.
20. Luomanmaki K. efficacy and tolrrability of isradipine and metoprolol in treatment of hypertention” the Finnish Isradipin Study in Hypertention (FISH) / K. Luomanmaki, J. Inkovaara, M. Hartikainen // J. Cardiovasc Pharmacol. - 1992. - №20. - P. 296-303.
21. Poulsen S.H. Clinical outcome of patients with suspected pulmonary embolism. A follow-up study of 588 consecutive patients / S.H. Poulsen, I. Noer, J.E. Moller [et al.] // J. Intern. Med. - 2001. - 250(2). - P.137-143.
22. Pedersen T.R. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial / T.R. Pedersen, O. Faergeman, J.J. Kastelein [et al.] // JAMA. - 2005. - Vol. 294. - P. 2437-2445.
23. Schalekamp M. Influence of ACE inhibition on pulmonary haemodynamics and function in patients in whom β -blockers are contraindicated / M. Schalekamp, G. Dietze, L. Bertoli [et al.] // Postgrad Med J. - 1986. - №62. - P. 47-51.
24. Sin D.D. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / D.D. Sin, P. Lacy, E. York [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2004. - Vol. 170. - P. 760-765.
25. Sidney S. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program / S. Sidney, M. Sorel, C.P. Jr Quesenberry [et al.] // Chest. - 2005. - 128(4). - P. 2068-2075.
26. Truelsen T. Lung function and risk of fatal and non-fatal stroke. The Copenhagen City Heart Study / T. Truelsen, E. Prescott, P. Lange [et al.] // Int. J. Epidemiol. - 2001. - №30(1). - P. 145-151.
27. Waagstein F. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy / F. Waagstein, MR. Bristow, K. Swedberg // Lancet. - 1993. - №342. - P. 1441-1446.

Реферати

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ З СУПУТНЬОЮ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Вахненко А.В.

В оглядовій статті узагальнено дані зарубіжної та вітчизняної літератури та результатів різних досліджень у розгляді питання про можливість фармакотерапії та узагальненню наявної інформації о лікуванні хворих з ХОЗЛ та супутньої ХСН. До теперішнього часу опубліковано велику кількість досліджень, що демонструють існування прямого асоціативного зв'язку між ХОЗЛ та кардіоваскулярними клінічними результатами захворювання. При виборі тактики лікування хворих з ХОЗЛ та супутньої ХСН необхідно пам'ятати про сумарний ризик призначуванних груп препаратів. Деякі препарати традиційно показані при ХСН (інгібітори АПФ, β -блокатори, статини), негативно впливають на перебіг ХОЗЛ, а глюкокортикостероїди, без яких важко уявити лікування ХОЗЛ, можуть надавати несприятливу дію на серцево-судинну систему. Труднощі медикаментозної терапії полягають у взаємовиключаючих підходах до лікування хронічної обструктивної хвороби легенів і супутньої кардіоваскулярної патології. Дані останніх кількох років, доповнили і розширили уявлення про лікування поєднаної респіраторної і серцево-судинної патології. Виявлено нові механізми дії у вже відомих лікарських препаратів, переглянуте співвідношення «користь-ризик» при їх призначенні у даної групи пацієнтів. Але, незважаючи на це ведення таких хворих, як і раніше залишається важким завданням для лікуючих лікарів і вимагає обдуманих і зважених призначень. Метою лікування залишається контроль над перебігом, профілактика прогресування захворювання, зниження смертності, підвищення толерантності до фізичних навантажень, поліпшення якості життя пацієнта.

Ключові слова: хронічна обструктивна хвороба легень, хронічна серцева недостатність.

Стаття надійшла 27.04.2013 р.

MODERN APPROACHES TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH CONCOMITANT CHRONIC HEART FAILURE

Vakhnenko A.V.

The foreign and domestic literature and the results of different studies are summarized in the review article, to consider the possibility of pharmacotherapy and synthesis of existing information about the treatment of patients with COPD and concomitant cardiac insufficiency. There are a lot of different studies which are already published demonstrating the existence of a direct association between COPD and cardiovascular clinical outcomes. The treatment strategy in patients with COPD and concomitant cardiac insufficiency should be aware of the risk of the total prescribed drug groups. Some drugs are traditionally prescribed in patients with CCI (ACE inhibitors, β -blockers, statins) have a negative effect on the course of COPD, and glukocorticosteroids, without which it is difficult to cure COPD, may have adverse effects on the cardiovascular system. The difficulties of drug therapy are in mutually exclusive approaches to the treatment of COPD and concomitant cardiovascular disease. The concept of co-treatment of respiratory and cardiovascular disease supplemented and extended these last few years. The discovery of new mechanisms of action have already known drugs, revised ratio of "risk-benefit" in their nomination in this group of patients. But despite that management of these patients remains a challenge for physicians and requires a well-considered assignments. The goal of treatment is control over the prevention of disease progression, mortality reduction, increased exercise tolerance, improving the quality of life of the patient.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, chronic cardiac insufficiency.

УДК 616.5-053.9+611.92

Г.А. Єрошенки, В.І. Шенітько, Н.В. Борута
ВДНЗ України "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

ПОНЯТТЯ ПРО МІТОХОНДРІАЛЬНІ ХВОРОБИ. МІТОХОНДРІАЛЬНІ РЕГУЛЯТОРИ АПОПТОЗУ ТА ВИЖИВАННЯ КЛІТИН

Вивчення особливостей перебігу мітохондріальних хвороб та знання основних клінічних симптомів, що характерні для різних синдромів цієї патології, є досить актуальним на сьогоднішній день, оскільки вони займають 1,6% серед здорового населення, а серед хворих, із множинним одночасним ураженням нервової, скелетної, респіраторної, серцево-судинної систем порушення енергетичного обміну зустрічається у 45%.

В огляді літератури доведено, що визначення порушень регуляції мітохондріального етапу апоптозу є підтвердженням значущості програмованих механізмів клітинної смерті у формуванні осередкового пошкодження тканин. Його роль незамінна в індивідуальному розвитку і підтримці тканинного гомеостазу у багатоклітинних організмів.

Ключові слова: мітохондріальні хвороби, апоптоз, регулятори, клітини.

Існує безліч нозологічних одиниць спадкових хвороб, які повністю ще не ідентифіковані. Вони маскуються під відомі хвороби, їх лікують, як відомі хвороби, але ефект не досягається. Такими захворюваннями, донедавна, були мітохондріальні хвороби [20]. У 1981 році в лабораторії Медичного дослідницького центру у

Кембриджі науковою групою Сенгера Ф., була розшифрована нуклеотидна структура ДНК мітохондрій (мтДНК) людини, пізніше названою хромосомою 25 або М-хромосомою [17]. Вивчення особливостей перебігу мітохондріальних хвороб та знання основних клінічних симптомів, що характерні для різних синдромів цієї патології, є досить актуальним на сьогоднішній день, оскільки вони займають 1,6% серед здорового населення, а серед хворих, із множинним одночасним ураженням нервової, скелетної, респіраторної, серцево-судинної систем порушення енергетичного обміну, зустрічається у 45% [18].

