

Роль мітохондрій у нормі та при патології. Можливості лікування мітохондріальних захворювань

С.Г. Опімах

ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ, Україна

Конфлікт інтересів: відсутній

РЕЗЮМЕ. Мітохондрії – це органели, оточені подвійною мембраною, що складаються із зовнішньої та внутрішньої мембран, міжмембранного простору й матриксу. У мітохондріях відбувається безліч біохімічних процесів: синтез більшої частини аденозинтрифосфату, синтез жирних кислот, утворення внутрішньоклітинних активних форм кисню, антиоксидантний контроль, окисне фосфорилування, окисно-відновна регуляція, термогенез, регуляція іонного (кальцію зокрема) гомеостазу, участь у різних біосинтетичних шляхах і багато інших, тому мітохондрії вважаються центром клітинного метаболізму. Мітохондрії потребують постійного відновлення й заміни своїх компонентів для належного функціонування, проходять безперервні процеси поділу, злиття, мітофагії та транспорту, які визначають морфологію, якість, кількість, розподіл, а також функцію мітохондрій у клітинах. Патологія, пов'язана з порушенням функції мітохондрій, може бути спадковою та набутою. Первинні мітохондріальні захворювання можуть виникати через мутації в генах мітохондріальної та/або ядерної ДНК, що кодують білки ланцюга електронного транспорту. Вторинна мітохондріальна дисфункція може супроводжувати багато спадкових патологічних процесів, не пов'язаних з окисним фосфорилуванням, а також може бути набутою внаслідок несприятливого впливу довкілля, котрий може спричинити оксидативний стрес. Лікування мітохондріальних захворювань є складним завданням, оскільки на сьогодні воно практично є лише симптоматичним. Більшість методів терапії спрямовані або на покращення функції мітохондрій, або на лікування наслідків мітохондріальної дисфункції за допомогою антиоксидантів і засобів, що покращують метаболізм. На стадії досліджень перебувають генна терапія й інгібітори поділу мітохондрій. Надзвичайна клінічна, генетична та біохімічна мінливість первинних мітохондріальних захворювань у поєднанні з невеликою кількістю пацієнтів і частою відсутністю адекватних доклінічних моделей обмежують визначення корисних клінічних результатів і розроблення ефективної терапії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: мітохондрії, мітохондріальна динаміка, метаболізм, гомеостаз, мітохондріальні захворювання, лікування.

The role of mitochondria in normal and pathological conditions. The possibilities of mitochondrial diseases therapy

S.G. Opimakh

SI "National Scientific Center of Phthisiatry, Pulmonology and Allergology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Conflict of interest: none

ABSTRACT. Mitochondria are organelles surrounded by a double membrane consisting of outer and inner membranes, an intermembrane space, and a matrix. Mitochondria are involved in a variety of biochemical processes: the synthesis of most of the adenosine triphosphate, the synthesis of fatty acids, the formation of intracellular reactive oxygen species, antioxidant control, oxidative phosphorylation, redox regulation, thermogenesis, the regulation of ionic (calcium in particular) homeostasis, participation in various biosynthetic pathways, and many others, that is why mitochondria are considered the center of cellular metabolism. Mitochondria require constant renewal and replacement of their components for proper functioning and undergo continuous processes of fission, fusion, mitophagy, and transport that determine the morphology, quality, quantity, distribution, and function of mitochondria in cells. Pathology associated with mitochondrial dysfunction can be hereditary or acquired. Primary mitochondrial diseases can arise from mutations in mitochondrial and/or nuclear DNA genes encoding electron transport chain proteins. Secondary mitochondrial dysfunction can accompany many hereditary pathological processes unrelated to oxidative phosphorylation, and can be acquired because of adverse environmental influences that can cause

oxidative stress. Treatment of mitochondrial diseases is a difficult task, as it is currently practically only symptomatic. Most therapies are aimed either at improving mitochondrial function or at treating the consequences of mitochondrial dysfunction with antioxidants and agents that improve metabolism. Gene therapy and inhibitors of mitochondrial fission are under investigation. The extreme clinical, genetic, and biochemical variability of primary mitochondrial diseases, combined with the small number of patients and the frequent lack of adequate preclinical models, limit the identification of useful clinical outcomes and the development of effective therapies.

KEY WORDS: mitochondria, mitochondria dynamics, metabolism, homeostasis, mitochondrial diseases, treatment.

Мітохондрії – це високопластичні та динамічні, критично важливі для клітинного метаболізму органели. Протягом останнього десятиліття роль мітохондрій вийшла за межі тих завдань, якими ці органели історично відомі. Нещодавні протеомні дослідження висвітлили надзвичайну складність організації мітохондріальних білків, що відображає численні та різноманітні мітохондріальні функції. У мітохондріях відбувається безліч біохімічних процесів: синтез більшої частини аденозинтрифосфату (АТФ), синтез жирних кислот, утворення внутрішньоклітинних активних форм кисню (АФК), антиоксидантний контроль, окисне фосфорилування (ОХРНОС), окисно-відновна регуляція, термогенез, регуляція іонного (кальцію (Ca^{2+}) зокрема) гомеостазу, участь у різних біосинтетичних шляхах і багато інших, тому мітохондрії вважаються центром клітинного метаболізму. У мітохондріях утворюються проміжні регуляторні продукти, важливі для управління клітинними функціями та фенотипу, а також передавання сигналів фізіологічних реакцій [1, 2].

Мітохондрії мають власну ДНК (мтДНК), яка функціонально координована з ядерним геномом. Для складних молекулярних процесів, як-от реплікація, транскрипція, оброблення та деградація РНК, трансляція та складання комплексів дихального ланцюга, що відбуваються всередині мітохондрій, потрібні численні білки, які кодується ядром. З іншого боку, експресія мітохондріальних генів відіграє важливу роль у зв'язку між мітохондріями та ядром, а також сприяє регуляції фізіології клітини [1]. Мітохондріальний протеом складається з понад 1200 типів білків, здебільшого кодованих ядерною ДНК (ядДНК), з різноманітними функціями, багато з яких відносно добре відомі, наприклад білки, що регулюють мітохондріальний біогенез або апоптоз, тоді як інші все ще досліджуються чи потребують ідентифікації [3].

