

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 19, №1

2020



ОБЗОРЫ

УДК 616-092.18:615.03

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИГИПОКСАНТОВ В ЛЕЧЕНИИ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ДИСФУНКЦИЙ

© Новиков В.Е., Левченкова О.С., Иванцова Е.Н.

*Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, 214019, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Анализ эффективности лекарственных препаратов с преимущественно антигипоксическим действием в лечении митохондриальных дисфункций (МД).

Методика. Сбор, систематизация и анализ экспериментальных и клинических данных современных научных исследований по соответствующей проблеме.

Результаты. МД могут быть обусловлены генетическими нарушениями митохондриального или ядерного генома (первичные МД или митохондриальные болезни), а также структурными, функциональными и биохимическими дефектами митохондрий на фоне других заболеваний (вторичные МД). Характеризуются МД нарушением тканевого дыхания, недостаточностью синтеза АТФ, снижением энергетического обмена. Клинические проявления МД полисистемны и полиморфны. В лечении МД применяют энерготропную фармакотерапию, в том числе препараты с антигипоксическим действием. Представлены результаты использования различных по структуре и механизму действия антигипоксантов в лечении первичных и вторичных МД. Применение энерготропных средств для лечения МД не всегда является эффективным. Более рационально использовать комбинацию препаратов, которые будут воздействовать на разные этапы процесса образования энергии. Наиболее часто при МД в комбинации используют такие препараты, как L-карнитин, коэнзим Q10, цитохром С, сукцинатсодержащие препараты. Однако использование энерготропных препаратов и средств с антигипоксическим действием не способно полностью излечить больного и купировать все проявления его заболевания.

Заключение. Применение энерготропных средств в лечении МД требует дальнейшего изучения. Остаются открытыми многие вопросы (выбор суточных доз препаратов, продолжительность лечения, рациональные комбинации). При первичных МД вариабельность фенотипов, клинико-генетические различия групп пациентов не позволяют создать однородные выборки для анализа эффективности и безопасности терапии. Представленные в литературе данные являются результатами разной степени надежности. Они не позволяют в полной мере оценить перспективы применения антигипоксантов в лечении МД. Необходимы унифицированные требования к исследованиям, связанным с митохондриальными нарушениями, которые в сочетании с постоянным углублением знаний патогенеза МД позволят разработать более эффективные схемы их лечения.

Ключевые слова: митохондрии, митохондриальные дисфункции, митохондриальные болезни, энерготропные средства, антигипоксанты

POSSIBILITIES OF ANTIHYPOXANT USE FOR MITOCHONDRIAL DYSFUNCTIONS

Novikov V.E., Levchenkova O.S., Ivantsova E.N.

*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract*

Objective. To analyze the effectiveness of drugs with antihypoxic effect in the treatment of mitochondrial dysfunctions.

Methods. Collection, systematization and analysis of experimental and clinical data of current scientific research about the problem.

Results. Mitochondrial dysfunctions (MD) can be caused by genetic disorders of the mitochondrial or nuclear genome (primary MD or the mitochondrial diseases), as well as structural, functional and biochemical defects of mitochondria caused by other diseases (secondary MD). MD are characterized by

impaired tissue respiration, ATP synthesis deficiency and decreased energy metabolism. The clinical implications of MD are polysystemic and polymorphic. The energotropic pharmacotherapy including drugs with an antihypoxic effect is used for MD treatment. The results of antihypoxant usage with different structure and mechanism of action for treatment of primary and secondary MD are presented in the paper. The use of energotropic agents for MD treatment is not always effective. It is more rational to use the drug combination that influences different stages of energy production. The combinations of L-carnitine, coenzyme Q10, cytochrome C and succinate-containing drugs are frequently used for MD. However, the usage of energotropic and antihypoxic drugs is not able to cure the patients and stop the progression of all disease displays.

Conclusion. The use of energotropic agents in the MD treatment requires further research. Numerous issues remain open (daily drug doses choice, treatment duration, rational combinations). The phenotype variability and the uniqueness of diagnosed cases, clinical and genetic differences between patient groups with mitochondrial diseases fail to create homogeneous samplings for therapy effectiveness and safety analysis. The literature data are the results of different degrees of reliability. They do not allow to evaluate completely the possibilities of antihypoxant use in the MD treatment. It is necessary to unify requirements for investigations related to mitochondrial disorders, which, in combination with a constant improvement of MD pathogenesis knowledge will contribute to the development of more effective treatment regimens.

Keywords: mitochondria, mitochondrial dysfunctions, mitochondrial diseases, energotropic drugs, antihypoxants

Введение

Митохондрии являются важнейшими органеллами любой клетки организма человека и выполняют большое количество функций. Наиболее важная из них – образование в биохимических циклах клеточного дыхания молекул АТФ. В митохондриях протекает огромное количество различных биохимических процессов, среди которых карнитиновый цикл, окисление жирных кислот, цикл трикарбоновых кислот (Кребса), перенос электронов по дыхательной цепи при помощи митохондриальных ферментных комплексов (МФК) и окислительное фосфорилирование. Поэтому нарушения функциональных возможностей митохондрий (митохондриальные дисфункции) являются наиболее значимыми, а зачастую самыми ранними этапами повреждения клеточных структур и развития различных заболеваний [53, 66, 72].

В последнее время в медицине активно развивается направление, связанное с определением значимости и роли митохондриальных дисфункций (МД) в патогенезе заболеваний [54, 58]. Представления о митохондриях постоянно расширяются и дополняются [17, 29, 30, 40, 42]. Расшифрован митохондриальный геном. Выявлены заболевания, в основе которых лежит наследственно детерминированная (первичная) или приобретенная (вторичная) дисфункция митохондрий, заключающаяся в нарушении выработки энергии в виде АТФ в процессе окислительного фосфорилирования [23, 36, 67, 74].

Вместе с развитием учения о митохондриях и МД происходит разработка и изучение лекарственных средств, способных восстанавливать нарушенный энергетический обмен клетки и увеличивать резистентность органов и всего организма к гипоксии [16, 28, 35]. Именно в митохондриях развивается гипоксический каскад биохимических процессов, что может приводить к гибели клетки. При МД происходит не только замедление митохондриального синтеза АТФ, но и нарушение обмена веществ в органелле в целом. Отсюда очевидным является факт целесообразности использования при МД антигипоксантов, так как механизм действия данного класса лекарственных средств напрямую (для препаратов прямого энергизирующего действия) или опосредованно (для препаратов непрямого энергизирующего действия) связан с коррекцией нарушений в работе митохондрий [13, 50]. Поэтому их назначение патогенетически оправдано при МД. Энерготропные препараты, активирующие транспорт митохондриальных субстратов, повышающие продукцию АТФ и снижающие уровень лактат-ацидоза, включены в протоколы лечения как первичных, так и вторичных МД. Оценке эффективности таких препаратов, привычно именуемых в России антигипоксантами, и посвящен данный обзор.

Цель работы – оценка эффективности применения лекарственных препаратов с преимущественно антигипоксическим действием в лечении первичных и вторичных митохондриальных дисфункций на основе анализа результатов экспериментальных и клинических исследований по соответствующей проблеме.

Митохондриальные дисфункции и их фармакотерапия

В конце XX в. были описаны болезни, связанные с мутациями митохондриальной ДНК (мтДНК расшифрована в 1981 г). Это так называемые первичные митохондриальные дисфункции или митохондриальные болезни. По данным конца 2017 года частота наследственных заболеваний, основным патогенетическим и этиологическим фактором которых являются митохондриальные мутации, составляет 1:5000 человек от общей численности населения нашей планеты. Мутации в мтДНК встречаются в общечеловеческой популяции чаще – 1:3500. Но не всегда мутации в мтДНК приводят к развитию заболевания. Это связано с феноменом гетероплазмии – одновременным присутствием в клетке мутантных и немутантных молекул ДНК [55, 65].