Мітохондрії - це унікальні енергетичні фабрики клітин, які забезпечують майже 90% всієї енергії для потреби організму у вигляді молекул АТФ. Мітохондрії мають дві мембрани: зовнішню та внутрішню, остання утворює крипти, де містяться 5 мультиферментних комплексів дихального ланцюга. Головною особливістю, що відрізняє мітохондрію від інших органел, є наявність власної ДНК, РНК і рибосом [15]. В матриксі протікають більшість біохімічних процесів окислювального фосфорилування і оновлення в дихальному ланцюзі. Будь-яке порушення в генах дихального ланцюга супроводжується розвитком спадкової патології, а саме мітохондріальних хвороб [16]. ДНК мітохондрій являє собою дволанцюгову кільцеву молекулу розміром 16599 пар нуклеотидів, ДНК мітохондрії людини має 37 генів, що кодують дві рРНК (12S і 16S р-РНК), 22 т-РНК, і 13 поліпептидів [2]. Усі 13 поліпептидних ланцюгів, кодованих мтДНК, беруть участь у ферментативному комплексі окисного фосфорилування. Кожна людська клітина містить сотні мітохондрій і тисячі мтДНК. Мітохондрії, випадковим чином, розподіляються при клітинному розподілі між дочірніми клітинами, тому, кількість копій мтДНК на клітину дуже варіює в різних тканинах. Максимальна кількість копій присутня в зрілій яйцеклітині – порядку 100 000 [6]. Якщо мутація виникає в одній із молекул ДНК мітохондрій, то утворюється внутрішньоклітинна суміш мутантних і нормальних молекул. Таке явище називається гетероплазмією [8]. Явище клітинного розподілу мутантних і нормальних мітохондрій називається реплікаційною сегрегацією [32]. Обидва типи мтДНК в процесі поділу клітини розподіляються випадково між дочірніми клітинами, тому в наступних поколіннях, частина клітин можуть мати тільки нормальні мтДНК, друга частина – тільки мутантні, а третя частина - і ті і інші типи мтДНК [7]. Характерне материнське спадкування. Материнський тип успадкування на відміну від менделівського типу полягає в тому, що під час запліднення при проникненні в яйцеклітину сперматозоїд втрачає хвіст з мітохондріями і мтДНК. Тому в яйцеклітині попадає лише ядерна ДНК спермію. Подібний механізм зумовлює те, що патогенні мутації мтДНК і викликані ними клінічні фенотипи передаються дітям лише від матері. Випадків батьківської передачі мітохондріальних захворювань не задокументовано [4].

Мітохондріальні захворювання в дитячій неврології носить інший характер. Це пов'язано насамперед з вродженими вадами різних обмінів і рідше - з певними соматичними захворюваннями, що призводять до метаболічного інсульту у дітей: дефіцит сульфатоксидази, ацидурія (пов'язана з пропіоновою, метилмалоною і ізовалеріановою кислотами), гомоцістурія, хвороба Фабрі, ксантоматоз (хвороба Хенді - Шюллер - Крістчена), ранній сімейний атеросклероз, недостатність вітамінів В, С, біотину, нікотинової кислоти, CADASIL-синдром [11].

Аналіз мітохондріальної ДНК використовується, також для встановлення спорідненості людей по материнській лінії [19].

Найбільш часті органопатії при мітохондріальних хворобах у результаті дефектів дихального ланцюга: ЦНС: ураження мозку, пре-, перинатальна енцефалопатія у вигляді дегенеративних процесів у мозку (гліоз, гіпотрофія, судомний синдром (резистентний до терапії), поліневропатія, патологічні рефлекси, зниження чутливості, летаргія, кома, затримка психомоторного розвитку, атаксія, дистонія, зменшення розмірів турецького сидла. Очі: птоз, амбліопія, офтальмоплегія, пігментний ретиніт, атрофія зорових нервів, ністагм, катаракта. Серце: кардіоміопатія (гіпертрофічна), аритмії, порушення провідної системи серця [37]. Печінка: прогресуюча печінкова недостатність (особливо у немовлят), помірна гепатомегалія, неоднорідність паренхіми печінки. Селезінка: спленомегалія, неоднорідність паренхіми. Нирки: тубулопатія (синдром Фанконі), нефрит, ниркова недостатність, пієлоектазія. Шлунково-кишковий тракт (ШКТ): рецидивне блювання, діарея, атрофія ворсин, порушення екзокринної панкреатичної функції. Ендокринна система: низький зріст, цукровий діабет. Кістковий мозок: панцитопенія, макроцитарна анемія. Шкіра: раннє старіння, недостатній розвиток підшкірно-жирової клітковини. Скелет: аномалії розвитку. Крім того, у хворих відмічаються прогресуючий перебіг захворювання, лактат-ацидоз та специфічний фенотип (низький зріст, тонке волосся, голубі склери, високе піднебіння) [9].

Генетична класифікація мітохондріальних хвороб базується на розподілі по групах за умовами успадкування [2].

Класифікація мітохондріальних захворювань: 1. Місенс-мутантні: Нейроофтальмопатія Лебера; Пігментний ретиніт; 2. Мутації у генах тРНК: синдром MERF; синдром MELAS; 3. Делеції або дуплікації мтДНК: зовнішня офтальмопатія; синдром Кернса-Сейра; синдром Пірсона; асиметричний птоз; двобічний птоз з офтальмопарезом та міотонією м'язів нижніх кінцівок; дилатаційна кардіоміопатія; NARP-синдром; 4. Мутації, що знижують число копій мтДНК: летальна інфантильна дихальна недостатність; синдром молочно-кислого ацидозу; 5. Мутації в ядерній ДНК: фумарова ацидемія; глутарова ацидемія; дефіцит ацил-Ко-А-дегідрогенази жирних кислот з довгим вуглеводним ланцюгом; дефіцит ацил-Ко-А-дегідрогенази жирних кислот з середнім вуглеводним ланцюгом; дефіцит ацил-Ко-А-дегідрогенази жирних кислот з коротким вуглеводним ланцюгом; підгостра некротизуюча енцефаломіопатія Лея; прогресуюча склерозуюча полідистрофія Альперса; трихополідистрофія Менкеса [13].

Центральна нервова система (ЦНС) має високий ризик оксидантного ураження мхДНК. Це зумовлено значною потребою нейронів у кисні, і високим рівнем утворення вільних радикалів [24].

Захворювання основою яких є порушення функції окислювального фосфорилювання: Хвороба Альцгеймера (AD); Хвороба Лебера(LHON),хвороба Лебера і дистонія (LDYT); Хвороба Паркінсона (PD); Дитяча кардіоміопатія “плюс” (FICP); Гастроінтестинальний рефлюкс (GER); Інсуліннезалежний цукровий діабет (NIDDM); Летальна дитяча мітохондріальна міопатія (LIMM); Мітохондріальна міопатія (MM); Синдром деменції і хореї (DEMCHOR); Синдром раптової дитячої смерті (SIDS) та інші [14].

До методів дослідження мітохондріальних захворювань належать клініко-генеалогічний аналіз, генетичний аналіз, морфологічний аналіз (біопсія), біохімічний метод дослідження (лактат, піруват, КФК, ЛФ, аланін), додаткові методи дослідження (огляд очного дна, УЗД внутрішніх органів, ЕЕГ, РЕГ, ехо-ЕГ, КТ, МРТ) [31].

Місенс-мутантні мітохондропатії Синдром ЛЕБЕРА, “трім серед ясного неба”, зміни амінокислотного складу поліпептидів I-го комплексу дихального ланцюга.

Синдром Лебера-спадкова атрофія зорових нервів, нейрофтальмопатія. Синдром описаний в 1971 році, Теодором Лебером. Встановлено 10 точкових мутацій Мітохондріальної ДНК (мтДНК), які ведуть до зміни амінокислотного складу поліпептидів комплексу 1 дихального ланцюга. Захворювання проявляється частіше в 11-30 років. Зниження гостроти зору швидко прогресує, але повна сліпота буває рідко. Спочатку, відмічається зниження гостроти зору одного ока, а через 7-8 тижнів – і другого. Критеріями діагнозу є: материнський тип успадкування, початок захворювання частіше в 11-30 років, гостре чи підгостре зниження гостроти зору на одне чи обидва ока, при обстеженні відмічена мікроангіопатія сітківки, набряк диска зорового нерва, прогресуючий перебіг захворювання з можливою ремісією, чи навіть відновленням гостроти зору. При проведенні диференційного діагнозу з іншими порушеннями зору, відомо, що у хворих з синдромом Лебера немає болю, особливо, при русі очей. Лікування - не розроблене [17].