Процес змін морфології, кількості та положення мітохондрій в еукаріотичних клітинах визначається як мітохондріальна динаміка. Вона є необхідною для належного функціонування клітин, вироблення енергії й інших ключових процесів, як-от рух, диференціація, клітинний цикл, старіння й апоптоз. Порушення регуляції мітохондріальної динаміки є одним із ключових механізмів патогенезу різноманітних порушень і тісно пов'язані з низкою патологічних станів, як-от метаболічні хвороби, дисфункція імунної системи, нейродегенеративні розлади та рак [2].

Метою цієї роботи є вивчення ролі мітохондрій у нормі та при патології, а також можливостей лікування мітохондріальних захворювань згідно з даними літератури.

Структура мітохондрій, мітохондріальна динаміка та клітинна функція

Мітохондрії потребують постійного відновлення й заміни своїх компонентів для належного функціонування, проходять безперервні процеси поділу, злиття, мітофагії та транспорту, які визначають морфологію, якість, кількість, розподіл, а також функцію мітохондрій у клітинах. Завдяки мітохондріальній динаміці з мітохондрій можуть бути видалені пошкоджені компоненти або неповноцінні одиниці можуть бути повністю усунені мітофагією, щоб запобігти подальшому враженню клітин. Підтримання балансу мітохондріальної динаміки є ключовим для оптимального функціонування мітохондрій і долі клітини. Кожен етап мітохондріальної динаміки регулюється каскадами сигнальних шляхів [2].

Мітохондрії – це органели, оточені подвійною мембраною, що складаються із зовнішньої та внутрішньої мембран, міжмембранного простору й матриксу. Зовнішня мітохондріальна мембрана (ЗММ) – це ліпідний бішар, який оточує всю мітохондрію. Вона складається з різних ліпідів і білків, які мають вирішальне значення для її структури та функції. Основними ліпідними компонентами ЗММ є фосфоліпіди, які становлять приблизно дві третини загального вмісту ліпідів мембрани. Одним із ключових призначень ЗММ є бар'єрна функція між мітохондріями та цитоплазмою, а також транспорт метаболітів й іонів у мітохондрії або з них. ЗММ бере участь у різноманітних внутрішньоклітинних сигнальних шляхах і містить усі білки та молекули, що беруть участь у мітохондріальній динаміці [2].

Внутрішня мітохондріальна мембрана (ВММ) – це дуже звивиста перетинка, яка утворює інвагінації, котрі називаються кристами та простягаються глибоко в матрикс. Ці кристи забезпечують більшу площу поверхні та простір для матриксу, що дає змогу ефективніше здійснювати ОХРНОС. Найважливішою із цих функцій є вироблення АТФ. Комплекси електрон-транспортного ланцюга, інтегровані у ВММ, переносять електрони з відновлених субстратів до молекулярного кисню. Крім того, ВММ має вирішальне значення для гомеостазу Ca^{2+} , генерації та контролю вироблення АФК і відіграє важливу роль у регуляції апоптозу [2].

Міжмембранний простір (ММП) – найменша та найбільш звужена частина мітохондрій. ММП виконує різні функції, що робить його одним з найважливіших підкомпаратментів у мітохондріях. ММП має широкий спектр шляхів імпорту білків, необхідних для підтримання мтДНК, апоптозу та просторової структури білків. Окрім того, ферменти, присутні в цьому просторі, відповідають за каталізацію утворення дисульфідних зв'язків, які є ключовими для правильної

просторової структури та стабільності багатьох мітохондріальних і секреторних білків. ММП регулює клітинну сигналізацію шляхом контролю транспорту кальцію та вироблення АФК, а також відіграє важливу роль у процесі апоптозу [2].

Простір, обмежений ВММ, називається мітохондріальним матриксом, який заповнений рідиною, що містить різні продукти метаболізму, ферменти, рибосоми, білки, а також мтДНК. Його особлива структура та склад забезпечують умови для різноманітних біохімічних реакцій, як-от біосинтез білків і ліпідів, цикл Кребса, ОХРНOS і реплікація мтДНК. Основна функція матриксу полягає у виробленні АТФ через ОХРНOS шляхом формування протонної рушійної сили по всьому ММП. У матриксі катаболізм вуглеводів, ліпідів і білків відбувається через цикл трикарбонових кислот (ЦТК) та подальше ОХРНOS, що призводить до утворення АТФ. Окрім вироблення енергії, матрикс регулює транспортування білків до мітохондрій, підтримання іонного балансу та видалення АФК. Матрикс містить специфічні транспортери, як-от мітохондріальні переносники пірувату й транслокази АТФ/АДФ, які дають молекулам змогу рухатися в мітохондрії та з них. Окрім того, матрикс містить шаперони та протеази, що контролюють просторову структуру, складання, контроль якості й деградацію білків [2].

Мітохондріальний поділ – це багатоетапний процес розщеплення однієї мітохондрії на дві. Процес поділу відбувається переважно в місцях, де ЗММ звужується через полімеризацію актину або взаємодію з ендоплазматичним ретикуломом (ЕР). Поділ забезпечує контроль якості шляхом усунення порушених або дисфункціональних мітохондрій і сприяє апоптозу [2].

Злиття мітохондрій охоплює кілька етапів, починається з активації динеїн-асоційованих ГТФаз на ЗММ і ВММ, після чого відбуваються злиття ЗММ, індуковане гідролізом гуанозинтрифосфату (ГТФ), подальше злиття ВММ і, нарешті, змішування внутрішньомітохондріальних компонентів. Злиття мітохондрій розбавляє дисфункціональні білки та мутовану мтДНК шляхом змішування мітохондріальних білків, мтДНК й інших компонентів матриксу для підтримання однорідності мітохондрій і функціональної стабільності. Порушення процесу злиття руйнує структуру мітохондрій і спричиняє серйозні клітинні дефекти: зменшення та збільшення розмірів, зміну форми (сфери або овали), фрагментацію мітохондрій, нижчий потенціал мітохондріальної мембрани, ослаблену дихальну активність і вироблення АТФ, що, своєю чергою, пригнічує проліферацію клітин [2].

