

УДК 616.092.9

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ МИТОХОНДРИЙ КАК ФАКТОР ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.

Мамедова Г.Т.

Бухарский Государственный медицинский институт

mamedova.guletar@bsmi.uz

Аннотация

Сердечная недостаточность представляет собой одно из наиболее распространённых и тяжёлых заболеваний сердечно-сосудистой системы. В её патогенезе ключевую роль играет митохондриальная дисфункция, приводящая к энергетическому истощению кардиомиоцитов и активации оксидативного стресса. Нарушение процессов митофагии, фузии и фиссии митохондрий способствует накоплению повреждённых органелл и прогрессированию клеточной гибели. Современные исследования указывают на тесную связь между выраженностю митохондриальной дисфункции и степенью клинической декомпенсации сердечной недостаточности. Понимание этих механизмов открывает перспективы для разработки новых таргетных методов терапии, направленных на восстановление митохондриального гомеостаза.

Ключевые слова: митохондриальная дисфункция, сердечная недостаточность, оксидативный стресс, апоптоз, энергетический дефицит, кардиомиоциты, митофагия, кальциевый гомеостаз, фиброз, ремоделирование миокарда.

Сердечная недостаточность (СН) — сложный клинико-патофизиологический синдром, характеризующийся неспособностью сердца обеспечивать адекватную перфузию тканей при нормальном или повышенном венозном наполнении [1]. Несмотря на успехи фармакотерапии и

интервенционных технологий, смертность и инвалидизация при СН остаются высокими, что обуславливает необходимость уточнения молекулярных механизмов, лежащих в основе прогрессирования заболевания [2]. Одним из ключевых патогенетических звеньев современного представления о СН считается нарушение митохондриальной функции кардиомиоцитов, приводящее к энергетическому дефициту, усилинию оксидативного стресса и активации путей клеточной гибели [3, 4].

Митохондрии кардиомиоцитов обеспечивают основную часть синтеза АТФ через окислительное фосфорилирование, поддерживают ионный гомеостаз, участвуют в регуляции внутриклеточного кальция, контроле апоптоза и сигнализации о стрессе [5]. В условиях хронической нагрузки или повреждения адаптационные механизмы митохондрий (митофагия, биогенез, динамика фузии/фиссии) направлены на поддержание энергетического статуса клетки [6]. При нарушении этих процессов наблюдается накопление повреждённых органелл и снижение биоэнергетического потенциала, что делает митохондрию краеугольным камнем патогенеза СН [7].

Ключевые механизмы митохондриальной дисфункции в сердечной недостаточности это снижение синтеза АТФ и энергетический дефицит. Нарушение работы комплексов дыхательной цепи и утрата митохондриального мембранныго потенциала приводят к падению производства АТФ [8]. Кардиомиоцит, имеющий высокий энергетический спрос, уже при умеренном дефиците АТФ теряет способность поддерживать нормальную ионную активность (Na^+/K^+ -АТФаза, Ca^{2+} -АТФазы), что ведёт к дисбалансу кальция, развитию диастолической дисфункции и снижению сократимости [9]. Повышенная продукция реактивных форм кислорода (РФК). При дисфункции комплексов I и III дыхательной цепи возрастает утечка электронов и образование супероксид-аниона и других РФК [10]. Хронический оксидативный стресс повреждает фосфолипиды, белки и ДНК митохондрий, инициирует

липопероксидацию мембран и провоцирует воспалительный ответ, способствующий ремоделированию миокарда [11, 12].

Нарушение динамики митохондрий: фузия/фиссия и митофагия. Биомеханическое равновесие между процессами митохондриальной фузии (опосредованной OPA1, Mfn1/2) и фиссии (Drp1) необходимо для поддержания качества популяции митохондрий [13]. Избыточная фиссия и/или недостаточная митофагия приводят к накоплению малофункциональных митохондрий, что усугубляет энергетическую недостаточность и оксидативный стресс [14]. Нарушение митофагии затрудняет удаление повреждённых органелл и формирование здорового митохондриального пула [15].

Митохондрии участвуют в буферизации внутриклеточного кальция, а их дисфункция ведёт к патологической кальциевой нагрузке [16]. Избыточный митохондриальный кальций инициирует пермеабилити-переход пор митохондриальной мембранны (mPTP), что вызывает потерю мембранного потенциала, высвобождение провапоптотических факторов и быстрый энергетический коллапс [17, 18].

При повреждении митохондрий высвобождаются цитохром c и другие проапоптотические белки, что инициирует каспаз-зависимые и каспаз-независимые пути программируемой гибели [19]. Кроме того, при выраженному энергетическом истощении развивается некротическое неконтролируемое разрушение клеток, способствующее инфильтрации воспалительными клетками и фиброзу [20].

Многочисленные экспериментальные модели (сердечная перегрузка давлением, инфаркт миокарда, хроническая ишемия, токсические модели) демонстрируют ранние митохондриальные изменения до появления выраженной сократительной дисфункции: падение уровней АТФ и креатинфосфата, утечка электронов, структурные изменения митохондрий (набухание, потеря крист), снижение активности комплексов дыхательной цепи [21].