Мутації у генах тРНК. Синдром MERRF (“рвані” червоні волокна, міоклонус епілепсія) – захворювання, яке вперше описане в 1980 році. Синдром обумовлений точковими мутаціями, успадковується із внутрішньосімейним поліморфізмом (в результаті різного співвідношення між мутантними і нормальними мтДНК). Критерії діагнозу: материнський тип успадкування; початок захворювання в 3-65 років; патологія ЦНС проявляється міоклонусом, атаксією, деменцією з глузотою, атрофією зорових нервів, порушенням глибокої чутливості, відмічається лактат-ацидоз; у лікворі помірне підвищення білка, наявна недостатність 1, 3, 4 комплексів дихального ланцюга, на ЕЕГ – генералізовані комплекси “спайк - хвиля”, на електроміограмі (ЕМГ) – первинно-м’язовий тип ураження; на комп’ютерній томограмі (КТ) – атрофія мозку, лейкоенцефалопатія, кальцифікація базальних гангліїв, у біоптатах м’язів – “рвані” червоні волокна, прогресуючий перебіг захворювання. Лікування- симптоматичне (корекція порушень обміну, зменшення лактат-ацидозу). Встановлена ефективність рибофлавіну, нікотинамиду, цитохрому С та коензиму Q10, L-карнітину, вітаміну С, призначається протисудомна терапія [21].

Синдром MELAS (мітохондріальна енцефалопатія, лактат-ацидоз, інсультподібні епізоди) – виділений у самостійну форму в 1984 році [34]. В основі патогенезу - точкової мутації мтДНК. Клініка захворювання маніфестує, коли мутантна мтДНК сягає 56-95%. Перші прояви захворювання виникають у 6-10 років. Початковими симптомами часто є судоми, які резистентні до терапії, рецидивуючий головний біль, блювання та анорексія. З часом у хворих розвивається деменція. Хворі низькорослі, у них наявні атрофія зорових нервів, лихоманка, мозочковий синдром, порушення серцевої провідності (АВ- блокада), цукровий діабет, гіпаратиреоз [22]. У хворих відмічено ураження 1, 2, 3, 4 комплексів дихального ланцюга. При проявах захворювання у ранньому віці – перебіг більш злоякісний. Важливими симптомами патології, є неможливість фізичних навантажень (погіршення самопочуття, поява м’язової слабості, міальгії). Критерії діагнозу: материнський тип успадкування, вік маніфестації до 40 років, мігреноподібні головні болі з нудотою і блюванням, інсультподібні епізоди, судоми, в крові – лактат-ацидоз, в сечі – органічна ацидурія, КТ – кальцифікація базальних гангліїв, “рвані” червоні волокна в біоптатах м’язів, прогресуючий перебіг захворювання. Лікування симптоматичне (корекція порушень, використовується коензим Q10, рибофлавін (100 мг/добу), нікотинамід, діхлорацетат натрію, вітаміни К1, К3, С, янтарна кислота, вітамін Е, ідебенон, цитомак) [29].

Синдром Кернса-Сейра-пігментний ретиніт, прогресуюча зовнішня офтальмоплегія, повна блокада серця, був описаний в 1958 році, але делеція мтДНК була виявлена за допомогою молекулярно-генетичних досліджень, лише в 1989 році. Як і всі мітохондріальні хвороби, має не менделюючий характер успадкування, та високу частоту спорадичних випадків. Захворювання не залежить від статі. Для клініки характерна тріада ознак: початок захворювання у віці до 20 років, прогресуюча зовнішня офтальмоплегія, пігментний ретиніт та АВ-блокада серця. Критерії діагнозу: початок захворювання частіше у віці 4-18 років, тремор, зниження інтелекту, прогресуюча зовнішня офтальмоплегія, пігментний ретиніт, іноді диплопія, АВ- блокада серця, білок у лікворі більше 1г/л, ЕЕГ – неспецифічні зміни, КТ – атрофія кори, лейкоенцефалопатія, кальцифікати базальних гангліїв, у крові підвищення аланіну, зниження загального карнітину, фолієвої кислоти, лактату, пірувату, “рвані” червоні волокна в біоптаті м’язової тканини. Лікування: гіповуглеводна дієта, убіхінон, тіамін, фолієва кислота, вітамін С, рибофлавін, вітамін Е. У випадку АВ-блокади – підключення штучного водія ритму. Обережно підходити до призначення наркозу [17].

Синдром Пірсона - рефракторна сидеробластна анемія з вакуолізацією клітин кісткового мозку та екзокринною дисфункцією підшлункової залози, описаний у 1979 році. Синдром зумовлений делецією мтДНК. Можлива фенотипічна трансформація синдрому Пірсона в синдром Кернса-Сейра. Критерії діагнозу синдрому:

початок захворювання з народження, в перші місяці життя - порушення функції підшлункової залози; гіпопластична анемія, інколи енцефаломіопатія, атаксія, деменція, прогресуюча зовнішня офтальмоплегія. Лікування захворювання складається із корекції тяжких порушень функції кісткового мозку, регулярних гемотрансфузій (1 раз в 6 тижнів), використання вітаміну С та АТФ [17].

Синдроми множинних делецій мтДНК – вперше були виявлені у хворих з аутосомно-домінантною прогресуючою зовнішньою офтальмоплегією зі слабкістю м'язів кінцівок, білатеральними катарактами, передчасною смертю. Множинні делеції мтДНК успадковуються за менделевським типом, разом з тим, вони виявлені й у родинах без доказів аутосомно-домінантного успадкування. Уперше синдроми проявляються у віці 30-40 років, але можливий розвиток патології і у дітей. Серед основних симптомів виділяють прогресуючий птоз, зовнішня офтальмоплегія, офтальмопарез, наявна м'язова слабкість, стомлюваність, гіпотрофія, міоглобінурія. При пізньому дебюті захворювання, хворі помирають в 40-50 років від дихальних розладів.

Критерії діагнозу: блефароптоз, зовнішня офтальмоплегія, м'язова слабкість, глухота, атрофія зорових нервів, у крові відмічається підвищення лактату, порушення співвідношення лактат/піруват, у біоптатах м'язів – “рвані” червоні волокна, ЕМГ – невротичний тип ураження, зниження активності ферментів дихального ланцюга в біоптатах м'язової тканини. Лікування - симптоматичне [17].

Делеція мітохондріальної ДНК описана в 1991 році, синдром успадковується аутосомно-рецесивно. В основі патології лежить дефект ядерної ДНК, який контролює реплікацію мтДНК. Крім спадкових форм, описана набута форма, яка виникає при лікуванні зидовудином ВІЛ-інфекції. Вирізняють 3 форми: 1- фетальна інфантильна гепатопатія, 2- вроджена міопатія, 3-інфантильна міопатія. Критерії діагностики: 1 форма: для якої характерними є: печінкова недостатність, м'язова гіпотонія, смерть на першому році життя; 2 форма, яка характеризується м'язовою гіпотонією, кардіоміопатією, судомами, синдром де Тоні-Дебре-Фанконі, при цьому спостерігається в крові - лактат-ацидоз, зниження всіх ферментів дихального ланцюга. У біоптаті м'язів виявляються “червоні рвані волокна”. Смерть настає на першому році життя; 3 форма - характерна тим, що починається захворювання в перші два роки життя, як і при 2-й формі наявна м'язова гіпотонія та в біоптаті м'язів – “червоні рвані волокна”, крім того, спостерігається атрофія проксимальних відділів кінцівок, втрата сухожильних рефлексів, наявні дихальні розлади. Помирають хворі на третьому році життя. Лікування - симптоматичне, корекція енергетичної недостатності та лактат-ацидозу [21].