Мітофагія є складним і динамічним процесом, який вибірково видаляє дисфункціональні або зайві мітохондрії шляхом автофагії, є ключовим для контролю як кількості, так і якості мітохондрій. На першому етапі дисфункціональні або пошкоджені ділянки мітохондрій ідентифікуються та вибірково охоплюються подвійними мембранними автофагосомами. На другому – автофагосоми зливаються з лізосомами, утворюють автолізосоми, де пошкоджені мітохондрії руйнуються гідролазами. Порушена мітофагія стосується нездатності клітин ефективно усувати дисфункціональні мітохондрії, що призводить до їх накопичення й порушення мітохондріальної функції та клітинного гомеостазу.

Це явище тісно пов'язане з різноманітною патологією, як-от нейродегенеративні та серцево-судинні хвороби [2].

Мітохондріальний транспорт – просторовий розподіл мітохондрій, є критичним для високополяризованих клітин, як-от нейрони. Нейрони складаються з трьох різних ділянок: соми, довгого аксона та дендритів. Аксональний транспорт, рух мітохондрій від соми до дистального аксона, здійснюється за допомогою закріплених на мікротрубочках кінезину-1 і динеїнових моторів, тоді як ретроградний рух мітохондрій (до соми) організований цитоплазматичним комплексом динеїн-динактин. Напрямок руху мітохондрій у клітині визначається балансом сил між моторними та якорними білками, обидва одночасно присутні на ЗММ однієї конкретної мітохондрії [2]. Міграція мітохондрій уздовж мікротрубочкового цитоскелетного апарату сприяє забезпеченню АТФ у локалізованих ділянках, що потребують біохімічної енергії [4]. Мітохондріальна дисфункція, спричинена аберантним мітохондріальним транспортом, ідентифікується як один з важливих патогенних факторів нейродегенеративних розладів і раку [2].

Мітохондріальна динаміка регулює клітинний метаболізм. Існує кореляція між балансом потреби й постачання енергії та структурою мітохондрій. Коли клітини вирощуються в середовищах, багатих на поживні речовини, вони часто демонструють фрагментовані мітохондрії з порушенням ОХРНOS, зниженою кількістю мтДНК та підвищеним виробленням АФК. З іншого боку, мітохондрії в клітинах, що відчувають дефіцит поживних речовин, зазвичай залишаються пов'язаними протягом тривалішого часу, підтримують високоефективний ОХРНOS і підвищений рівень АТФ. Така адаптація, що включає зміни біоенергетичної ефективності та здатності до синтезу АТФ, пов'язана з ремодельованням архітектури мітохондрій. Мітохондріальне ділення, спричинене дефіцитом мітофузину або зниженням активності ГТФази, проявляється як метаболічна дисфункція, а саме пригнічення ОХРНOS, зниження синтезу АТФ, виснаження мтДНК та підвищений рівень АФК, які беруть участь у різних патологічних станах. І навпаки, злиття мітохондрій протидіє метаболічним порушенням, головним чином шляхом посилення генерації ОХРНOS і АТФ, а також запобігання мітофагії мітохондрій [2].

Рух клітин є фундаментальним для кількох різних аспектів фізіології, як-от ріст тканин, загоєння ран, імунний захист, епітеліально-мезенхімальний перехід (ЕМП) та процеси, пов'язані з метастазуванням злоякісних пухлин. За міграції клітин мітохондрії поляризуються в бік апікальної частини, де вони забезпечують енергію для ремодельовання актинового цитоскелета. Події поділу та злиття мітохондрій на передньому краю мають вирішальне значення для локалізованої кальцієвої сигналізації, яка необхідна для спрямованої міграції. Коли епітеліальні клітини зазнають ЕМП, вони втрачають свої міжклітинні з'єднання та поляризацію й набувають фенотипу мезенхіми. У результаті ракові клітини здатні легше вторгатися та метастазувати. Транспорт імунних клітин охоплює різні аспекти, як-от міграція, інфільтрація та хоумінг, що також регулюється зміненою динамікою мітохондрій [2].

Диференціація клітин – це процес, за допомогою якого стовбурові клітини трансформуються в спеціалізовані типи клітин з унікальними функціональними властивостями. Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК), що походять з різних сполучних тканин, – це універсальні стромальні клітини, здатні диференціюватися в різноманітні клітинні лінії, як-от остеобласти, адипоцити та міобласти. Під час адипогенезу, процесу диференціації МСК в адипоцити, відбувається перемикання мітохондріальної динаміки від поділу до злиття. При остеогенезі спостерігається висока швидкість генерації малих, фрагментованих мітохондрій, оскільки МСК диференціюються в остеобласти, що вказує на більший поділ мітохондрій. Проблеми регуляції й аномальна мітохондріальна динаміка призводять до порушення диференціації остеокластів, що може спричиняти розвиток остеопорозу. У міру диференціації наївних Т-клітин в ефекторні Т-клітини їхня мітохондріальна маса та вироблення АТФ збільшуються, що є важливим для енергоємного процесу активації імунної відповіді та вироблення цитокінів. Формування ефекторних Т-клітин потребує активації шляхів мітохондріального біогенезу, які сприяють синтезу нових мітохондрій, необхідних для посилення клітинного метаболізму [2].

У процесі клітинного циклу морфологія, розподіл і функція мітохондрій зазнають динамічних змін. Коли клітина перебуває у фазі G1 свого поділу, мітохондрії беруть участь у процесі злиття, що забезпечує створення розгалуженої взаємопов'язаної мережі каналців, які відповідають за сприяння OXPHOS і генерацію АТФ. У міру переходу клітин у S-фазу мітохондрії зазнають поділу, створюють рухливіші мітохондрії, які можуть бути розподілені між дочірніми клітинами під час мітозу. Слід зазначити, що під час мітозу поділ допомагає вибірково видалити пошкоджені або дисфункціональні мітохондрії. Цей процес гарантує: лише здорові мітохондрії передаються дочірнім клітинам, що зменшує ризик оксидативного стресу та геномної нестабільності [2].

Апоптоз – механізм запрограмованої клітинної смерті, фундаментальний процес для клітинного гомеостазу та захисту від інфекцій. Мітохондрії відіграють вирішальну роль під час ініціації апоптотичної фази, секретиують проапоптотичні молекули, активують каспази й індукують конденсацію та фрагментацію хромосом. Процес апоптозу призводить до різкої реорганізації мітохондріальних мереж у точкові сфери, а не в довгі взаємопов'язані каналці. Апоптотичні клітини демонструють високе співвідношення поділу/злиття, тому вважається, що поділ є важливою частиною апоптозу [2].