Мутации в любом из митохондриальных генов, кодирующих 13 основных субъединиц МФК и 22 митохондриальные тРНК и две рРНК, а также в любом из ядерных генов, кодирующих остальную часть митохондриальных белков, могут привести к МД и болезни [68]. К самым частым митохондриальным болезням относятся: синдром MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз, инсультоподобные эпизоды), синдром Кернса-Сейра (птоз, офтальмоплегия, двусторонняя пигментная ретинопатия, блокада сердца), синдром MERRF (миоклоническая эпилепсия с рваными мышечными волокнами), наследственная атрофия зрительных нервов Лебера (LHON), синдром NARP/MILS (невропатия, атаксия и пигментный ретинит) и др. [10, 73, 83, 85]. В основе митохондриальных дисфункций и связанных с ними заболеваний могут лежать повреждения генома ядра клетки [78, 84]. Они менее изучены по сравнению с МД, вызванными мутациями мтДНК. К ним можно отнести различные формы младенческих миопатий, болезни Лея (подострая некротизирующая энцефаломиопатия), Барта (кардиомиопатия, миопатия, задержка роста) [7, 47, 59]. При отсутствии у детей других причин отставания в нервно-психическом и физическом развитии, непереносимости физической нагрузки и мышечной слабости следует подумать о дифференциальной диагностике с митохондриальными болезнями.

Большинство митохондриальных болезней носят прогрессирующий характер и приводят к инвалидизации и смертности. Они могут развиваться в любом возрасте, около 30% случаев манифестируют в неонатальном периоде, наследуются по материнской линии. Первичные МД проявляются в основном в виде поражений центральной и периферической нервной, мышечной и сердечно-сосудистой систем, т.е. тех систем и тканей, в клетках которых представлено наибольшее количество митохондрий. Их клинические проявления: мышечная слабость, непереносимость физической нагрузки, отставание в нервно-психическом развитии, могут наблюдаться мышечные боли, приступы рвоты, судороги, инсультоподобные эпизоды, снижение слуха, птоз и офтальмоплегия [10, 21, 50]. Патогенез митохондриальных болезней можно представить поэтапно следующим образом: транспорт субстратов, их окисление, цикл трикарбоновых кислот (ЦТК), функционирование дыхательной цепи, сопряжение тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования (рис. 1). С позиции патогенеза можно выделить 3 основные группы митохондриальных заболеваний: 1) болезни процессов окислительного фосфорилирования, 2) болезни β -окисления жирных кислот, 3) дефекты метаболизма пирувата и ЦТК [38, 50, 51, 86].

Кроме первичных принято выделять вторичные митохондриальные дисфункции, возникающие при различных приобретенных заболеваниях, например, при остром коронарном синдроме, кардиомиопатии, некоторых формах прогрессирующих мышечных дистрофий, заболеваниях соединительной ткани, а также при целом ряде патологических состояний, в патогенезе которых ключевую роль играет гипоксия [35, 56, 80]. При этих заболеваниях нарушения клеточного энергообмена выступают в качестве «вторичных» звеньев патогенеза. Вторичные МД возникают при отравлении угарным газом, цианидами, солями тяжелых металлов, длительном использовании высоких доз азидотимидина, вальпроатов, аминогликозидов, при дефиците витаминов группы В [50]. Клинические проявления вторичных МД в первую очередь затрагивают функцию тех же богатых митохондриями органов и тканей, что и при первичных МД.

При митохондриальных дисфункциях нарушается гомеостаз кальция. Наблюдаемый избыток кальция способствует перегрузке митохондрий и тем самым снижению образования молекул АТФ, увеличению продукции активных форм кислорода [31, 32, 39, 41], что в конечном итоге увеличивает риск развития апоптоза и некроза. Существует прямая взаимосвязь между возрастом человека и активностью его митохондриальных структур – чем взрослее человек, тем более выражено ослабление энергообмена за счет снижения функции АТФ-продуцирующих органелл, чем отчасти объясняют сегодня развитие болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2 типа и др. [4, 79, 83].

Диагностика МД, особенно первичных, довольно трудна и требует специальных генетических исследований. В качестве ориентировочных дифференциально-диагностических критериев МД может быть использовано определение повышенной концентрации лактата (более 2,2 ммоль/л) и

пирувата (более 0,12 ммоль/л) в крови и ликворе, а также их соотношения в периферической крови (более 20) [18].

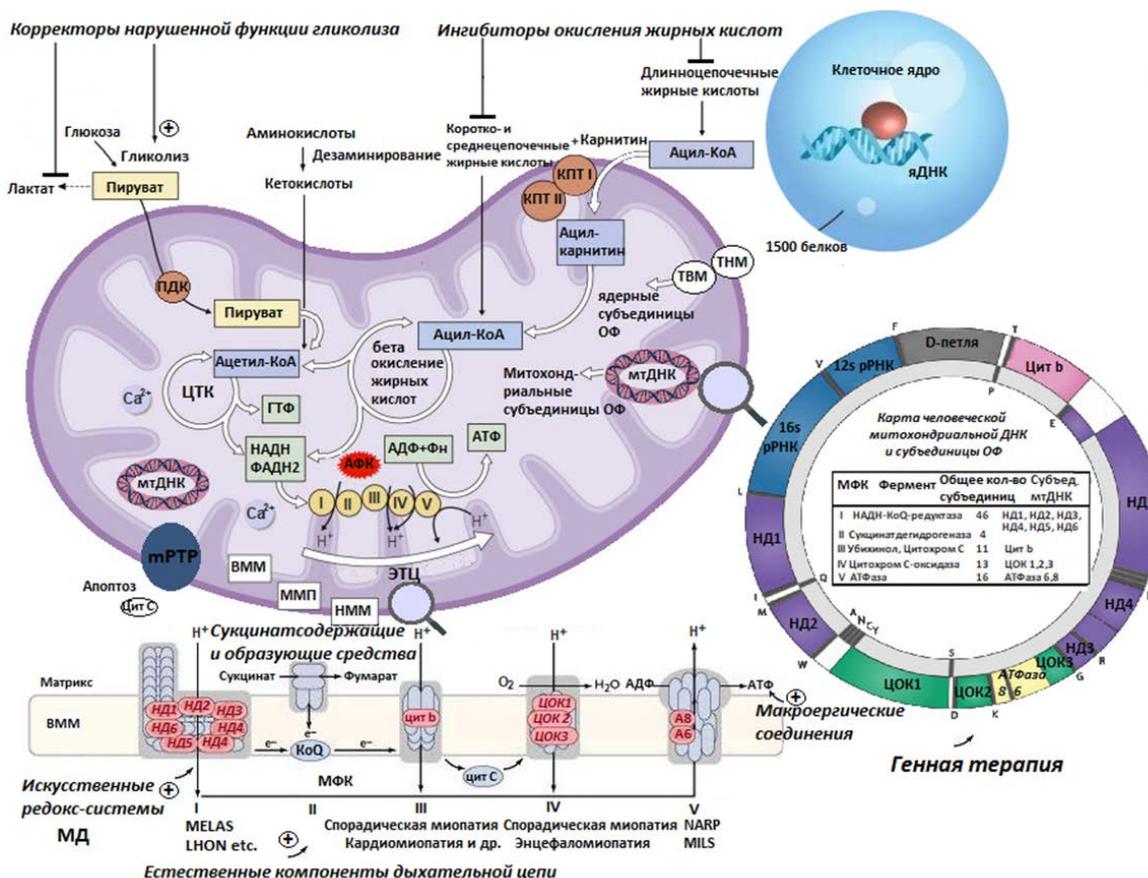


Рис. 1. Возможная локализация митохондриальных повреждений и точки приложения действия антигипоксантов. АФК – активные формы кислорода; ВММ – внутренняя мембрана митохондрий; ГТФ – гуанозинтрифосфат; КПТ I – карнитин-пальмитойлтрансфераза I; КПТ II – карнитин-пальмитойлтрансфераза II; МД – митохондриальные дисфункции; ММП – межмембранное пространство; мтДНК – митохондриальная ДНК; МФК – митохондриальные ферментные комплексы; НД – НАД-дегидрогеназа; НММ – наружная мембрана митохондрий; ОФ – окислительное фосфорилирование; ПДК – пируватдегидрогеназный комплекс; ТВМ – транслоказа внутренней мембраны; ТНМ – транслоказа наружной мембраны; ЦОК – цитохромоксидаза; ЭТЦ – электронтранспортная цепь; яДНК – ядерная ДНК; мРПР – митохондриальная пора

Наиболее показательно измерение уровня лактата в венозной крови после умеренной физической нагрузки или нагрузки легкоусвояемыми углеводами. Проводят тесты, определяющие спектр аминокислот и ацилкарнитининов в крови. Исследуют мочевую экскрецию органических кислот (в моче может повышаться уровень лактата, пирувата, фумарата, сукцината и др.). Повышается содержание жирных кислот и продуктов перекисного окисления липидов в крови [50, 65]. Увеличение уровня миоглобина, β-гидроксимасляной, ацетоуксусной кислот и аммиака в крови также может указывать на наличие МД. Показана информативность определения концентрации фактора роста фибробластов-21 (FGF-21) и особенно ростового фактора дифференцировки-15 (GDF-15) в плазме крови иммуноферментным анализом, их содержание повышается при МД [9]. Возможно проведение цитохимического анализа по определению митохондриальных ферментов (например, снижение уровня сукцинатдегидрогеназы, цитратсинтетазы и цитохром С-синтетазы) в лимфоцитах периферической крови и пунктатах некоторых органов, в седименте мочи, соскобе внутренней поверхности щеки [12].