NARP – синдром (нейропатія, атаксія, пігментний ретиніт). Вперше описаний в 1990 році. Захворювання обумовлено точковою мутацією мтДНК. Аномальна мтДНК призводить до порушення активності АТФази, з'являється дефект окислюваного фосфорилування та зниженню накопичення АТФ клітиною. Тип успадкування – материнський. Причиною виникнення синдрому є точкова мутація мтДНК в позиції 8993 мтДНК. Можливе існування в одній родині синдрому NARP і синдрому Лея. Критерії діагнозу: варіабельний початок маніфестації, нейрогенна м'язова слабкість, нейропатія, атаксія, пігментний ретиніт, судоми, затримка психомоторного розвитку (деменція), спастичність, “рвані” червоні волокна при електронній мікроскопії. Лікування - не розроблено [17].

Мутації в ядерній ДНК. Глутарова ацидемія-хвороба зумовлена множинним дефіцитом мітохондріальних флавопротеїнових ацил-КоА-дегідрогеназ. Тип успадкування глутарової ацидемії - Х-зчеплений рецесивний і аутосомно-рецесивний. Форми: летальна, неонатальна з природженими аномаліями (Х-зчеплена рецесивна), неонатальна без уроджених аномалій (два типи), інфантильна, дитяча і пізня (легкі форми глутарової ацидемії - етилмалоново-адепінова ацидемія). Критерії діагнозу глутарової ацидемії: 1 форма: респіраторний дистрес-синдром, м'язова гіпотонія, блювання, епато脾еномегалія, незвичний запах сечі, анемія, лицеві дисморфії; 2 форма: рання маніфестація, важкий перебіг, рання смерть; 3 форма: початок на першому році життя, ЗПМР, синдром, подібний до синдрому Рейє; 4 форма: шлунково-кишкові розлади, гепатомегалія, жовтяниця, м'язова слабкість [21].

Фумарова ацидемія. Вперше захворювання описане в 1968 році, Локус-lq42. Критерії діагнозу: тип успадкування - аутосомно-рецесивний, маніфестація до 5-7 місяців, погана прибавка маси тіла, повторні блювати, підвищена збудливість, тоніко-клонічні судоми, дистонія, мікроцефалія, аутизм, ензімодіагностика - дефект фумарази, в сечі: висока концентрація фумарової кислоти, в крові - підвищення лактату, пірувату, співвідношення лактат/піруват. ЕЕГ: "пік-хвиля", КТ, атрофія кори мозку, розширення шлуночкової системи, агенезія мозолистого тіла, можливі кісти мозку, при електронній мікроскопії - "рвані" червоні волокна. Лікування не розроблене, рекомендовано часте годування хворих. Можливе використання цитомаку, карнітину, убіхінону, вітаміни В1, В2, В6, А, С, Е. Прогноз - несприятливий - смерть від інфекційних захворювань [21].

Дефіцит комплексу 1(NADH:CoQ-редуктаза) – описаний у 1974 році. Успадкування – аутосомно-домінантне, можливо рецесивне Х-зчеплене. Виділяють 3 варіанти дефіциту: 1. Неонатальний, для якого характерні м'язова гіпотонія, затримка психомоторного розвитку, серцево-судинна недостатність. Смерть настає в перші місяці життя. 2. Ранній дитячий, який характеризується регресом нервово-психічного розвитку, прогресуючою енцефалопатією (зниження пам'яті, емоційна лабільність), судомами, які резистентні до терапії, атаксією, глухотою, пігментним ретинітом, можливе сполучення зі спастичним парезом та розумовою відсталістю. 3. Варіант асоційований із синдромом MELAS. Перебіг синдрому прогресуючий, прогноз несприятливий при неонатальному дебюті [25].

Дефіцит комплексу 2 (сукцинат:СоQ-редуктаза) – описаний у 1984 році. Успадкування – аутосомно-домінантне. Для синдрому характерними ознаками є енцефаломієлопатія, міоглобінурія, низький зріст, деменція, міоклонуси, дефіцит аконідази, сукцинілдегідрогенази. Перебіг захворювання прогресуючий [21].

Дефіцит комплексу 3 (СоQ-цитохром С оксидоредуктаза) – описаний у 1984 році. Успадкування можливе як менделівське, так і материнське. Виділяють 3 варіанти дебюту захворювання: неонатальний (генералізована м'язова гіпотонія, лактат-ацидоз); ранній дитячий (міопатія, атаксія, сенсорна поліневропатія, глухота, зниження гостроти зору, пігментний ретиніт, низькорослість, цукровий діабет, проксимальні тубулопатії); дорослий тип (міопатія, м'язова атрофія, енцефалопатія, кардіоміопатія). Перебіг синдрому - прогресуючий. Регресія ознак розвивалася через 3 роки від початку захворювання [25].

Дефіцит комплексу 4-го дихального ланцюга (цитохром С-оксидаза). Тип успадкування - аутосомно-рецесивний. Виділяють міопатичну та мультисистемну форми синдрому. Міопатична форма ділиться на фатальну та доброякісну. Основними симптомами є міопатія. Початок захворювання - на першому році життя. Мультисистемні варіанти мають перебіг, як енцефалопатії або асоціюються з іншими синдромами. Фатальний варіант проявляється в неонатальному періоді дихальними розладами, дифузною м'язовою гіпотонією, зниженням сухожильних рефлексів, уродженим лактат-ацидозом. У деяких хворих – наявна ниркова недостатність (синдром Фанконі) чи кардіоміопатія. Хворі помирають у віці до року. Доброякісна інфантильна мітохондріальна недостатність включає в себе трихополідистрофію та мітохондріальні енцефалопатії (хвороба Лея, хвороба Альперса) [27].

Підгостра некротизуюча енцефаломієлопатія Лея описана в 1951 році. Це хвороба першого-другого року життя (рідко до 7 років). Успадкування – аутосомно-рецесивне, Х-зчеплене рецесивне, мітохондріальне. Критеріями діагнозу є: дебют із другого тижня життя і до 7 років, атаксії, затримки психомоторного розвитку або регресія розвитку, спастичність або м'язова гіпотонія, атрофія зорових нервів, пігментний ретиніт, офтальмоплегія, ністагм, Рейс-подібний синдром: лактат-ацидоз, гостре виснаження після звичайних інфекцій, при обстеженні комп'ютерною томографією (КТ) – симетричне ураження базальних гангліїв, дегенерація середнього мозку, базальних гангліїв. Лікування: вітамінотерапія, L-карнітин, коензим Q₁₀ [21].

Для прогресуючої **склерозуючої поліодистрофії Альперса** (описана в 1931 році, аутосомно-рецесивний тип успадкування, характерними симптомами є: генералізовані або тоніко-клонічні судоми, затримка психомоторного розвитку (ЗПМР), порушення неврологічного статусу, летаргія, гепатомегалія, зниження зору та слуху. Для гострої неонатальної форми синдрому Альперса характерні: мікроцефалія, ЗПМР, деформація грудної клітки, зниження рухливості суглобів, неонатальні судоми, порушення ковтання. При КТ атрофія кори мозку, дегенерація сірої субстанції мозку. У крові: підвищені лактат, піруват, гіпербілірубінемія, гіпераманіємія, зниження альбуміну, протромбіну. Лікування - не розроблене. Можливе використання карнітину, тіаміну, убіхінону [25].