Усупереч сучасній догмі підручників, яка описує мітохондрії як окремі органели, мітохондрії утворюють динамічні мережі всередині еукаріотичних клітин, ці взаємодії дають мітохондріям змогу спілкуватися всередині мережі. Численні клітинні процеси регулюються постійним перехресним зв'язком між мітохондріями й іншими клітинними компонентами. Мітохондрії можуть навіть перетинати межі клітин у процесі, відомому як горизонтальний мітохондріальний перенос [3].

Контакти мітохондрій з ендоплазматичним ретикулом (mitochondria-endoplasmic reticulum contact – MERC)

являють собою спеціалізоване місце взаємодії між ER і мітохондріями, слугують фундаментальною платформою для численних клітинних функцій, як-от гомеостаз кальцію, метаболізм ліпідів, регуляція ферментів ЦТК, ремоделювання мембран, мітохондріальний поділ і злиття, апоптоз і автофагія. MERC є важливими структурами для передавання сигналів і транспортування речовин між двома органелами, а порушення системи MERC пов'язані з різноманітними хворобами [5].

Порушення регуляції мітохондріальних функцій залежить від порушення мітохондріальних генів та інших чинників, як-от посттрансляційна модифікація мітохондріальних білків. Фосфорилування зазвичай використовується в мітохондріях або для модифікації функцій білків, або для активації фундаментальних сигнальних шляхів, як у середині, так і поза мітохондріями [1]. Унаслідок цього тканини/органи з високою метаболічною активністю та залежністю від OXPHOS, як-от мозок, серцевий і скелетний м'яз, є основними гравцями порушень функції мітохондрій [4].

Патологія, пов'язана з порушенням функції мітохондрій

Патологія, пов'язана з порушенням функції мітохондрій, може бути спадковою та набутою. Тому для опису патології мітохондрій використовуються терміни «первинне мітохондріальне захворювання» (ПМЗ) та «вторинна мітохондріальна дисфункція» (ВМД) [6]. Функція мітохондрій перебуває під подвійним генетичним контролем – мітохондріального геному розміром 16,6 кб, який містить лише 37 генів, і ядерного геному, який кодує решту приблизно 1300 білків мітопротеома. Мітохондріальна дисфункція може виникати через дефекти або мтДНК, або ядерних мітохондріальних генів, і може проявлятися в дитинстві чи дорослому віці зі значною клінічною гетерогенністю й ураженням одного органа/тканини чи багатьох систем [7]. ПМЗ можуть виникати через мутації в генах мтДНК та/або яДНК, що кодують білки ланцюга електронного транспорту. На противагу цьому, ВМД може супроводжувати багато патологічних процесів, не асоційованих з OXPHOS, як-от спадкові хвороби з мутаціями в генах, що не пов'язані з OXPHOS. ВМД також може бути набутою внаслідок несприятливого впливу довкілля, котрий може спричинити оксидативний стрес. Останній може призвести до змін мтДНК, що спостерігаються при старінні, запальних реакціях, прийманні мітоксичних препаратів тощо. Отже, ВМД може бути спадковою або набутою, що є важливою відмінністю від ПМЗ, які можуть бути лише успадкованими. Розрізнення того, чи є мітохондріальна дисфункція спадковою чи набутою, є надзвичайно складним завданням [6].

Первинні мітохондріальні захворювання

ПМЗ є одними з найпоширеніших уроджених порушень метаболізму із частотою ~1:4000, що призводять до летальних наслідків протягом першого десятиліття життя. На сьогодні виявлено патогенні варіанти понад 300 генів, які спричиняють ПМЗ, при цьому фенотип пацієнта демонструє дефіцит у тканинах, які потребують високого рівня метаболізму, що призводить до нейродегенерації,

нервово-м'язової дистрофії, кардіореспіраторної недостатності та важкого оксидативного пошкодження. Зі значною гетерогенністю як у моделях успадкування, так і у фізіологічних проявах, ці стани створюють чіткі труднощі для цілеспрямованої медикаментозної терапії, де ефективні терапевтичні заходи залишаються недосяжними в клінічній практиці [4].

Конкретні розлади можуть істотно відрізнятися: наприклад, поширені розлади, індуковані мутаціями мтДНК, охоплюють хронічну прогресивну зовнішню офтальмоплегію, синдром Кернса – Сейра, спадкову оптичну нейропатію Лебера та мітохондріальну енцефаломіопатію з лактатним ацидозом й інсультподібними епізодами, тоді як синдром Лі, тяжке нейродегенеративне ПМЗ, спричинений переважно мутаціями в яДНК. Однак важливо, що загальний фенотип пацієнта подібний для різних типів мутацій і моделей успадкування, де м'язова слабкість, нейродегенерація, атаксія, кардіоміопатія й офтальмологічні аномалії є поширеними ознаками. Дегенерація тканин/органів, що лежить в основі цих фенотипових змін (тобто в м'язах, мозку та серці), виникає значною мірою через мітохондріальну недостатність і недостатність енергетичного забезпечення [4].

Вторинна мітохондріальна дисфункція

Перелік не-ПМЗ-розладів і патологічних процесів, які включають ВМД, постійно зростає, оскільки науковці роблять дедалі більше відкриттів, що багато хвороб пов'язані з функцією мітохондрії. ВМД, ймовірно, набагато поширеніша, ніж ПМЗ [6].

Мітохондріальні захворювання без порушення OXPHOS не мають ознаки дисфункції ферментів дихального ланцюга, проте пов'язані з дефектами ферментів циклу Кребса чи транспорту кофакторів [7]. Широкий спектр міопатій і м'язових дистрофій має вагомий доказ ВМД. Прикладами є спінальна м'язова атрофія, міопатія Бетлема, атаксія Фрідрейха, спадкова спастична парاپлегія, хвороба Вільсона. Патогенетичні механізми при цих станах охоплюють виснаження мтДНК, порушення регуляції проникності мітохондрій і дефектну автофагію [6]. Мутації в генах, що регулюють злиття та поділ мітохондрій, як-от MFN2, Dp1 і Opa1, значною мірою спричиняють розвиток різних неврологічних захворювань. Зокрема, хвороба Шарко – Марі – Тута й autosomно-домінантна атрофія зорового нерва є генетичними захворюваннями, пов'язаними з мітохондріальною дисфункцією [2].