Молекулярно-генетическое тестирование путем секвенирования митохондриального генома позволяет обнаружить вид митохондриальных мутаций с достаточно высоким соотношением

аномальной и нормальной мтДНК [65]. Отсутствие митохондриальной мутации позволяет предполагать у пациента наличие патологии, связанной с мутацией ядерной ДНК. Варианты нарушений ядерной ДНК у детей с МД встречаются чаще, чем мтДНК [75, 77]. Первичные МД (митохондриальные болезни) являются редкими орфанными заболеваниями, в настоящее время неизлечимы, но возможно затормозить их прогрессирование. Сегодня проводят комплексное лечение первичных МД, и оно включает следующие компоненты: медикаментозная терапия, диетотерапия (кетодиета), лечебная физкультура, психологическая помощь. Изучается возможность генной терапии с целью супрессии мутаций в митохондриальном геноме (находится на этапе экспериментальных исследований на культуре клеток человека).

Фармакотерапия первичных и вторичных МД включает в основном средства метаболического типа действия (энерготропные): антигипоксанты (убихинон – 2-20 мг/кг/сут, цитохром С – 30-60 мг/сут, препараты янтарной кислоты – 8-10 мг/кг/сут, L-карнитин – 20-100 мг/кг/сут, мексидол и др.) [33, 59]; ноотропы (идебенон, холина альфосцерат и др.) [9, 25, 26]; антиоксиданты (N-ацетилцистеин, митохондриально-адресованные антиоксиданты на основе пластохинола под шифром SkQ, элампретид [22, 70, 81]; витаминные и витаминоподобные препараты (препараты витамина Е – 50-300 мг/сут, С – 500-1000 мг/сут, РР – 20-30 мг/сут, В1 – 20-100 мг/сут, В2 – 100-400 мг/сут, Н – 5-30 мг/сут, липоевую кислоту – 50-200 мг/сут); препараты, уменьшающие степень лактат-ацидоза (димефосфон, L-аргинин). Следует отметить, что эффективность используемой фармакотерапии может отличаться у пациентов даже с одним и тем же молекулярно-генетическим дефектом.

Перспективы применения антигипоксантов

При оценке эффективности антигипоксантов при митохондриальных дисфункциях мы придерживались классификации, согласно которой выделяют пять основных групп препаратов антигипоксантов [15, 38]: ингибиторы окисления жирных кислот и корректоры нарушенной эффективности гликолиза; сукцинатсодержащие и сукцинатобразующие средства; естественные компоненты дыхательной цепи; искусственные редокс-системы; макроэргические соединения.

Ингибиторы окисления жирных кислот. В данной группе лекарственных препаратов выделяют 3 подгруппы: прямые ингибиторы карнитинпальмитоилтрансферазы-1 (пергекселин, этомоксир), парциальные ингибиторы окисления жирных кислот (ЖК) (триметазидин, ранолазин, мельдоний) и непрямые ингибиторы окисления ЖК (карнитин). Прямые ингибиторы активности карнитинпальмитоилтрансферазы-I необратимого действия из-за нейро- и гепатотоксичности практически не используются при митохондриальных нарушениях [38].

Триметазидин (предуктал) блокирует 3-кетоацилтиолазу, что приводит к замедлению процессов внутримитохондриального окисления как длинноцепочечных, так и короткоцепочечных ЖК, количество внутримитохондриальных активных ЖК остается неизменным [4]. Под влиянием триметазида увеличивается окисление пирувата, уменьшается внутриклеточный лактатацидоз, устраняется перегрузка ионами кальция, повышается гликолитическая продукция АТФ [38]. Свободные ЖК, которые не утилизируются в процессе β -окисления, используются в синтезе фосфолипидов мембран. Кроме того, триметазидин опосредованно повышает активность антиоксидантных ферментов, препятствуя окислительному стрессу [15]. Эффективность использования данного препарата в условиях первичных МД не выявлена, при вторичных митохондриальных дисфункциях является дискутабельной [4, 46, 81]. С одной стороны, клиническая эффективность триметазида подтверждена рандомизированными исследованиями, в ходе которых продемонстрированы его кардиопротективные свойства при ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности [64, 81]. Однако, в работе Savag M. с соавт. о влиянии триметазида на окисление жирной кислоты (пальмитоилкарнитина) и углеводов (пирувата) непосредственно в миокарде левого желудочка (волокна получены от пациентов в ходе шунтирования коронарных артерий), известный механизм действия препарата подвергается сомнению. Так, не было выявлено различий между опытной группой (получавшей до операции триметазидин в течение 30 дней в суточной дозе 70 мг) и контрольной. Непосредственное добавление на ткани миокарда *in vitro* различных концентраций триметазида не влияло на окисление жирных кислот в миокарде [63]. У пациентов со стабильной стенокардией напряжения триметазидин продемонстрировал равную способность к повышению (48%) и угнетению (52%) функциональной активности митохондрий лейкоцитов, что свидетельствует о необходимости персонализации назначения триметазида в комплексном лечении пациентов с МД. Следует учитывать индивидуальное состояние органов-мишеней (печени и почек), значений соотношений кортизол/инсулин и цАМФ/цГМФ в сыворотке крови, исходной активности митохондрий и уровень энергообеспечения [46].

Антигипоксический эффект препарата ранолазин (ранекса) связан с уменьшением использования свободных ЖК в качестве источника/субстрата энергии и увеличением использования глюкозы в основных реакциях энергетического обмена [15, 38]. Ранолазин чаще всего применяется в составе комбинированной терапии при вторичных МД, развившихся на фоне ишемической болезни сердца, так как он не только увеличивает и ускоряет процессы образования АТФ, но и обладает антиангинальной активностью [38]. Однако для подтверждения протективной роли ранолазина в лечении МД при сердечной недостаточности требуются рандомизированные контролируемые исследования [811]. Сведений об использовании данного препарата при первичных МД в литературе не выявлено.

Мельдоний (милдронат) используется при первичных и вторичных МД. Основным механизмом действия препарата заключается в обратимом угнетении скорости синтеза карнитина из его предшественника – γ -бутиробетаина, что приводит к снижению карнитин-опосредованного транспорта длинноцепочечных жирных кислот без изменения течения обменных процессов короткоцепочечных ЖК через мембраны митохондрий, т.е. не происходит формирования полного блока в процессах окисления всех ЖК в целом [16, 38]. Именно благодаря этой особенности использование мельдония в лечении первичных МД, в частности синдрома MELAS, наиболее оправдано, особенно для купирования развившейся в условиях данного заболевания кардиомиопатии [76]. При вторичных МД продемонстрировано нейропротективное действие мельдония при его использовании в комплексном лечении острого периода ишемического инсульта [49]. Применение мельдония в составе комплексной терапии на фоне перенесенного цереброваскулярного заболевания (инсульт, транзиторная ишемическая атака) у пациентов, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией с когнитивными нарушениями, значительно улучшало их состояние (мельдоний вводили в дозе 1000 мг/сут в течение 10 дней инфузионно с последующим пероральным приемом в той же дозе в течение 3-х мес.) [8].