Трихополідистрофія Менкеса - описана в 1962 році, тип успадкування Х-зчеплений, рецесивний. У жінок ця хвороба зустрічається тільки з хромосомною аномалією. Захворювання обумовлене дефектом обміну та транспорту міді. Клініка класичної форми характеризується: захворювання починається з перших тижнів життя, діти не додають у вазі, ЗПМР, наявні гіпотрофія, гіпотермія, генералізовані судоми, міоклонуси, обличчя гіпомімічне з низьким переніссям (“обличчя херувіма”), незвичайне волосся та шкіра, атрофія зорових нервів, мікрокісти сітківки. Смерть настає від сепсису або субдуральних крововиливів. Для атипової форми трихополідистрофії Менкеса характерні: пізня маніфестація та легкий перебіг, на КТ – атрофія мозку, хворіють лише хлопці, в крові – низький рівень міді. Лікування: препарати міді, аскорбінова кислота, токоферолу ацетат, Д-пеніциламін [26].

Дефіцит комплексу 5 - захворювання описане в 1976 році, причиною є точкова мутація мтДНК. Критеріями діагнозу є: ЗПМР, пігментний ретиніт, судоми, атаксія, деменція, міопатія. Перебіг прогресуючий, прогноз несприятливий [33].

Дефіцит коензиму Q - синдром описаний у 1989 році. Тип успадкування не уточнений. Для синдрому характерними є: метаболічні кризи, міопатія, зниження зору, глухота, інсультоподібні епізоди, атаксія, синдром Фанконі, ендокринні порушення, лактат-ацидоз, зниження активності ферментів дихального ланцюга. Лікування: вітаміни С, К, рибофлавін, коензим С, сукцинат натрію [21].

Захворювання, які пов'язані з порушенням метаболізму молочної та піровиноградної кислот.
Дефіцит піруваткарбоксилази - синдром описаний у 1968 році. Тип успадкування аутосомно-рецесивний. Захворювання проявляється в неонатальному періоді. Для синдрому характерні: судоми, рефракторні до стандартної терапії, симптомокомплекс “в'ялої дитини”. У крові - підвищення рівня кетонів тіл, гіпераманіємія, гіперлізінемія, відмічено зниження активності піруваткарбоксилази в скелетних м'язах [33].

Дефіцит піруватдегідрогенази - синдром описаний у 1987 році, дефект на 3-й хромосомі, Х-хромосомі, успадкування аутосомно-рецесивне і Х-зчеплене, проявляється 3 формами: неонатальною, інфантильною та доброякісною. Для неонатальної, злоякісної форми синдрому, при якій смерть настає до 8 місяців від дихальної недостатності, характерними є: низька маса тіла, клініка алкогольного синдрому, короткі пальці, м'язова гіпотонія, стридор, судоми, які резистентні до терапії, в крові - ацидоз, підвищені лактат, піруват. На КТ – дисгенезія мозку. Виділяється інфантильна форма, при якій діти живуть до 3 років. Характерними симптомами синдрому є: блювання, гіпотрофія, міопатія, парези, судоми, які резистентні до лікування, ЗПМР, зниження гостроти зору, парези, ністагм, дихальні розлади, в крові - підвищені лактат, піруват. На КТ – атрофія мозку. Для

доброякісної форми синдрому характерні: атаксія, м'язова дистонія, міопатія, м'язова атрофія, ЗПМР, мікроцефалія, обмеження руху очних яблук. У крові - лактат-ацидоз, піруват [33].

Дефект дигідроліпоілтрансациетилази - описаний у 1990 році, успадкування – аутосомно-рецесивне, характеризується мікроцефалією, епікантом, атрофією зорових нервів, міопатією, яка змінюється тетрапарезом. У крові підвищені: лактат, піруват, аланін, амоній, відмічено зниження активності дигідроліпоілтрансациетилази. У сечі відмічена органічна ацидурія [26].

Дефіцит дигідроліпоілдегідрогенази-описаний у 1981 році, успадкування аутосомно-рецесивне, характеризується респіраторним стридором, зниженням гостроти зору, атрофією зорових нервів, м'язовою гіпотонією, ЗПМР. У крові підвищені: лактат, піруват, аланін, альфа-кетоглутарат. Наявний дефіцит в усіх органах дигідроліпоілдегідрогенази. При лікуванні використовуються тіамін, карнітин, дихлорацетат, дієта з високим вмістом жиру та обмеженням вуглеводнів [21].

Дефіцит сукцинатдегідрогенази - описаний у 1981 році, характеризується прогресуючим перебігом і проявляється енцефалопатією, гіпертрофічною кардіоміопатією [27].

Дефіцит альфа-кетоглутаратдегідрогенази - описаний у 1981 році, успадкування – аутосомно-рецесивне. Характеризується лактат-ацидозом, порушенням ковтання, розладом дихальних функцій, спастичним тетрапарезом, розумовою відсталістю, судомами. У крові - підвищені: лактат, піруват, альфа-кетоглутарат, метаблічний ацидоз. При КТ – кісти базальних гангліїв, таламусу. Прогноз несприятливий. Смерть на 1-му році життя [21].

Порушення окислення жирних кислот (ЖК). Генетичні дефекти окислення жирних кислот проявляється у ранньому дитинстві, часто гіпокетонемічної коми, довгому голодуванню, операції, інфекції, проте деякі форми порушеного транспорту жирних кислот відрізняються пізнім початком і щодо доброякісним перебігом [28]. При гіперамоніємії можуть проявлятися симптоми печінкової недостатності. Дефекти окислення викликають міопатію, біль, гострий міоліз при фізичному навантаженні, кардіоміопатії. Усі дефекти окислення жирних кислот успадковуються за аутосомно-рецесивним типом. При лабораторному обстеженні виявляється: гіпоглікемія, підвищення печінкових ферментів, лактату, креатинкінази, міоглобіну. У плазмі крові відмічається зниження загального вмісту карнітину. Для встановлення діагнозу використовується тест Гатріо (визначенню специфічних метаболітів). У сечі з'являються дикарбоксильні кислоти. Проводяться ензимологічні дослідження (фібробласти, лімфоцити). При лікуванні використовується введення глюкози, інсуліну. Не можна вводити ліпіди. Виключити голодування більше ніж 8-12 годин. При гострих станах – заміне переливання крові, гемодіаліз [12].

Первинна недостатність карнітину - описана в 1990 році, успадкування аутосомно-рецесивне, виникає внаслідок недостатньої ниркової реабсорбції карнітину. Для захворювання характерні: кардіоміопатія, м'язова гіпотонія, в'ялість, летаргія, епізоди гіпоглікемії, печінкова недостатність. У плазмі крові зниження карнітину (5-15% від норми), в сечі – підвищений вільний карнітин, органічні кислоти. Лікування: карнітином під контролем його рівня в сироватці крові, дієта з обмеженням жиру [27].

Недостатність карнітинпальмітоїлтрансфери 1 синдром описаний у 1970 році, тип успадкування аутосомно-рецесивний, проявляється в ранньому віці розвитком некетонемічної гіпоглікемічної коми, гепатомегалією, ацидозом. У плазмі вдвічі знижений загальний вміст карнітину, ацилкарнітинів менше 20%. У сечі наявні органічні кислоти, відсутність дикарбоксилів. У фібробластах та клітинах печінки зниження ферменту карнітинпальмітоїл-трансфери 1 [12].

Недостатність карнітин-трансферази - описана в 1992 році, успадковується за аутосомно-рецесивним типом, має прогресуючий, несприятливий прогноз. Проявляється судомами, апное, брадикардією, гепатомегалією, міопатією, комою, кардіоміопатією. У крові втричі зниження карнітину, ацилкарнітинів 80%. Відмічається зниження активності ферменту карнітин-трансферази. Смерть настає в перші місяці життя [31].