Хромосомні дефекти можуть призвести до ВМД через порушення роботи ядерних генів, що керують мітохондріями. Синдром Дауна (СД), або трисомія-21, є одним з репрезентативних хромосомних розладів, пов'язаних з мітохондріальною дисфункцією. Хромосома-21 містить ген, що кодує Cu,Zn-супероксиддисмутази (СОД). З'єднання додаткової копії SOD1 призводить до окисно-відновного дисбалансу через надмірну експресію Cu,Zn-СОД, що спричиняє оксидативний стрес через надлишкове вироблення АФК мітохондріями. Мутації гена SOD1 і ВМД також мають домінуючий негативний вплив на патогенез бічного аміотрофічного склерозу [6].

Значна кількість уроджених порушень метаболізму включає ВМД як частину своїх фенотипів. Типовими прикладами є метилмалонова та пропіонова ацидурії, порушення окислення жирних кислот, порушення синтезу пуринів/піримідинів, порушення циклу сечовини, як-от аргініноянтарна ацидурія, спричинена дефіцитом ліази, та багато інших [6].

Мітохондрії вважаються критичними компонентами вродженої імунної відповіді. Імунна система потребує значної кількості енергії, АТФ необхідна для функціонування нейтрофілів і Т-клітин, а також для презентації й обробки антигенів. Під час системних інфекцій імунна система витрачає велику кількість АТФ для розвитку запальної реакції. Запальні реакції призводять до катаболізму та високих темпів споживання АТФ через масове вивільнення прозапальних цитокінів. У певний момент, якщо споживання АТФ досить високе, може розвинути ВМД, особливо якщо інфекція тяжка, а імунна відповідь сильна. Однак, якщо особа вже має попередню ВМД, мітохондрії можуть бути не в змозі задовольнити додаткові потреби; це призводить до нездатності забезпечити достатню кількість АТФ для основної клітинної функції, що спричиняє неврологічний регрес. Нейрорегресія в контексті інфекції є ознакою мітохондріальних захворювань, коли нерідко виникають тяжкі та навіть небезпечні для життя ускладнення з інфекційною інфекцією [6].

При автоімунних захворюваннях витрати АТФ ідуть на формування імунної відповіді проти власних тканин організму. ВМД було задокументовано при різних автоімунних процесах, як-от розсіяний склероз. Автоімунні хвороби шкіри, як-от вульгарна пухирчатка та вовчак, пов'язані з підвищеним рівнем антимітохондріальних антитіл, що може зумовити зміни енергетичного метаболізму мітохондрій. Ба більше, дефектні мітохондрії можуть призвести до автоімунної активності з утворених неопептидів і нейродегенерації [6].

Змінена мітохондріальна динаміка є основним підґрунтям нейродегенеративних розладів у разі хвороби Альцгеймера (ХА) та хвороби Паркінсона (ХП). Істотною характеристикою мітохондріальної динаміки є злиття/поділ і розподіл мітохондрій по дендритних шипиках у нейронах і синапсах, що підтримує синаптичну функцію. Пригнічення фрагментації мітохондрій призводить до зменшення концентрації мітохондрій у дендритних шипиках і зменшення синаптичного розвитку, тоді як стимулювання поділу сприяє утворенню синапсів [2]. Нейродегенеративні хвороби характеризуються втратою нейронів та їхніх допоміжних структур, як-от мієлін. В основі цих розладів є дефекти комунікації в MERC, зменшення щільності MERC, мітохондріальна дисфункція, зменшення поглинання іонів кальцію мітохондріями після їх вивільнення з ЕР і змінений ліпідний обмін [5]. Нейротоксини й мутації, пов'язані з ХП, індукують мітохондріальну дисфункцію, що спричиняє експресію мієлоїдними клітинами прозапальних медіаторів, як-от субстрат інфламасоми pro-IL-1 β та мікрогліальна інфламасома NLRP3 [8]. Ранні дослідження етіопатогенезу ХП показали, що мітохондріальна дисфункція, накопичення білка та старіння є основними чинниками розвитку хвороби. Ідентифікація кількох сімей, які демонструють менделівський тип успадкування, та дослідження близнюків надали

докази про внесок генетики в розвиток ХП, що завершилося приблизно в середині 1990-х років відкриттям першого гена, пов'язаного з ХП, а саме α -синуклеїну (SNCA). Наступними роками молекулярна характеристика пацієнтів з ХП та їхніх сімей призвела до ідентифікації кількох генів, пов'язаних із захворюванням. Деякі гени пов'язані з менделівським типом успадкування, тоді як інші збільшують ризик розвитку ХП зі старінням [9].

ХА зазвичай супроводжується накопиченням амілоїдно-гоф-пептиду та гіперфосфорильованого τ -білка, зміною сигналу іонів кальцію, зниженням регуляції кількох типів ліпідів, запальною реакцією й апоптозом. Усі ці зміни пов'язані із центром сигналізації MERC [5]. Мітохондріальна дисфункція може відігравати первинну роль принаймні в підгрупі пацієнтів зі спорадичною ХА. У носіїв автосомно-домінантних мутацій у разі ХА, де первинну роль відіграє шлях профілю біомаркерів, пов'язаний з амілоїдом, порушення енергетичного обміну є інваріантною ознакою, що передує клінічному початку хвороби. Це свідчить, що мітохондріальна дисфункція відіграє вищу роль, хоча й вторинну щодо інших фундаментальних подій ХА, в опосередкуванні й посиленні нейрональної дисфункції та нейродегенерації. Незалежно від того, чи відіграє мітохондріальна дисфункція первинну чи вторинну роль, порушена мітохондріальна біоенергетика, підвищений оксидативний стрес і порушений мітохондріальний геном є постійними ознаками мітохондріальних аномалій у разі ХА, які взаємодіють один з одним та утворюють шкідливе коло патогенезу [10].

Хвороба Гантінгтона (ХГ) – це прогресивне автосомно-домінантне нейродегенеративне захворювання, котре характеризується когнітивним зниженням, руховою дисфункцією та психічними розладами. ХГ спричиняється розширенням CAG-повторів у гені НТТ, що призводить до вироблення токсичного мутантного білка НТТ (mHTT) й аномалій мтДНК. Мітохондріальна дисфункція порушує гомеостаз кальцію, енергетичний обмін і збільшує оксидативний стрес, що зумовлює нейрональну дисфункцію та загибель клітин за цієї хвороби [11].