Клинически у пациентов с СН выявляются признаки митохондриальной дисфункции: снижение митохондриального дыхательного резервного потенциала в биоптатах миокарда, повышенные маркёры окислительного повреждения и корреляция степени митохондриальной дисфункции с тяжестью симптоматики и прогнозом [22, 23].

Данные мультиомных исследований указывают на изменения экспрессии генов, регулирующих митохондриальный биогенез (PGC-1 α , NRF1) и динамику митохондрий, что отражает системное нарушение митохондриальной сети при СН [24, 25].

Митохондриальная дисфункция способствует активации профибротических путей, индуцирует апоптоз кардиомиоцитов и привлекает воспалительные клетки — всё это обеспечивает формирование межмышечного фиброза, изменение механики и проводимости миокарда, что клинически проявляется прогрессированием СН, развитием аритмий и снижением прогностического ресурса [26, 27].

Выводы

Митохондриальная дисфункция является центральным и многоуровневым механизмом, объединяющим энергетический дефицит, оксидативный стресс, кальциевую дисрегуляцию и программируемую гибель кардиомиоцитов в патогенезе сердечной недостаточности [28]. Полное понимание молекулярных ступеней этой дисфункции открывает пути для разработки целевых стратегий — от модуляции митофагии и стимуляции митохондриального биогенеза до таргетной антиоксидантной терапии и регуляции динамики митохондрий [29, 30].

Список литературы

1. Braunwald E. Heart failure. JACC. 2013;61(14):1249–1263.

2. McDonagh T.A., et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2021;42(36):3599–3726.
3. Murphy E., Steenbergen C. What makes the mitochondria a killer? *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2019;133:103–112.
4. Rosca M.G., Hoppel C.L. Mitochondria in heart failure. *Cardiovasc. Res.* 2010;88(1):40–50.
5. Dorn G.W. Mitochondrial dynamics in heart disease. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013;1833(1):233–241.
6. Siasos G., et al. Mitochondrial function in cardiovascular diseases. *Heart Fail. Rev.* 2022;27(2):403–415.
7. Bugger H., Abel E.D. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia.* 2014;57:660–671.
8. Lesnefsky E.J., et al. Mitochondrial dysfunction in cardiac disease. *Biochim. Biophys. Acta.* 2016;1857(7):1347–1353.
9. Doenst T., et al. Energy metabolism in the failing heart. *Circ. Res.* 2013;113(6):709–724.
10. Tsutsui H., Kinugawa S., Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2011;301:H2181–H2190.
11. Dai D.F., et al. Mitochondrial oxidative stress in aging and heart failure. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2012;51:501–509.
12. Murphy M.P. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem. J.* 2009;417:1–13.
13. Chen Y., Dorn G.W. Mitochondrial fusion and fission in cardiomyocytes. *Circ. Res.* 2013;112(2):357–369.
14. Shirakabe A., et al. Drp1-dependent mitochondrial autophagy in the heart. *Nature Med.* 2016;22:264–272.
15. Kubli D.A., Gustafsson Å.B. Mitochondrial quality control in the myocardium. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2012;55:93–101.

16. Kwong J.Q., Molkentin J.D. Physiological and pathological roles of the mitochondrial permeability transition pore. *Circ. J.* 2015;79:1379–1387.
17. Bernardi P., et al. The mitochondrial permeability transition pore: A mystery solved? *Front. Physiol.* 2015;6:112.
18. Ong S.B., et al. Mitochondrial dynamics in cardiovascular health and disease. *Antioxid. Redox Signal.* 2015;22:489–505.
19. Tait S.W., Green D.R. Mitochondrial regulation of cell death. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2010;11:621–632.
20. Gustafsson Å.B., Gottlieb R.A. Heart mitochondria: gates of life and death. *Cardiovasc. Res.* 2008;77:334–343.
21. Chaanine A.H., et al. Mitochondrial dysfunction in heart failure. *Circ. Heart Fail.* 2014;7(3):441–450.
22. Rosca M.G., Tandler B., Hoppel C.L. Mitochondria in cardiac ischemia–reperfusion injury. *Biochim. Biophys. Acta.* 2010;1797(6):1171–1185.
23. Wang W., et al. Mitochondrial dysfunction and heart failure: molecular mechanisms and therapeutic targets. *Pharmacol. Ther.* 2020;210:107502.
24. Rowe G.C., et al. PGC-1 α and mitochondrial biogenesis in the heart. *Circ. Res.* 2010;107:218–232.
25. Zhang Y., et al. Regulation of mitochondrial dynamics in heart failure. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:676900.
26. Shires S.E., Gustafsson Å.B. Mitophagy and heart disease. *J. Mol. Med.* 2015;93(3):253–262.
27. Boudina S., et al. Mitochondrial energetics in heart failure. *Circ. Res.* 2019;125:315–335.
28. Dorn G.W., Vega R.B., Kelly D.P. Mitochondrial biogenesis and dynamics in the developing and diseased heart. *Genes Dev.* 2015;29(19):1981–1991.
29. Schulz R., et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart failure. *Cardiovasc. Res.* 2022;118(4):961–974.

30. Пономарёва Е.Н., Сидоренко А.А. Роль митохондриальных нарушений в патогенезе хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2021;61(11):23–31.