Недостатність карнітинпальмітоїлтрансфери 2-описана в 1979 році, успадкування – аутосомно-рецесивне, хворіють переважно хлопчики. Для захворювання характерні симптоми: кардіоміопатії, ураження печінки, при помірній формі (вік більше 15 років) – м'язова гіпотонія, міоглобінурія, гострий некроз м'язів (наприклад після лихоманки). У плазмі – зниження карнітину, ацилкарнітинів (40-80%). У сечі – органічні кислоти, відсутність дикарбоксилів. Відмічено зниження активності в скелетних м'язах карнітинпальмітоїлтрансфери 2 [12].

Дефіцит ацил-Со-А-дегідрогенази жирних кислот з довгим вуглеводним ланцюгом (VLCAD). Описаний у 1985 році, тип успадкування – аутономно-рецесивний. Мутантний ген локалізований на довгому плечі 2 хромосоми. Прояви синдрому: блювання, нудота, м'язова гіпотонія, судоми, кома, респіраторний дистрес-синдром, кардіоміопатія, міальгії, гепатомегалія, мікроцефалія, ЗПМР. Відмічається органічна ацидурія. У плазмі – жирні кислоти. Наявна міоглобінурія. Лікування: обмеження жирних кислот, призначення L-карнітину [25].

Дефіцит 3-гідроксилацил-Со-А-дегідрогенази жирних кислот з довгим вуглеводним ланцюгом, описаний у 1989 році, тип успадкування- аутосомно-рецесивний. Виділяють тяжку та легку форми. Маніфестація тяжкої форми синдрому на 3-7-му місяці життя. Характерні гострий початок, блювання, діарея, Рейє-подібний синдром, респіраторний дистрес-синдром, м'язова слабкість, гіпотонія, порушення свідомості, судоми, ЗПМР, поліневропатія, пігментний ретиніт, гіпертрофічна кардіоміопатія. Смерть настає від серцевої або ниркової недостатності. Для легкої форми характерні нудота, напади гіпоглікемії, лактат-ацидоз, ацидурія, у плазмі – підвищені жирні кислоти. Лікування: дієта, багата на тригліцериди, призначення L-карнітину, глюкози, преднізолону [31].

Дефіцит ацил-Со-А-дегідрогенази жирних кислот із середнім вуглеводним ланцюгом (MCAD) зустрічається із частотою 1:6000 (описаний у 1976 році. Тип успадкування синдрому аутосомно-рецесивний. Частіше захворювання проявляється гостро у віці від 3 місяців до 3 років. Характерними симптомами є: блювання, діарея, судоми, Рейє-подібний синдром, прогресуючий метаболічний криз (після 8-16-ї години голодування, при захворюваннях, операції) – проявляється сонливістю, летаргія, нудота. Відсутність первинного ураження м'язів. Характерні гіпоглікемія, ацидурия. Лікування: виключити голодування, призначення L-карнітину. Перший криз є фатальним для чверті хворих [12].

Дефіцит ацил-Со-А-дегідрогенази жирних кислот із коротким вуглеводним ланцюгом, описаний у 1984 році, аутосомно-рецесивний тип успадкування, проявляється генералізованою та м'язовою формами. Для генералізованої форми синдрому характерні: рання маніфестація, м'язова дистонія, судоми, блювання, ЗПМР, міотонія, висипи. Для м'язової форми характерні: міопатія, зниження імунітету, метаболічний ацидоз, відсутність гіпоглікемії. У сечі хворих підвищена етилмалонова кислота, бутирилгліцин, ацилкарнітини, жирні кислоти [23].

Загальні принципи лікування мітохондропатій. Розроблені підходи до терапії МТХ на підставі світового досвіду. Встановлено, якщо клінічний стан не поліпшується за різних терапевтичних підходів протягом року, то слід змінити терапевтичну тактику, можна залишити контроль за хворими, одним із перспективних напрямків подальшого розвитку методів лікування САК, може бути фармакологічне розділення дихального ланцюга, що призведе до зменшення проникності клітинної мембрани [37]. Потрібно уникати препарати, які пригнічують дихальний ланцюг, наприклад вальпроати, барбітурати, тетрацикліни, хлорамфенікол [3].

Таким чином, використання діагностичних критеріїв МТХ дозволяє своєчасно ідентифікувати цю патологію, та розробити адекватну тактику ведення хворого, знизити рівень інвалідизації та смертності [5].

Протягом останніх років кількість захворювань, при яких індукується апоптоз, невпинно зростає, і ця обставина посилює і без того сформовану думку про неймовірну складність процесу. Проте, залишаються сталими початкові етапи розвитку апоптозу, зокрема, порушення мітохондріального дихання та виникнення окисного стресу [1]. Процес апоптозу, є необхідним для фізіологічного регулювання кількості клітин організму, для знищення старих клітин, для формування лімфоцитів, що не є реактивними до своїх антигенів (аутоантигенів) [6].

На відміну від іншого виду клітинної смерті, некрозу, при апоптозі не відбувається руйнування цитоплазматичної клітинної мембрани і відповідно, вміст клітини не потрапляє в позаклітинне середовище. Причому, у багатьох дослідженнях встановлено факт участі цистеїнових протеаз мітохондрій у загибелі клітин, що може вказувати на дуже давнє походження і відносно консервативність механізмів апоптозу. Основними маркерами апоптозу у одноклітинних еукаріот, як і у більшості еукаріот взагалі, є фрагментація ДНК і подальший розпад клітини на окремі апоптотні тільця [36]. Мітохондріальний сигнальний шлях апоптозу реалізується в результаті виходу апоптогенних білків із міжмембранного простору мітохондрій в цитоплазму клітини. Вивільнення апоптогенних білків, ймовірно, може здійснюватися двома шляхами: за рахунок розриву мітохондріальної мембрани, або ж шляхом відкриття високопроникливих каналів на зовнішній мембрані мітохондрій. Розрив зовнішньої мембрани мітохондрій пояснюється збільшенням обсягу мітохондріального матриксу. Даний процес пов'язують з розкриттям пор мітохондріальної мембрани, що призводить до зниження мембранного потенціалу, та високоамплітудним набуханням мітохондрій внаслідок осмотичного дисбалансу [38]. Пори, діаметром 2,6-2,9 нм, здатні пропускати низькомолекулярні речовини масою до 1,5 кДа. Розкриття пор стимулюють такі чинники: неорганічний фосфат, каспаз, SH-реагенти, виснаження клітин відновленим глутатионом, утворення активних форм кисню, роз'єднання окисного фосфорильовання протонофорними сполуками, збільшення вмісту Ca^{2+} в цитоплазмі, вплив цераміду, виснаження мітохондріального пулу АТФ.

Сьогодні ведеться активна дискусія, щодо центральної ролі цитохрому у розвитку апоптозу. Так, у цитоплазмі вивільняються: цитохром с, білок з молекулярною масою 15 кДа, прокаспази -2, -3 і -9, AIF (від англ. apoptosis inducing factor - «фактор індукуючий апоптоз») - флавопротеїн з молекулярною масою 57 кДа.