При раку мітохондрії керують кількома клітинними процесами, критично важливими для розвитку пухлини. Метаболічне перепрограмування дає раковим клітинам змогу використовувати аеробний гліколіз, метаболізм глутаміну та зміни ліпідів, підтримувати неконтрольований ріст, виживання та стійкість до лікування. Генетичні й епігенетичні зміни в мтДНК і яДНК порушують OXPHOS, динаміку ЦТК й окисно-відновний гомеостаз, стимулюють онкогенну прогресію. Мітохондріальна дисфункція в пухлинах є дуже гетерогенною, впливає на фенотипи хвороб і реакції на лікування різних типів раку. У мікрооточенні пухлини мітохондрії суттєво впливають на імунні відповіді, модулюють виживання та функцію Т-клітин, поляризацію макрофагів, цитотоксичність NK-клітин і активацію нейтрофілів. Вони також опосередковують функції стромальних клітин, особливо у фібробластих, пов'язаних з раком, та ендотеліальних клітинах пухлини [12].

Нещодавні дослідження показали тісний зв'язок між MERC і серцево-судинними хворобами. Порушення функції

оброблення кальцію мітохондріями й апоптоз, спричинені аномальною регуляцією іонів кальцію, вважаються ключовим фактором виникнення серцево-судинних захворювань. Зв'язок між MERC і серцево-судинним ремоделюванням є двонаправленим. Поглинання кальцію важливе для підтримання нормальної функції кардіоміоцитів. Іони кальцію мають пройти кілька критичних регуляторних етапів через MERC, і зміни на кожному етапі можуть спричинити значні метаболічні або апоптотичні дефекти в кардіоміоцитах. Наприклад, підвищена близькість ER-мітохондрій може збільшити кількість поглинання кальцію мітохондріями, тим самим активуючи зв'язок збудження – скорочення та сприяючи синтезу АТФ у кардіоміоцитах [5].

Порушення функції мітохондрій було визначено як ключову характеристику серцевої недостатності (CH), що зменшує синтез АТФ, збільшує утворення АФК і призводить до зниження енергопостачання клітин серцевого м'яза, порушення скоротливої функції та прогресування CH.

Дедалі більше досліджень показують, що неправильне злиття та поділ, невелика фрагментація й деполяризації мітохондрій посилюють розвиток CH. Стимуляція мітохондріального злиття запобігає загостренню CH [2]. Цукровий діабет – це хронічне метаболічне захворювання, що може призвести до широкого спектра ускладнень. З діабетом і його ускладненнями пов'язані MERC. Мітохондріальна дисфункція й порушення гомеостазу ліпідів та іонів кальцію зазвичай пов'язані з інсулінорезистентністю й дисфункцією β -клітин. Дослідження показали, що мітохондріальна дисфункція та порушення в ER є ключовими причинами діабетичної кардіоміопатії [5].

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) охоплює низку захворювань, що проявляються патологічним відкладенням жиру в печінці за відсутності надмірного вживання алкоголю в анамнезі. При НАЖХП спостерігається підвищений потік жирних кислот у гепатоцитах, що призводить до збільшення імпорту й окислення жирних кислот у мітохондріях. Спостерігається підвищене утворення НАДН і ФАДН₂ через окиснення жирних кислот і ЦТК. При цьому частка високоенергетичних електронів витікає з ланцюга транспорту електронів і може безпосередньо реагувати з киснем та утворювати супероксидні радикали всередині мітохондрій. АФК пошкоджують мітохондріальну мембрану та мтДНК. АФК є прозапальними, оскільки вони можуть активувати ядерний фактор κ B та сімейство рецепторів, подібних до нуклеотидозв'язувального олігомеризаційного домену – інфламасому, що містить піриновий домен-3 (NLRP3), для стимуляції вироблення запальних цитокінів, як-от IL-1 β , IL-6 і фактор некрозу пухлин- α . У результаті моноцити периферичної крові й інші клітини імунних медіаторів рекрутуються до паренхіми печінки, що призводить до запалення та подальшого посилення оксидативного стресу, а також активації клітин Купфера й некрозу гепатоцитів. Отже, мітохондріальна дисфункція є основним фактором запалення печінки та гепатоцелюлярного некроптозу [13].

Стратегії для лікування мітохондріальних захворювань

Лікування мітохондріальних захворювань є складним завданням, оскільки на сьогодні воно практично є лише

симптоматичним. Більшість методів терапії спрямовані або на покращення функції мітохондрій, або на лікування наслідків мітохондріальної дисфункції. Окремі методи лікування спрямовані на збільшення субстрату дихального ланцюга, посилення переносу електронів у дихальному ланцюгу чи спробу біохімічного обходу певних комплексів дихального ланцюга [14].

При мітохондріальній дисфункції показано фізичні вправи та тренування, що покращують окислювальну здатність. Фізичні тренування посилюють біогенез мітохондрій (через шляхи, що включають PGC-1 α та PPAR), покращують процеси OXPHOS і модулюють динаміку мітохондрій (злиття/поділ) [15]. Слід уникати призначення препаратів з мітохондріальною токсичністю: стероїдів, антиретровірусних, аміноглікозидних антибіотиків, вальпроєвої кислоти [14].

Деякі методи лікування дисфункції мітохондрій спрямовані на посилення компонентів дихального ланцюга та покращення переносу електронів. До препаратів, які посилюють транспорт електронів на різних рівнях дихального ланцюга, належать коензим Q₁₀, ідебенон і рибофлавін. Лікарські засоби, спрямовані на збільшення доступності субстрату дихального ланцюга, включають тіамін, карнітин і синтетичний агент дихлорацетат [16]. Деякі засоби, що використовуються для лікування мітохондріальних розладів, спрямовані на зменшення впливу токсичних метаболітів за допомогою антиоксидантів. До них належать цистеїн, вітамін Е, ліпоєва кислота та N-ацетилцистеїн [14]. Досліджуваний препарат з антиоксидантною активністю EPI-743 (ватикінон) – це аналог пара-бензохінону, який приблизно в 1000-10 000 разів потужніший за коензим Q₁₀ або ідебенон у захисті мітохондрій від оксидативного стресу. EPI-743 має здатність зв'язуватися та модулювати оксидоредуктази, що призводить до притуплення експресії генів елемента антиоксидантної відповіді, збільшення вироблення відновленого глутатіону та покращення окисно-відновного статусу [17].