Карнитин (L-карнитин, элькар) – эндогенное соединение, образующееся в почках и печени из метионина и лизина, и выполняющее важную роль в регуляции уровня ацетил-КоА (регулирует процесс переноса длинноцепочечных ЖК через мембраны митохондрий с последующим их бета-окислением и образованием молекул ацетил-КоА). В условиях гипоксии, развившейся при относительной недостаточности митохондрий, карнитин выполняет ряд важных функций. Во-первых, он стабилизирует активность ферментативных систем, участвующих в образовании АТФ. Во-вторых, переводит процесс образования АТФ с анаэробного окисления глюкозы на аэробное, тем самым снижая количество и скорость образования лактата. В-третьих, тормозит образование продуктов перекисного окисления в митохондриях [16, 38, 60]. Использование карнитина в физиологических концентрациях способствует насыщению пальмитоилтрансферазы I (обладает специфическим витаминным действием), а применение его в более высоких дозах ускоряет процессы ферментативного переноса ацильных групп ЖК через мембрану митохондрий. Такое ускорение приводит к активации карнитин-ацилкарнитинтранслоказы и снижению внутримитохондриального ацетил-КоА. Снижение в митохондриях ацетил-КоА запускает ряд каскадных реакций, направленных на повышение концентрации пируватдегидрогеназы, обеспечивающей окисление пирувата и ограничение образования лактата. Таким образом, для достижения антигипоксического действия следует принимать карнитин в дозах, превышающих его физиологическое значение [38].

В литературе существует достаточно много данных использования L-карнитина при различных митохондриальных заболеваниях. Однако результаты его эффективности противоречивы [21, 22]. Так, при использовании препарата в плацебоконтролируемых исследованиях у больных с синдромом MELAS в дозе 4-10 г/сут было выявлено заметное уменьшение мышечной слабости и уровня лактата после небольших физических нагрузок [18, 69]. Вместе с тем при назначении L-карнитина при синдроме Кернса-Сейра (150 мг/кг в течение 6 недель) изменения в состоянии больного не отмечены [18]. Показана эффективность применения карнитина в условиях вторичных МД, например, при пролапсе митрального клапана (без регургитации) у детей. Применение препарата в течение 12 мес. в возрастной дозировке (с 7 до 12 лет по 0,3 г, с 12 до 14 лет по 0,5 г) 2 раза в день в комбинации с препаратом убихинона способствовало значимому увеличению в крови уровня метионина, орнитина, глутаминовой и других аминокислот, а также свободного и связанного карнитина [2].

К корректорам нарушенной эффективности гликолиза можно отнести метапрот (бемитил) и тиотриазолин. В основе механизма действия метапрота лежит активация синтеза различных ферментативных комплексов глюконеогенеза, что способствует снижению уровня лактат-ацидоза и ресинтезу глюкозы. Антигипоксическая активность метапрота связана с усилением синтеза митохондриальных ферментов и структурных белков митохондрий, что обеспечивает высокий уровень синтеза АТФ даже при дефиците кислорода. Метапрот поддерживает работу НАД- и ФАД-зависимого участка дыхательной цепи, уменьшает разобщение окисления с

фосфорилированием. Показана эффективность препарата в условиях вторичных МД при черепно-мозговой травме, остром и хроническом нарушении мозгового кровообращения [16, 56]. Продемонстрирована его эффективность в комбинации с цитохромом С и физиотерапией в лечении наследственных нервно-мышечных заболеваний.

Тиотриазолин нормализует окислительные процессы в цикле ТКК, увеличивает внутриклеточный фонд АТФ. В условиях ишемического повреждения тканей он нормализует утилизацию запасов глюкозы и гликогена в клетке, повышает активность цитохром-С-оксидазы, увеличивает уровень пирувата, малата, изоцитрата и сукцината, одновременно уменьшая образование лактата и устраняя лактат-ацидоз. Тиотриазолин влияет на открытие циклоспорин-А-зависимой поры, сохраняет заряд мембраны митохондрии, повышает уровень белка теплового шока HSP70 внутри митохондрий [3]. Применение тиотриазолина в клинике демонстрирует его эффективность при вторичных МД, улучшает качество и продолжительность жизни больных с инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью, после ремоделирования миокарда [3]. При первичных МД тиотриазолин показан в комплексной превентивной терапии MELAS-синдрома при кардиомиопатии, а также в терапии метаболического инсульта [10].

Сукцинатсодержащие и сукцинатобразующие средства. Препараты этой группы способствуют поддержанию сукцинатоксидазного (ФАД-зависимого) звена цикла трикарбоновых кислот. Сукцинатоксидазное звено в условиях гипоксии и при наличии в митохондриях сукцината (янтарной кислоты) способно компенсировать процессы энергообмена и сохранять уровень АТФ на необходимом уровне. Сукцинат реализует антигипоксическое действие двумя путями. Во-первых, он выступает в роли субстрата цикла трикарбоновых кислот и фермента сукцинатдегидрогеназы (СДГ, МФК II). Во-вторых, являясь сигнальной молекулой, он активировывает HIF-1 α и орфанные рецепторы SUCNR1 и GPR91, взаимодействие с последними способствует увеличению уровня реабсорбированной глюкозы, стимуляции процессов глюконеогенеза [19, 38, 48]. Возможность применения препаратов янтарной кислоты в условиях митохондриальных дисфункций в последнее время обсуждается в научной литературе. Описан случай, когда применение сукцината у пациента с синдромом MELAS (6 г/сут курсом 3 месяца) привело к полному исчезновению всех неврологических симптомов [51]. Показана эффективность сукцинатсодержащего препарата в условиях вторичной МД (на вибрационной модели гипоксического типа клеточного метаболизма продемонстрированы кардиопротективные свойства) [5]. В клинической практике при МД нашли применение комбинированные сукцинатсодержащие препараты: реамберин, цитофлавин, ремаксол.

Реамберин – полиионный раствор (содержит NaCl, KCl, MgCl₂), основным компонентом которого является натрий N-метилглюкаминавая соль янтарной кислоты [15]. Инфузии реамберина показаны при таких состояниях, характеризующихся вторичной МД, как острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому и геморрагическому типу, аортокоронарное шунтирование, операции прямой реваскуляризации миокарда [38]. В качестве метаболического модулятора микроциркуляторно-митохондриальной дисфункции его рекомендуется использовать при различных критических состояниях с синдромом полиорганной недостаточности [53]. Оценить эффективность реамберина при первичных МД не представляется возможным из-за недостаточности клинических наблюдений. Описано его применение в комплексном лечении синдрома истощения мтДНК, обусловленного мутациями в гене FBXL4 [9].

Цитофлавин содержит, наряду с сукцинатом, никотинамид, рибофлавина мононуклеотид и инозин. Входящие в состав цитофлавина компоненты потенцируют антигипоксическое действия сукцината. Так, рибофлавин повышает активность сукцинатдегидрогеназы, инозин увеличивает общее количество пуриновых нуклеотидов, необходимых для ресинтеза АТФ и ГТФ. В настоящее время продемонстрирована эффективность включения цитофлавина в терапию таких состояний, как острое и хроническое нарушение мозгового кровообращения, дисциркуляторная энцефалопатия, перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, при которых характерна вторичная МД [38].

Ремаксол – сукцинатсодержащий препарат для внутривенных инфузий, сочетающий в себе компоненты реамберина и цитофлавина. Показано его антигипоксическое и антиоксидантное действие при вторичных МД, связанных с поражением печени различной этиологии [38].

В качестве сукцинатсодержащего препарата в России сегодня широко используется этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол, мексикор). В условиях недостаточности митохондрий он активирует компенсаторные метаболические потоки за счет поступления сукцината в дыхательную цепь, энергосинтезирующие функции митохондрий, улучшает энергетический обмен, способствует поддержанию уровня макроэргов. За счет 3-гидроксипиридина он тормозит перекисное окисление липидов, повышает активность антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы. Мексидол

модулирует функционирование мембраносвязанных ферментов (аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы и др.), транспортных систем нейромедиаторов, ионных каналов, рецепторов и рецепторных комплексов (ацетилхолиновый, ГАМК и др.), способен уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, снижать уровень NO [6, 43]. Мексидол применяется преимущественно в лечении вторичных МД при нейродегенеративных заболеваниях, острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения, черепно-мозговой травме, сердечной недостаточности [1, 6, 34, 37]. Однако, несмотря на убедительные экспериментальные и клинические преимущества мексидола перед другими сукцинатсодержащими препаратами, этилметилгидроксипиридина сукцинат не входит в международные руководства по лечению нарушений мозгового кровообращения по методологическим причинам (малые выборки пациентов при клинических испытаниях, критерии включения и исключения и др.) [57]. Есть данные о эффективности мексидола при воспалительных процессах [52]. Сведения о применении мексидола в лечении первичных МД единичны. Так, его использовали в составе комплексной терапии MELAS-синдрома в период острых проявлений [10]. Положительная динамика отмечена при назначении мексидола в условиях митохондриальных миопатий [11].