Цитохром с в цитоплазмі клітини бере участь у формуванні апоптосом, разом з білком Araf-1 (від англ. Apoptosis protease activating factor-1 - «фактор активації протеаз апоптозу»). Попередньо, Araf-1 зазнає конформаційних змін, в результаті реакції, що протікає з витратою енергії АТФ. Передбачається, що трансформований Araf-1, набуває здатність пов'язувати цитохром с. До того ж, відкривається доступ CARD-домену Araf-1 для прокаспази-9. У результаті, відбувається олігомеризація 7 субодиниць трансформованого білка Araf-1, за участю цитохрому с і прокаспази-9. Так утворюється апоптосома, що активує каспазу-9. Зріла каспаза-9 пов'язує і активує прокаспазу-3, з утворенням ефекторною каспазу-3. Зміни трансмембранного потенціалу мітохондрій, який створюється електрохімічним градієнтом протонів, по обидві сторони мембрани, та вивільненням із міжмембранного простору мітохондрій апоптотних факторів, внаслідок змін проникності мітохондріальної мембрани, є основними механізмами внутрішнього шляху апоптозу. З'ясовано, що зниження мітохондріального потенціалу - це одна з ознак незворотності апоптозу [35].

В останні роки отримала розвиток так звана мітохондріальна теорія старіння, в основі якої лежать два припущення [1]. По-перше, передбачається, що мутації мітохондріальної ДНК (МтДНК) накопичуються з віком і можуть досягати значної частоти. Однак, це припущення не може пояснити роль мтДНК в старінні, оскільки кожна клітина містить кілька мітохондріальних геномів. Випадковий мутагенез буде призводити до формування розмаїття різних типів мутантних молекул і молекул дикого типу. Необхідний спеціальний механізм, який зможе

забезпечити створення досить високої концентрації фенотипічно значущих мутантів, здатних подолати фенотипічний поріг [3].

По-друге, передбачається, що мутації мтДНК розподіляються таким чином, що кожна клітина містить одну мутацію або один тип мутацій. При цьому мутація може повністю реалізувати свою потенціальну можливість порушити фізіологію клітини і тим самим бути активно залученою в процес старіння. Хоча прямих доказів того, що мутації в мтДНК викликають значущі для старіння ефекти ще мало (за винятком, мабуть, саркопенія), дослідження в останні часи повністю підтвердили вищесказані припущення, тим самим зміцнивши мітохондріально-мутаційну теорію старіння [5].

Накопичення в тканинах з віком резистентних до апоптозу старіючих клітин, можливо є тим айсбергом, який акумулює множинні пошкодження, що призводять до неоплазії, нейродегенеративних процесів або смерті, внаслідок інфаркту міокарда [30]. Оскільки, молекулярні пошкодження, що накопичуються при старінні, зумовлюють широкий спектр порушень виживання клітин, вони можуть проявлятися не однаково в різних органах і тканинах. В тих тканинах, де стовбурові клітини практично відсутні, або містяться в незначній кількості, наприклад в головному мозку, спостерігається вікове зниження чутливості до апоптозу [1]. В органах, які побудовані з диференційованих клітин, таких, як печінка та серце, навпаки, зберігається висока здатність відповідати на апоптичні сигнали, наприклад при окислювальному стресі [40].

Зазираючи в майбутнє, можна говорити, про можливості попередження інсультів виключенням певних генів, наприклад, гена відповідального за високий рівень холестерину в крові, і робити це, починаючи з підліткового періоду. Ендрю Фаєр і Крейг Меллоу (2004) отримали Нобелівську премію, обґрунтувавши можливість, штучно викликати НК-інтерференцію генів, тим самим, нейтралізуючи вже в ембріона схильність до певних хвороб [36].

Насумок

Таким чином, визначення порушень регуляції мітохондріального етапу апоптозу є підтвердженням значущості програмованих механізмів клітинної смерті у формуванні осередкового пошкодження тканин. Його роль незамінна в індивідуальному розвитку і підтримці тканинного гомеостазу у багатоклітинних організмів.

Література

1. Анисимов В.Н. Влияние возраста на рост перевиваемых опухолей у мышей / В.Н. Анисимов, Н.В. Жуковская // Вопр. онкол. 1981. Т. 27, № 8. С. 52-59.
2. Атраментова Л.А. Генетика человека / Л.А. Атраментова // Учебное пособие.- Харьков, 1990.- 89 с.
3. Анисимов В.Н. Старение и канцерогенез / В.Н. Анисимов // Успехи геронтол. 2002. Т. 10. С. 99-125.
4. Асанов А.Ю. Основы генетики и наследственные нарушения развития у детей / А.Ю.Асанов, Н.С.Демикова, С.А.Морозов // - М: АСАДЕМА. - 2003.- 216 с.
5. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения / В.Н. Анисимов // 2-е изд., переработанное - СПб.: Наука, 2008 - Т1.- С.56-59, 173, 251.
6. Бочков Н.П. Медицинская генетика: Руководство для врачей / Н.П.Бочков, А.Ф.Захаров, В.И.Иванов // -М.: Медицина, 1984-366 с.
7. Бочков Н.П. Клиническая генетика / Н.П. Бочков // — М., 1997;
8. Баранов В.С. Генотип и гени "схильності" / В.С. Баранов О.В. Баранова [та ін.] // Введення впродиктивний медицину. - СПб., 2000.-С.17-27.
9. Бочков Н.П. Клиническая генетика / Н.П.Бочков // — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 448 с.
10. Бужівська Т.І. Основи медичної генетики / Т.І. Бужівська // - К.: Здоров'я, 2001- С. 89-94.
11. Болотова Н.В. Особливості формування метаболічного синдрому у дітей та підлітків / Н.В. Болотова, С.В. Лазебникова // Педіатрія. - 2007. - Т. 86 № 3. - С.35-39.
12. Вельтищев Ю.Є. Спадкові хвороби обміну речовин. Спадкова патологія людини / Ю.Є. Вельтищев, Л.З. Казанцева, А.Н. Семячкіна // - 1992 Т. 1. - С. 41-101.
13. Гершензон С.М. Тропою генетики / С.М. Гершензон // -К.: Наук. думка, 1992. - 175 с.
14. Гошовский В.С. Цепная полимеразная реакция в диагностике наследственной патологии / В.С. Гошовский // - Пособие. - Харьков, 1997. - 14 с.
15. Горбунов В.Н. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний / В.Н. Горбунов, В.С. Баранов. - СПб, 1997. - 214 с.
16. Гречанина О.Я. Клініка, діагностика, лікування метаболічних хвороб / О.Я.Гречанина // Ультразвукова перинатальна діагностика. – Харків, 2003. - № 16. - С.3-41.
17. Гречанина Е.Я. Проблемы современной генетики / Е.Я.Гречанина // Харьков, 2003. - 424 с.
18. Гречанина О.Я. Мітохондріальні хвороби / О.Я. Гречанина, Ю.Б. Гречанина, О.П. Здибська [та ін.]. - К., 2005. – 37 с.
19. Гречанина О.Я. Медична генетика / О.Я.Гречанина, Р.В.Богатирьова, О.П.Волосовець // - Київ: Медицина.- 2007.- 534 с.
20. Гречанина Е.Я. Наследственные нарушения метаболизма / Е.Я.Гречанина, А.Л.Добродеевская, А.П.Степанец [и др.] // Ультразвуковая перинатальная диагностика. – Харків, 2008. - № 25. - С. 62-64.
21. Гречанина Ю.Б. Мітохондріальні хвороби: проблеми діагностики, лікування та профілактики / Ю.Б. Гречанина, С.І. Жаданов, В.А. Гусар [та ін.]. – Харків, 2008. – 72 с.
22. Євтушенко С.К. Рецидивуючий метаболічний інсульт у дітей, обумовлений MELAS-синдромом / С.К. Євтушенко, Ю.М. Перепечаєнко // - Донецьк-Святогірськ, 2003.-С.97-100.
23. Єршова М.В. Досвід застосування ношена для корекції мітохондріальних порушень / М.В.Єршова, С.Н. Іларіюшкін, В.С. Сухоруков // Журнал неврології і психіатрії. - 2007. - № 9. - С.
24. Зозуля Ю.А. Мітохондріальні захворювання центральної нервової системи / Ю.А. Зозуля, А.П. Черненко // Український медичний часопис. - 2002. - № 5. - С. 17-22.
25. Козлова С.И. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование / С.И. Козлова, Н.С. Демикова, Е. Семанова [и др.] // - М.: Практика, 1996.- 416 с.
26. Краснопілля К.Д. Сучасні досягнення в діагностиці та профілактиці мітохондріальних хвороб / К.Д. Краснопілля, С.Ю. Захарова // Журнал неврології і психіатрії. - 1998. - № 8. - С.49-56.
27. Леонтьєва І.Б. Мітохондріальна кардіоміопатія /міокардіодистрофії у дітей та підлітків / І.Б. Леонтьєва, С.С. Лебедькова // - М.: Медицина, 2005. - С. 73-83.