Для обходу компонентів дихального ланцюга застосовують сукцинат, вітамін С та вітамін К у формі менадіону. Креатин, який з'єднується з фосфатом у мітохондріях з утворенням фосфокреатину, діє як буфер для АТФ. Він служить джерелом високоенергетичного фосфату, що вивільняється під час анаеробного метаболізму [14]. Моногідрат креатину є однією з найширше використовуваних харчових добавок серед активних людей і спортсменів, а також може слугувати терапевтичним засобом. Креатин покращує доступність високоенергетичних фосфатів, а також має антиоксидантну, нейрозахисну та кальцієво-гомеостатичну дію. Ці характеристики можуть мати прямий вплив на клітинну біоенергетику, виживання та здоров'я мітохондрій, особливо під час стресових станів, як-от ішемія й травми [18].

Для лікування ВМД застосовують препарати, що впливають на метаболізм оксиду азоту. Аргінін, напівнезамінна амінокислота, що бере участь у рості, детоксикації сечовини та синтезі креатину, виробляє оксид азоту, який має нейромедіаторні й судинорозширювальні властивості. Застосування L-аргініну підвищує активність мітохондріальної

цитохром-С-оксидази, знижує рівень цитохрому С у цитозолі, підвищує рівень АТФ, зменшує фрагментацію та відновлює ультраструктурні зміни мітохондрій [19].

Безафібрат, агоніст рецептора, активованого проліфератором пероксисом (PPAR), який керує мітохондріальним біогенезом, розглядають як фармацевтичний засіб, що покращує мітохондріальне дихання. Він покращує вироблення нейронального АТФ, посилює OXPHOS у мітохондріальному стрес-тесті, покращує базальне дихання й АТФ-пов'язане дихання [20].

Ресвератрол (3,5,4'-тригідрокситрансстильбен) – це природний компонент, присутній у низьких концентраціях у шкірці червоного винограду та добре вивчений щодо його здатності активувати сиртуїни, як-от SIRT1 у ссавців. Сиртуїни відіграють важливу роль у проліферації мітохондрій, збільшують активність пероксисомного проліфераторного активатора γ -коактиватора-1 α (PGC-1 α). Ресвератрол сприяє деацетилюванню й активації PGC-1 α , «головного регулятора» мітохондріального біогенезу. У фізіологічно відповідних концентраціях ресвератрол послаблює мітохондріальний оксидативний стрес в ендотеліальних клітинах, що робить внесок у цитопротекцію [21].

Терапевтичні засоби на основі сірководню (H₂S) мають потенціал лікування пацієнтів, оскільки вони можуть виступати мітохондріальним субстратом і посттрансляційним регулятором і мати терапевтичний ефект за вікових мітохондріальних дисфункцій і нейродегенеративних мітохондріальних захворювань. H₂S може стимулювати мітохондріальне дихання, збільшувати вироблення енергії, мітохондріальну функцію та зменшувати загибель клітин [4].

На стадії розроблення перебувають інгібітори поділу мітохондрій. Інгібітори динамінопов'язаного білка-1 (Drp1) – це тип хімічних сполук, які можуть блокувати активність Drp1 і перешкоджати його належному функціонуванню. Ці інгібітори або діють безпосередньо через вплив на ГТФазну активність Drp1, або порушують взаємодію між Drp1 і його зв'язувальними білками. Було розроблено та досліджуються кілька інгібіторів Drp1 (Mdivi-1, P110, Dynasore, ексенатид і DRP1i27) щодо їх потенційного використання в лікуванні різних метаболічних розладів [22].

На сьогодні вивчаються можливості генної терапії при ПМЗ. До них належать підходи до заміни генів на основі рекомбінантного аденоасоційованого вірусу для розладів ядерних генів, удосконалення нуклеаз, які руйнують молекули мтДНК з патогенними варіантами, як-от ефекторні нуклеази, подібні до активаторів транскрипції, нуклеази цинкових пальців і мегануклеази (міто-ARCUS). Наразі розроблюються технології редагування генів [23].

Через складність проблеми мітохондріальної дисфункції та неуспішність лікування хворих, окрім вищезазначених препаратів, додатково досліджуються терапевтичні можливості інших лікарських засобів, як-от мелатонін, гідразон М1, пунікалагін, інозин, фебуксостат, розиглітазон, вітамін В3 (в кількох формах: ніотинова кислота (ніацин), нікотинамід і нікотинамід рибозид), гідрокситирозол, кверцетин, куркумін, глутатіон, цистеамін, ліпоєва кислота, 5-аміноімідазол-4-карбоксамід рибонуклеозид,

інгібітори фосфодіестерази 5-го типу (силденафіл, аванафіл) та інші [24].

Висновок

Мітохондрії є складно організованими органелами, центром клітинного метаболізму, при порушенні належного функціонування котрих виникають патологічні стани вродженого або набутого генезу. Надзвичайна клінічна, генетична та біохімічна мінливість ПМЗ у поєднанні з невеликою кількістю пацієнтів і частою відсутністю адекватних доклінічних моделей обмежують пошук корисних

клінічних результатів і розроблення ефективної терапії. Посилення мітохондріальної функції та вироблення АТФ шляхом фармакологічної стимуляції мітохондріального біогенезу, мітофагії, мітохондріальної динаміки та детоксикації АФК за допомогою антиоксидантів може становити загальну стратегію для пом'якшення або принаймні часткової корекції різних клінічних наслідків. Хоча ці стратегії не вирішують проблему в корені, вони в принципі адаптовані до великої групи мітохондріальних захворювань і дисфункції та можуть допомогти покращити якість життя пацієнтів [24].