Существуют препараты, которые способны превращаться в организме в сукцинат (сукцинатобразующие). К ним можно отнести натрия фумарат (конфумин) и комбинированные препараты мафусол и полиоксифумарин (коллоидно-кристаллоидные растворы для внутривенного введения, содержащие натрия фумарат). При МД течение многих конечных реакций цикла трикарбоновых кислот изменяется. Преимущество средств на основе фумарата в лечении последствий МД заключается в том, что фумарат легко проникает через мембраны клеток и превращается в сукцинат [38]. Данные препараты рекомендуются использовать при вторичных МД на фоне гиповолемических и гипоксических состояний различной этиологии (кровопотеря, в том числе при тяжелых гастроудоденальных кровотечениях, геморрагический шок и др.), в качестве компонента перфузионной системы для заполнения аппарата искусственного кровообращения. Отмечено ренопротективное действие в эксперименте при ишемии-реперфузии почек, когда профилактический курс натрия фумарата (1.5 мл/кг внутривенно за 24 и 2 часа до операции) способствовал ограничению процессов повреждения тканей почки в условиях развивающейся гипоксии [44].

Естественные компоненты дыхательной цепи. К данной группе лекарственных препаратов относятся убихинон (убинон) и цитохром С. При МД они в основном используются в качестве заместительной терапии, т.к. при первичных и вторичных повреждениях митохондрий, последние теряют часть важных структурных компонентов, в том числе переносчики электронов [12].

Убихинон (коэнзим Q10) – эндогенное вещество, входящие в состав многих клеточных структур, в том числе клеточных органелл (митохондрии, комплекс Гольджи). Основная функция убихинона – перенос протонов и электронов от внутренней поверхности мембраны митохондрий к наружной (с МФК I и II на комплекс III), тем самым принимая участие в образовании молекул АТФ. Он входит в состав дыхательной цепи, в условиях гипоксии способен выполнять роль антиоксиданта [15].

Недостаток убихинона, нарушение активности II и III МФК в условиях гипоксии проявляется в виде синдромов Кернса-Сейра, MILS, MERRF и MELAS. Экзогенный коэнзим Q10 способен устранить первоначальные причины, вызывающие вышеописанные синдромы, следовательно, его применение при МД является оправданным [Сухоруков, Avula]. Коэнзим Q10 является достаточно эффективным и распространенным препаратом в лечении митохондриальных заболеваний. Его эффективность проявляется при применении в суточной дозе 300-1500 мг. Положительный результат от приема коэнзима Q10 был доказан при проведении плацебо-контролируемого исследования у больных с синдромом MELAS и прогрессирующей офтальмоплегией [21, 51]. Отмечена эффективность коэнзима Q10 в составе комбинированной энерготропной терапии на протяжении четырех месяцев у детей с ранними признаками проявления аутизма [14]. В экспериментальных и клинических исследованиях показана эффективность коэнзима Q10 при вторичных МД. Так, в экспериментах на моделях хронической ишемии миокарда и хронической ишемии головного мозга показана его кардиопротекторная и нейропротективная активность [62]. Протективный эффект наблюдали при применении коэнзима Q10 у больных хронической сердечной недостаточностью и при состояниях, сопровождающихся ишемией-реперфузией [20].

Идебенон (нобен) является синтетическим производным убихинона, по сравнению с коэнзимом Q10 обладает в 5 раз меньшим размером, меньшей гидрофобностью. Для идебенона характерно выраженное антиоксидантное и ноотропное действие [45]. Продемонстрирована эффективность идебенона в комплексной терапии таких МД, как MELAS-синдром, атрофия зрительного нерва Лебера, болезнь Лея и др. [60].

Цитохром С (Цитомак) тоже является компонентом дыхательной цепи. В условиях гипоксии поступающий извне цитохром С проникает через наружную мембрану митохондрий, встраивается

в дыхательную цепь и нормализует процессы энергообразования путем стабилизации окислительного фосфорилирования [13]. Применение цитохрома С у детей с синдромом Кернса-Сейра способствовало уменьшению уровня лактата в крови и клинических симптомов заболевания, однако при дальнейшем его применении (более 3 лет) у исследуемых больных наблюдалось медленное прогрессирование заболевания (нарушение сократительной активности миокарда и проводящей системы сердца) [21, 50]. При вторичных МД у пациентов с инфарктом миокарда, ишемической болезнью сердца, осложненной аритмиями и/или хронической сердечной недостаточностью, применение цитохрома С улучшало функциональное состояние миокарда и общие показатели системной гемодинамики [13]. Цитохром С назначают при асфиксии новорожденных, в постоперационный период после операций на сердце.

Искусственные редокс-системы. Фармакодинамика этой группы лекарственных препаратов заключается в компенсации дефицита кислорода (основного акцептора электронов). При гипоксии наблюдается перегрузка дыхательных цепей электронами, что угнетает процессы клеточного и тканевого дыхания и, как следствие, снижает скорость фосфорилирования. Для устранения данного дефекта возможно применение лекарственных препаратов искусственных редокс-систем, которые удаляют излишки электронов дыхательных цепей путем шунтирования их основных звеньев. Кроме этого, препараты купируют возникающий при вторичных МД избыток лактата, особенно при физических нагрузках, так как обеспечивают процессы цитозольного окисления НАДН, что предотвращает угнетение гликолиза и тем самым ограничивает накопление избытка лактата [15]. К препаратам искусственных редокс-систем относится полидигидрокси-фенилентиосульфат натрия (гипоксен, олифен). Благодаря полифенольной хиноновой структуре гипоксен способен шунтировать транспортные потоки электронов (МФК I и III) по митохондриальной дыхательной цепи. Кроме того, в условиях постгипоксии он способствует наиболее быстрому окислению НАДФН, ФАДН₂, накопившихся из ранее восстановленных эквивалентов дыхательной цепи [15, 16, 38]. Отмечается целесообразность включения гипоксена в схему лечения пациентов с вторичной МД при ишемических поражениях сердца, хронической обструктивной болезни легких, токсических поражениях печени, воспалительных процессах [24, 27]. Применение гипоксена у больных с инфарктом миокарда устраняло фибрилляции желудочков, снижало уровень летальности в остром периоде. У пациентов при операциях коронарного шунтирования под влиянием препарата улучшалось клиническое течение периоперационного периода после ревааскуляризации.

Макроэргические соединения. Вопрос целесообразности применения данной группы препаратов при первичных и вторичных МД остается открытым [51, 82]. Применение креатинфосфата и препаратов на его основе критикуется с позиции того, что они достаточно быстро подвергаются дефосфорилированию и распадаются в тканях [59]. Описаны случаи успешного применения креатина моногидрата. Его использование при остром коронарном синдроме, ишемической болезни сердца приводило к стабилизации мембран поврежденных кардиомиоцитов, поддержанию их сократительной активности на оптимальном для данного больного уровне, предотвращало развитие в сердце гипоксических контрактур и уменьшало агрегацию тромбоцитов [38]. Эффективность креатина моногидрата показана у больных с синдромом MELAS и митохондриальной миопатией [61, 82], отмечена положительная динамика у детей с некротизирующей энцефаломиопатией (болезнь Лея) [71]. В других исследованиях (включая применение при синдроме Кернса-Сейра) не выявлено клинической эффективности креатина моногидрата [51].

Заключение

Митохондриальные дисфункции являются междисциплинарной проблемой. Врачи любой специальности должны иметь представление о сути биохимических процессов, происходящих в организме больного на клеточном уровне, и быть компетентны в вопросах диагностики и терапии МД. Характеризуются МД нарушением тканевого дыхания, недостаточностью синтеза АТФ, снижением энергетического обмена. Клинические проявления МД полисистемны и полиморфны, могут быть различной степени выраженности.