28. Миколаєва Є.А. Критерії діагностики мітохондріальної патології у дітей / Є.А. Миколаєва, Л.З. Казанцева, А.І. Клембівському [та ін.] // 1994 С. 44-45.
29. Миколаєва Е.А. Лікування дитини з мітохондріальним синдромом MELAS / Е.А. Миколаєва, П.А. Темін [та ін.] // -1997.-№2.-С.30-34.
30. Манских В.Н. Пути гибели клетки и их биологическое значение / В.Н. Манских // Цитология. -2007. - Т. 49. - № 11. - С. 909-915.
31. Маркевич В.Е. Медична генетика. Навчально-методичний посібник / В.Е. Маркевич, М.П. Загородній, І.Е. Зайцев [та ін.] // – Суми: Сумський державний університет, 2011. - С. 288-313.
32. Сукерник Р.И. Митохондриальный геном и митохондриальные болезни человека / Р.И. Сукерник, О.А. Дербенева, Е.Б. Стариковская // Генетика.- 2002.-Т. 38, № 2 – С. 1-10.
33. Темин П.А. Митохондриальная энцефалопатия, миопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды / П.А. Темин, М.Ю. Никанорова // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. -1995.-№ 6.- С. 24-29.
34. Фогель Ф. Генетика человека. Действие генов. Мутации. Популяционная генетика / Ф.Фогель, А.Могульски // -М. Мир, 1990.-Т.2 379с.
35. Хансон К.П. Роль апоптоза в старении и возрастной патологии / К.П. Хансон // -1999.Т.3.С.103-110. 36. Шетова І.М. Роль поліморфних варіантів генорегуляторів апоптозу / І.М. Шетова // - М., 2004. - С. 27.
37. Яхно Я.Я. Випадок синдрому MELAS / Я.Я. Яхно, Н.П. Помитко [та ін.] // Неврологічний журнал. - 1998. - № 5. - С. 54-59.
38. Ярилин А.А. Апоптоз и его роль в целостном организме / А.А. Ярилин // Глаукома. -2003. - В. 2. - С. 46-54.
39. Moro M.A. Mitochondrial respiratory chain and free radical generation in stroke / M.A. Moro, A. Almeida, J. P. Bolanos [et al.] // Free Radic Biol Med. – 2005. – Vol. 39.-P. 1291–1304.
40. Naoi M. Oxidative stress in mitochondria: decision to survival and death of neurons in neurodegenerative disorders / M. Naoi, W. Maruyama, M. Shamoto-Nagai [et al.] // Mol. Neurobiol.– 2005.-Vol. 31.-P. 81-93.

Реферати

ПОНЯТИЕ О МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЯХ. МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ АПОПТОЗА И ВЫЖИВАНИЯ КЛЕТОК

Ерошенко Г.А., Шепитко В.И., Борута Н.В.

Изучение особенностей течения митохондриальных болезней и знание основных клинических симптомов, характерных для различных синдромов этой патологии, является весьма актуальным на сегодняшний день, так как они занимают 1,6% среди здорового населения, а среди больных с множественным одновременным поражением нервной, скелетной, респираторной, сердечно-сосудистой систем нарушения энергетического обмена, встречается в 45%. В обзоре литературы доказано, что определение нарушений регуляции митохондриального этапа апоптоза является подтверждением значимости программируемых механизмов клеточной смерти в формировании очагового повреждения тканей. Его роль незаменима в индивидуальном развитии и поддержке тканевого гомеостаза у многоклеточных организмов.

Ключевые слова: митохондриальные болезни, апоптоз, регуляторы, клетки.

Стаття надійшла 30.04.2013 р.

CONCEPT OF MITOCHONDRIAL DISEASES. MITOCHONDRIAL REGULATORS APOPTOSIS AND CELL SURVIVAL

Yeroshenko G.A., Shepitko V.I., Boruta N.V.

The study of peculiarities of mitochondrial disease, and basic knowledge of clinical symptoms compatible with a variety of syndromes of this disease is highly relevant today as they take up 1.6% of the healthy population, and among patients with multiple simultaneous damage to the nervous, skeletal, respiratory, cardiovascular system disorders energy exchange occurs in 45%. In a review of the literature demonstrated that the determination of violations of the mitochondrial phase of apoptosis' regulation is a confirmation of the importance of programmed cell death mechanisms in the formation of focal tissue damage. Its role is irreplaceable in individual development and support tissue homeostasis in multicellular organisms.

Key words: mitochondrial disease, apoptosis, regulators, cells.

УДК:616.1/3-02:[577.17:611-018.26]

Н.М. Кобиляк, Г.П. Михальчишин, О.А. Савченко, Г.М. Фалалєва
Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, Київський національний університет
ім. Т.Шевченка, м. Київ

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНА РОЛЬ АДІПОНЕКТИНУ В РОЗВИТКУ ОЖИРІННЯ ТА СУПУТНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Наведений аналіз наукових статей, присвячених механізмам дії адипонектина, його ролі в метаболізмі та в патогенезі захворювань. Показане зниження вмісту глюкози, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності в крові під дією адипонектина. Знижена концентрація в крові адипонектина була зареєстрована при ожирінні, інсулінорезистентності, неалкогольному стеатогепатиті, атеросклерозі та дисфункції ендотелію. Таким чином, враховуючи спектр дії адипонектина, активація внутрішньоклітинних каскадів, опосередкованих цим гормоном, створює поле досліджень для пошуку та впровадження ефективних терапевтичних засобів для лікування наведених захворювань.

Ключові слова: адипонектин, метаболізм, ожиріння, інсулінорезистентність, неалкогольний стеатогепатит, атеросклероз.

Робота є фрагментом НДР ННЦ «Інститут біології»: «Механізми реалізації адаптаційно - компенсаторних реакцій організму за умов розвитку різних патологій» (№ 11БФ036-01, № держреєстрації 0111U004648).

Адипонектин – колагеноподібний білковий гормон масою 30 кДа, який експресується головним чином в жировій тканині, бере участь в регуляції катаболізму жирних кислот, чутливості до інсуліну, рівня глюкози в крові та інших процесів. В результаті пошуку продуктів транскрипції генів в жировій тканині цей адипоцитокін був отриманий чотирма незалежними групами вчених (1995–1996 рр.). Вперше цей гормон відкрив Scherer et. al методом субтрактивної гібридизації, порівнюючи 3T3-L1 адипоцити з недиференційованими преадипоцитами [33], та назвав його Acrp30 (adipocyte complement-related protein of 30 kDa). Аналогічний підхід використав Spiegelman et. al, давши назву ідентифікованому протеїну AdipoQ [7]. В цих дослідженнях вчені показали, що мРНК адипонектина підвищується більше ніж в 100 разів в процесі диференціювання і обмежується виключно адипоцитами. Вперше молекула адипонектина була клонована з жирової тканини Matsuzawa et. al і отримала