Література/References

1. Bruni F. Mitochondria: from physiology to pathology. *Life*. 2021; 11 (9): 991. DOI: 10.3390/life11090991.
2. Chen W., Zhao H., Li Y. Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets. *Sig. Transduct. Target. Ther.* 2023; 8: 333. DOI: 10.1038/s41392-023-01547-9.
3. Gnaiger E., MitoEAGLE Task Group. Mitochondrial physiology. *Bioenerg. Commun.* 2020; 2020: 1. DOI: 10.26124/bec.2020-0001.v1.
4. Slade L., Deane C.S., Szewczyk N.J., Etheridge T., Whiteman M. Hydrogen sulfide supplementation as a potential treatment for primary mitochondrial diseases. *Pharmacol. Res.* 2024; 203: 107180. DOI: 10.1016/j.phrs.2024.107180.
5. Mulin Liu. Mitochondrial and ER contact sites related to physiology and diseases. *Proceedings of the 4th International Conference on Biological Engineering and Medical Science*. 2024; 64: 98-113. DOI: 10.54254/2753-8818/2024.18004.
6. Niyazov D.M., Kahler S.G., Frye R.E. Primary mitochondrial disease and secondary mitochondrial dysfunction: importance of distinction for diagnosis and treatment. *Mol. Syndromol.* 2016; 7 (3): 122-137. DOI: 10.1159/000446586.
7. Alston C.L., Rocha M.C., Lax N.Z., Turnbull D.M., Taylor R.W. The genetics and pathology of mitochondrial disease. *J. Pathol.* 2017; 241 (2): 236-250. DOI: 10.1002/path.4809.
8. Lawrence G.M.E.P., Holley C.L., Schroder K. Parkinson's disease: connecting mitochondria to inflammasomes. *Trends Immunol.* 2022; 43 (11): 877-885. DOI: 10.1016/j.it.2022.09.010.
9. Trevisan L., Gaudio A., Monfrini E., Avanzino L., Di Fonzo A., Mandich P. Genetics in Parkinson's disease, state-of-the-art and future perspectives. *Br. Med. Bull.* 2024; 149 (1): 60-71. DOI: 10.1093/bmb/ldad035.
10. Wang W., Zhao F., Ma X., Perry G., Zhu X. Mitochondria dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: recent advances. *Mol. Neurodegener.* 2020; 15 (1): 30. DOI: 10.1186/s13024-020-00376-6.
11. Joshi D.C., Chavan M.B., Gurow K., Gupta M., Dhaliwal J.S., Ming L.C. The role of mitochondrial dysfunction in Huntington's disease: implications for therapeutic targeting. *Biomed. Pharmacother.* 2025; 183: 117827. DOI: 10.1016/j.biopha.2025.117827.
12. Du H., Xu T., Yu S., Wu S., Zhang J. Mitochondrial metabolism and cancer therapeutic innovation. *Sig. Transduct. Target. Ther.* 2025; 10: 245. DOI: 10.1038/s41392-025-02311-x.
13. Prasun P., Ginevic I., Oishi K. Mitochondrial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease and alcohol related liver disease. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 6: 4. DOI: 10.21037/tgh-20-125.
14. Avula S., Parikh S., Demarest S., Kurz J., Gropman A. Treatment of mitochondrial disorders. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2014; 16 (6): 292. DOI: 10.1007/s11940-014-0292-7.
15. Zhu W., Zhou Z., Sun J., Si J. Effects of exercise training on skeletal muscle mitochondrial outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Front. Physiol.* 2025; 16: 1671926. DOI: 10.3389/fphys.2025.1671926.
16. El-Hattab A.W., Zarante A.M., Almannai M., Scaglia F. Therapies for mitochondrial diseases and current clinical trials. *Mol. Genet. Metab.* 2017; 122 (3): 1-9. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.09.009.
17. Enns G.M., Cohen B.H. Clinical trials in mitochondrial disease: an update on EPI-743 and RP103; an update on EPI-743 and RP103. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*. 2017; 5. DOI: 10.1177/2326409817733013.
18. Marshall R.P., Droste J.N., Giessing J., Kreider R.B. Role of creatine supplementation in conditions involving mitochondrial dysfunction: a narrative review. *Nutrients*. 2022; 14 (3): 529. DOI: 10.3390/nu14030529.
19. Mabalirajan U., Ahmad T., Leishangthem G.D., Dinda A.K., Agrawal A., Ghosh B. L-arginine reduces mitochondrial dysfunction and airway injury in murine allergic airway inflammation. *Int. Immunopharmacol.* 2010; 10 (12): 1514-1519. DOI: 10.1016/j.intimp.2010.08.025.
20. Crockett A.M., Colón M.C.V., Kebir H., Smith F.M., Iascone D.M., et al. Bezafibrate improves mitochondrial function, blood-brain barrier integrity, and social deficits in models of 22q11.2 deletion syndrome. *Sci. Transl. Med.* 2025; 17 (812): eads2116. DOI: 10.1126/scitranslmed.ads2116.
21. Ungvari Z., Sonntag W.E., de Cabo R., Baur J.A., Csiszar A. Mitochondrial protection by resveratrol. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2011; 39 (3): 128-132. DOI: 10.1097/JES.0b013e3182141f80.
22. Yu T., Wang L., Zhang L., Deuster P.A. Mitochondrial fission as a therapeutic target for metabolic diseases: insights into antioxidant strategies. *Antioxidants*. 2023; 12 (6): 1163. DOI: 10.3390/antiox12061163.
23. Keshavan N., Minczuk M., Viscomi C., Rahman S. Gene therapy for mitochondrial disorders. *J. Inher. Metab. Dis.* 2024; 47 (1): 145-175. DOI: 10.1002/jimd.12699.
24. Bottani E., Lamperti C., Prigione A., Tiranti V., Persico N., Brunetti D. Therapeutic approaches to treat mitochondrial diseases: "one-size-fits-all" and "precision medicine" strategies. *Pharmaceutics*. 2020; 12 (11): 1083. DOI: 10.3390/pharmaceutics12111083.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Опімах Світлана Генріхівна

Старша наукова співробітниця відділення діагностики, терапії і клінічної фармакології захворювань легень ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Канд. мед. наук.

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4631-2048

Opimakh Svitlana Genrikhivna

Senior Researcher at the Department of Diagnostics, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases, SI "National Scientific Center of Phthisiatry, Pulmonology and Allergology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine".

PhD in Medicine.

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4631-2048

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Опімах Світлана Генріхівна

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

E-mail: opimakh@ifp.kiev.ua

DOI: 10.32902/2663-0338-8-2025-4-25-32