В настоящее время одним из наиболее важных путей борьбы с митохондриальными нарушениями является применение энерготропной терапии, в частности, фармакологических препаратов с антигипоксическим действием. Их применение при первичных МД является, преимущественно, заместительной терапией, при вторичных МД – патогенетической. В любом случае проблема гипоксии, которая имеет место при МД, не может быть решена без обеспечения энергетического субстрата, способного вернуть процессы окисления в клетке на привычный аэробный путь. Вместе с тем, применение энерготропных препаратов для лечения первичных и вторичных МД не всегда является эффективным. Более рационально использовать комбинацию препаратов, которые будут

воздействовать сразу на несколько наиболее важных этапов процесса образования энергии, так как не всегда удается определить конкретное место повреждения и механизм развития митохондриальных нарушений. Эффективность применения комплексной фармакотерапии с использованием антигипоксантов показана в отношении первичных МД. Наиболее часто при митохондриальных болезнях в комбинации используют такие препараты, как L-карнитин, коэнзим Q10, цитохром C, сукцинатсодержащие препараты. Однако использование различных комбинаций энерготропных препаратов и средств с антигипоксическим действием не способно полностью излечить больного и купировать все проявления его заболевания. Более того, при длительном применении энерготропной терапии (коэнзим Q10, цитохром C, аргинин и др.) возможно ухудшение состояния больных с прогрессированием симптомов основного заболевания (синдром Кернса-Сейра).

Таким образом, проблема лечения больных с различными видами митохондриальных дисфункций с помощью энерготропных средств требует дальнейшего изучения. Остаются открытыми многие вопросы (выбор суточных доз препаратов, продолжительность курса лечения, рациональные комбинации). Так, например, для сукцинатсодержащих препаратов и карнитина, которые могут реализовывать свое действие в малых дозах через активацию сигнальных путей адаптации, остается открытым вопрос выбора оптимальных доз. Очевидно, что для наиболее выраженного эффекта, в том числе и для достижения более быстрых результатов, необходимо прибегать именно к комплексной терапии с индивидуальным подбором антигипоксантов и других энерготропных лекарственных средств в оптимальной лекарственной форме, достаточной дозировке и длительности применения.

Оценка достоверной эффективности препаратов антигипоксантов и их комбинаций при МД сложна, так как порой невозможно сопоставить данные. При митохондриальных болезнях вариабельность фенотипов и единичность диагностируемых случаев, клинико-генетические различия групп пациентов, получавших терапию, не позволяют создать однородные выборки пациентов для анализа эффективности и безопасности терапии. Сравнительная оценка эффективности в целом затруднена в силу отсутствия унифицированных критериев оценки динамики заболевания и, как следствие, эффективности фармакотерапии. Поэтому в настоящее время мало результатов соответствующих критериям рандомизированных клинических исследований. Представленные в литературе данные являются результатами разной степени надежности. Они не позволяют в полной мере оценить перспективы применения антигипоксантов в лечении МД. Рациональные схемы терапии с применением антигипоксантов должны базироваться на результатах контролируемых клинических исследований. Для этого необходимы унифицированные требования к исследованиям, связанным с митохондриальными нарушениями, которые в сочетании с постоянным углублением знаний патогенеза МД позволят разработать более эффективные схемы их лечения.

Литература (references)

1. Абраменко Ю.В. Эффективность мексидола при транзиторных ишемических атаках в вертебрально-базиллярной системе у пациентов пожилого возраста с хронической ишемией головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т.118, №9. – С. 42-48. [Abramenko Yu.V. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. Journal of neurology and psychiatry S. S. Korsakov. – 2018. – V.118, N9. – P. 42-48. (in Russian)]
2. Баедилова М.Т., Суменко В.В., Сухоруков В.С. и др. Эффективность энерготропной терапии при нарушении клеточного энергообмена у детей с пролапсом митрального клапана // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т.62, №1. – С. 74-80. [Baedilova M.T., Sumenko V.V., Sukhorukov V.S. et al. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2017. – V.62, N1. – P. 74-80. (in Russian)]
3. Беленичев И.Ф., Визир В.А., Мамчур В.И., Курята А.В. Место тиотриазолина в галерее современных метаболитотропных лекарственных средств // Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т.21, №1. – С. 118-128. [Bielenichev I.F., Vizir V.A., Mamchur V.Yo., Kuriata O.V. *Zaporozhskii meditsinskii zhurnal*. Zaporozhye medical journal. – 2019. – V.21, N1. – P. 118-128 (in Russian)]
4. Васюк Ю.А., Куликов К.Г., Кудряков О.Н. и др. Вторичная митохондриальная дисфункция при остром коронарном синдроме // Российский медицинский журнал. – 2007. – Т.8, №5. – С. 49-51. [Vasyuk Yu.A., Kulikov K.G., Kudryakov O.N. et al. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*. Russian medical journal. – 2007. – V.8, N5. – P. 49-51. (in Russian)]
5. Воробьева В.В., Шабанов П.Д., Прошин С.Н. Коррекция митохондриальной дисфункции кардиомиоцитов кролика с помощью субстратных антигипоксантов // Педиатр. – 2015. – Т.6, №3. – С.

- 74-80. [Vorob'eva V.V., Shabanov P.D. Proshin S.N. *Pediatr. Pediatrician*. – 2015. – V.6, N3. – С. 74-80. (in Russian)]
6. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т.12, №3. – С. 86-90. [Voronina T.A. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. Journal of neurology and psychiatry S. S. Korsakov. – 2012. – V.12, N3. – С. 86-90. (in Russian)]
 7. Воронкова А.С., Литвинова Н.А., Николаева Е.А., Сухоруков В.С. Редкие варианты митохондриальной ДНК у ребенка с энцефалопатией // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т.61, №5. – С. 42-46. [Voronkova A.S., Litvinova N.A., Nikolaeva E.A., Sukhorukov V.S. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2016. – V.61, N5. – P. 42-46. (in Russian)]
 8. Гимоян Л.Г., Силванян Г.Г. Применение милдроната в лечении когнитивных нарушений при сосудистой деменции // Российский медицинский журнал. – 2017. – Т.12, №21. – С. 1518-1524. [Gimoyan L.G., Silvanyan G.G. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*. Russian medical journal. – 2017. – V.12, N21. – P. 1518-1524. (in Russian)]
 9. Дегтярева А.В., Степанова Е.В., Иткис Ю.С. и др. Клиническое наблюдение пациента с синдромом истощения митохондриальной ДНК // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т.62, №5. – С. 55-62. [Degtyareva A.V., Stepanova E.V., Itkis Yu.S. et al. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2017. – V.62, N5. – P. 55-62. (in Russian)]
 10. Евтушенко С.К. Метаболический (митохондриальный) инсульт у детей // Международный неврологический журнал. – 2008. – Т.18, №2. – С. 87-95. [Evtushenko S.K. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal*. International neurological journal. – 2008. – V.18, N2. – P. 87-95. (in Russian)]
 11. Жулев Н.М., Зуев А.А., Сайкова Л.А. и др. Применение Мексидола в лечении больных наследственными нервно-мышечными заболеваниями // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т.70, №1. – С. 6-8. [Zhulev N.M., Zuev A.A., Saikova L.A. et al. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. Bulletin of experimental biology and medicine. – 2006. – V.70, N1. – P. 6-8. (in Russian)]
 12. Захарова Е.Ю., Цыганкова П.Г., Иткис Ю.С. и др. Митохондриальное наследование и митохондриальные болезни // Наследственные болезни: Национальное руководство: краткое издание / под ред. Гинтер Е.К., Пузырева В.П. М.: Геотар-Медиа, 2017. – С. 184-201. [Zakharova E.Yu., Tsygankova P.G., Itkis Yu.S. et al. *Nasledstvennye bolezni: Natsional'noe rukovodstvo: kratkoe izdanie / pod red. Ginter E.K., Puzyreva V.P.* National guide: summary / Ed. Ginter E.K., Puzyrev V.P. – М.: Geotar-Media, 2017. – P. 184-201. (in Russian)]
 13. Ивкин Д.Ю., Оковитый С.В. Патогенетическая терапия состояний гипоксии органов и тканей на клеточном уровне // Лечащий врач. – 2017. – Т.2, №7. – С. 11-16. [Ivkin, D.Yu., Okovity S.V. *Lechashchii vrach*. Lechashchii vrach. – 2017. – V.2, N7. – P. 11-16. (in Russian)]
 14. Крапивкин А.И., Киреева И.П., Сухоруков В.С., Харламов Д.А. Нарушения тканевого энергообмена у детей с клиническими проявлениями раннего детского аутизма и эффективность энерготропной терапии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т.4, №2. – С. 80–84. [Krapivkin A.I., Kireeva I.P., Sukhorukov V.S., Kharlamov D.A. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2012. – V.4, N2 – P. 80-84. (in Russian)]
 15. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Антигипоксанты: возможные механизмы действия и клиническое применение // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2011. – Т.10, №4. – С. 43-57. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2011. – V.10, N4. – P. 43-57. (in Russian)]
 16. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т.10, №3. – С. 3-12. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2012. – V.10, N3. – P.3-12. (in Russian)]
 17. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Митохондриальная пора как мишень фармакологического воздействия // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2014. – Т.13, №4. – С. 24-33. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2014. – V.13, N 4. – P. 24-33. (In Russian)]
 18. Леонтьева И.В., Николаева Е.А. Митохондриальные кардиомиопатии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т.3, №1. – С. 22-30. [Leont'eva I.V., Nikolaeva E.A. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2016. – V.3, N1. – P. 22-30. (in Russian)]
 19. Лукьянова Л.Д., Кирова Ю.И., Германова Э.Л. Роль сукцината в регуляции срочной экспрессии HIF-1α при гипоксии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т.11, №9. – С. 273-279. [Luk'yanova L.D., Kirova Yu.I., Germanova E.L. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. Bulletin of experimental biology and medicine. – 2017. – V.11, N9. – P. 273-279. (in Russian)]

20. Медведев О.С., Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Шашурин Д.А. Коэнзим Q10 в кардиологической практике – теоретические основы и результаты клинических исследований // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т.17, №18. – С. 1177-1181. [Medvedev O.S., Kalenikova E.I., Gorodetskaya E.A., Shashurin D.A. *Russkii meditsinskii zhurnal*. Russian medical journal. – 2009. – V.17, N18. – P. 1177-1181. (in Russian)]
21. Николаева Е.А. Поражение сердца при митохондриальных заболеваниях: стратегия лечения // Кардиология сегодня. – 2014. – Т.7, №1. – С. 1-4. [Nikolaeva E.A. *Kardiologiya segodnya*. Cardiology today. – 2014. – V.7, N1. – P. 1-4. (in Russian)]
22. Николаева Е.А., Семьякина А.Н. Современные возможности лечения наследственных заболеваний у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т.63, №4. – С. 6-14. [Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2018. – V.63, N4. – P. 36-43. (in Russian)]
23. Новиков В.Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т.7, №2. – С. 1500-1509. [Novikov V.E. *Psychofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*. Psychopharmacology and Biological Narcology. – 2007. – V.7, N2. – P. 1500-1509. (in Russian)]
24. Новиков В.Е., Илюхин С.А., Пожилова Е.В. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперименте // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т.10, №4. – С. 63-66. [Novikov V.E., Ilyuhin S.A., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and drug therapy. – 2012. – V.10, N4. – P. 63-66. (in Russian)]
25. Новиков В.Е., Ковалева Л.А. Влияние веществ с ноотропной активностью на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при острой черепно-мозговой травме // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1997. – Т.60, №1. – С. 59-61. [Novikov V.E., Kovaleva L.A. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. Experimental and clinical pharmacology. – 1997. – V.60, N1. – P. 59-61. (in Russian)]
26. Новиков В.Е., Ковалева Л.А. Влияние ноотропов на функцию митохондрий мозга в динамике черепно-мозговой травмы в возрастном аспекте // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1998. – Т.61, №2. – С. 65-68. [Novikov V.E., Kovaleva L.A. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. Experimental and clinical pharmacology. – 1998. – V.61, N2. – P. 65-68. (in Russian)]
27. Новиков В.Е., Климкина Е.И. Влияние гипоксена на морфо-функциональное состояние печени при экзогенной интоксикации // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т.72, №5. – С. 43-45. [Novikov V.E., Klimkina E.I. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. Experimental and clinical pharmacology. – 2009. – V.72, N5. – P. 43-45. (in Russian)]
28. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т.76, №5. – С. 37-47. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. Experimental and clinical pharmacology. – 2013. – V.76, N5. – P. 37-47. (in Russian)]
29. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальные мишени для фармакологической регуляции адаптации клетки к воздействию гипоксии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12, №2. – С. 28-35. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and drug therapy. – 2014. – V.12, N 2. – P. 28-35. (in Russian)].
30. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала и его модуляторов в адаптации клетки к гипоксии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2014. – Т.13, №2. – С. 48-54. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2014. – V.13, N2. – P. 48-54. (in Russian)]
31. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12, №4. – С. 13-21. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and drug therapy. – 2014. – V.12, N 4. – P. 13-21. (In Russian)].
32. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Митохондриальная синтаза оксида азота в механизмах клеточной адаптации и её фармакологическая регуляция // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т.15, №1. – С. 14-22. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2016. – V.15, N1. – P. 14-22. (in Russian)]
33. Новиков В.Е., Лосенкова С.О. Фармакология производных 3-оксипиридина // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2004. – Т.3, №1. – С. 2-14. [Novikov V.E., Losenkova S.O.]

- Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii. Reviews on Clinical Pharmacology and drug therapy.* – 2004. – V.3, N1. – P. 2-14. (In Russian)].
34. Новиков В.Е., Маслова Н.Н. Влияние мексидола на течение посттравматической эпилепсии // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – Т.66, №4. – С. 9-11. [Novikov V.E., Maslova N.N. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. Experimental and clinical pharmacology.* – 2003. – V.66, N4. – P. 9-47. (in Russian)]
 35. Новиков В.Е., Понамарёва Н.С., Шабанов П.Д. Аминотиоловые антигипоксантаы при травматическом отеке мозга. – Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2008. – 176 с. [Novikov V.E., Ponomareva N.S., Shabanov P.D. *Aminotioloverye antigipoksanty pri travmaticheskom oteke mozga. Aminothiol antihypoxants for traumatic cerebral edema.* – Saint-Petersburg: Elbi-SPb, 2004. – 176 p. (in Russian)]
 36. Новиков В.Е., Шаров А.Н. Влияние ГАМК-ергических средств на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при его травматическом отеке // Фармакология и токсикология. – 1991. – Т.54, №6. – С. 44-46. [Novikov V.E., Sharov A.N. *Farmakologiya i toksikologiya. Pharmacology and toxicology.* – 1991. – T.54, №6. – С. 44-46. (in Russian)]
 37. Одинак М.М., Янишевский С.Н., Цыган Н.В. и др. Применение сукцинатов для коррекции метаболических нарушений в зоне ишемической полутени у пациентов с инсультом // Неврологический вестник. – 2014. – Т.7, №4. – С. 26-31. [Odinak M.M., Yanishevskii S.N., Tsygan N.V. et al. *Nevrologicheskii vestnik. Neurological Bulletin.* . – 2014. – V.7, N4. – С. 26-31. (in Russian)]
 38. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Заплутанов В.А., Смагина А.Н. Антигипоксантаы в современной клинической практике // Клиническая медицина. – 2012. – Т.16, №9. – С. 63-68. [Okovityi S.V., Sukhanov D.S., Zaplutanov V.A., Smagina A.N. *Klinicheskaya meditsina. Clinical medicine.* – 2012. – V.16, N9. – P. 63-68. (in Russian)]
 39. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Синтаза оксида азота и эндогенный оксид азота в физиологии и патологии клетки // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т.14, №4. – С. 35-41. [Pozhilova E.V., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoi akademii. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy.* – 2015. – V.14, N4. – P. 35-41. (in Russian)]
 40. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Регуляторная роль митохондриальной поры и возможности ее фармакологической модуляции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12, №3. – С. 13-19. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii. Reviews on Clinical Pharmacology and drug therapy.* – 2014. – V.12, N 3. – P. 13-19. (in Russian)]
 41. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т.14, №2. – С. 13-22. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Vestnik Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoi akademii. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy.* – 2015. – V.14, N2. – P. 13-22. (in Russian)]
 42. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал и его фармакологические модуляторы // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т.14, №1. – С. 29-36. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii. Reviews on Clinical Pharmacology and drug therapy.* – 2016. – V.14, N1. – P. 29-36. (in Russian)]
 43. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Новикова А.В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2013. – Т.12, №3. – С. 56-66. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Novikova A.V. *Vestnik Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoi akademii. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy.* – 2013. – V.12, N3. – P. 56-66. (in Russian)]
 44. Попов С.В., Сивак К.В., Гусейнов Р.Г. и др. Ренопротекторная активность фумаратсодержащего инфузионного раствора при ишемии – реперфузии почки (экспериментальное исследование) // Экспериментальная и клиническая урология. – 2014. – Т.1, №3. – С.14-18. [Popov S.V., Sivak K.V., Guseinov R.G. et al. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya. Experimental and clinical urology.* – 2014. – V.1, N3. – P. 146-149. (in Russian)]
 45. Рачин А.П., Аверченкова А.А. Идебенон (нобен) – от теории к практике // Журнал неврологии и психиатрии. – 2011. – Т.111, №5. – С. 81-84. [Rachin A.P., Averchenkova A.A. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii. Journal of neurology and psychiatry.* – 2011. – V.111, N5. – P. 81-84. (in Russian)]
 46. Ромашченко О.В. Влияние триметазидина на активность митохондрий пациентов со стабильной стенокардией напряжения // Фармация. – 2014. – Т.25, №4. – С. 111-115. [Romashchenko O.V. *Farmatsiya. Pharmacy.* – 2014. – V.25, N4. – P. 111-115. (in Russian)]
 47. Самойленко И.Г., Хапченкова Д.С., Ткаченко Е.В., Соколова Ю.В. Клинический случай синдрома Лея у ребенка раннего возраста // Международный неврологический журнал. – 2017. – Т.4, №2. – С. 80-84. [Samoilenko I.G., Kharpenkova D.S., Tkachenko E.V., Sokolova Yu.V. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal. International neurological journal.* – 2017. – V.4, N2. – P. 80-84. (in Russian)]

48. Смирнов А.В., Нестерова О.Б., Голубев Р.В. Янтарная кислота и ее применение в медицине. Часть 1. Янтарная кислота: метаболит и регулятор метаболизма организма человека // Нефрология. – 2014. – Т.18, №2. – С. 33-41. [Smirnov A.V., Nesterova O.B., Golubev R.V. *Nefrologiya*. Nephrology. – 2014. – V.18, N2. – P. 33-41. (in Russian)]
49. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Тыщенко И.А. и др. Возможности медикаментозной коррекции вторичной митохондриальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидной патологией // Фарматека. – 2017. – Т.339, №6. – С. 75-80. [Statsenko M.E., Turkina S.V., Tyshchenko I.A. et al. *Farmateka*. Pharmateca. – 2017. – V.339, N6. – P. 75-80. (in Russian)]
50. Сухоруков В.С. К разработке рациональных основ энерготропной терапии // Рациональная фармакотерапия. – 2007. – Т.21, №2. – С. 40-47. [Sukhorukov V.S. *Ratsional'naya farmakoterapiya*. Rational Pharmacotherapy. – 2007. – V.21, N2. – P. 40-47. (in Russian)]
51. Сухоруков В.С. Актуальные вопросы лечения митохондриальных нарушений // Эффективная фармакотерапия. – 2012. – Т.12, №32-2. – С. 6-13. [Sukhorukov V.S. *Effektivnaya farmakoterapiya*. Effective pharmacotherapy. – 2012. – V.12, N32-2. – P. 6-13. (in Russian)]
52. Тургенева Л.Б., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Лечение воспалительных заболеваний пародонта мексидолом // Патогенез. – 2011. – Т.9, №3. – С. 67. [Turgeneva L.B., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Patogenez*. Pathogenesis. – 2011. – V.9, N3. – P. 67. (in Russian)]
53. Усенко Л.В. Современные возможности энергопротекции при критических состояниях // Медицина неотложных состояний. – 2016. – Т.1, №4. – С. 72-78. [Usenko L.V. *Meditsina neotlozhnykh sostoyanii*. Emergency medicine. – 2016. – V.1, N4. – P. 72-78. (in Russian)]
54. Царегородцев А.Д., Сухоруков В.С. Митохондриальная медицина – проблемы и задачи // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т.5, №57. – С. 4-13. [Tsaregorodtsev A.D., Sukhorukov V.S. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2012. – V.5, N57. – P. 4-13. (in Russian)]
55. Чичерин Л.В., Левицкий С.А., Крашенинников И.А. и др. Перспективы генной терапии митохондриальных болезней: без CRISPR/CAS9 не обойтись? // Вестник РГМУ. – 2017. – Т.5, №3. – С. 46-51. [Chicherin L.V., Levitskii S.A., Krasheninnikov I.A. i dr. *Vestnik RGMU*. Vestnik RGMU. – 2017. – V.5, N3. – P. 46-51. (in Russian)]
56. Шабанов П.Д., Зарубина И.В. Гипоксия и антигипоксанты, в фокусе черепно-мозговая травма // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2019. – Т.17, №1. – С. 7-16. [Shabanov P.D., Zarubina I.V. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. – 2019. – V.17, N1. – P. 7-16. (in Russian)]
57. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Изучение доказательной базы использования препаратов, содержащих этилметилгидроксипиридина сукцинат у пациентов с инсультами и его последствиями // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2014. – Т.10, №4. – С. 448-456. [Erlikh A.D., Gratsianskii N.A. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. – 2014. – V.10, N4. – P. 448-456. (in Russian)]
58. Ahmed S.T., Craven L., Russell O.M. et al. Diagnosis and treatment of mitochondrial myopathies // Neurotherapeutics. – 2018. – V.15, N4. – P. 60-64.
59. Ahuja A.S. Understanding mitochondrial myopathies: a review // The Journal of Life and Environmental Sciences. – 2018. – V.11, N6. – P. 47-90.
60. Avula S.A., Demarest S.T., Parikh S.K. et al. Treatment of mitochondrial disorders // Current Treatment Options in Neurology. – 2014. – V.16, N5. – P. 292-231.
61. Barbieri E., Guescini M., Calcabrini C. et al. Creatine prevents the structural and functional damage to mitochondria in myogenic, oxidatively stressed C2C12 cells and restores their differentiation capacity // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2016. – V.16, N2. – P. 515-523.
62. Belousova M.A., Tokareva O.G., Gorodetskaya E.A. et al. Intravenous treatment with coenzyme Q10 improves neurological outcome and reduces infarct volume after transient focal brain ischemia in rats // Journal of Cardiovascular Pharmacology. – 2016. – V.67, N2. – P. 103-109.
63. Cavar M., Ljubkovic M., Bulat C. et al. Trimetazidine does not alter metabolic substrate oxidation in cardiac mitochondria of target patient population // British Journal of Pharmacology. – 2016. – V.173, N2. – P. 1529-1540.
64. Dézsi C.A. Trimetazidine in Practice: Review of the Clinical and Experimental Evidence // American Journal of Therapeutics. – 2016. – V.23, N3. – P. 871-879.
65. Dimmock D.P., Lawlor M.W. Presentation and diagnostic evaluation of mitochondrial disease // Pediatric Clinics of North America. – 2017. – V.64, N1. – P. 161-171.
66. El-Hattab A.W., Zarante A.M., Almannai M., Scaglia F. Therapies for mitochondrial diseases and current clinical trials // Molecular genetics and metabolism. – 2017. – V.122, N3. – P. 1-9.
67. Enns G. M. Advances in Mitochondrial Medicine // Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening. – 2018. – V.6, N13. – P. 1-3.

68. Garone C., Viscomi C. Towards a therapy for mitochondrial disease: an update // *Biochemical Society Transactions*. – 2018. – V.46, N5. – P. 1247-1261.
69. Hirano M., Emmanuele V., Quinzii C.M. Emerging Therapies for Mitochondrial Diseases // *Essays Biochem.* – 2018. – V.62, N3. – P. 467-481.
70. Kanabus M.T., Heales S.J., Rahman S.A. Development of pharmacological strategies for mitochondrial disorders // *British Journal of Pharmacology*. – 2014. – V.171, N3 – P. 798-817.
71. Komura K., Nakano K., Ishigaki K. et al. Creatine monohydrate therapy in a Leigh syndrome patient with A8344G mutation // *Pediatrics International*. – 2006. – V.48, N4. – P. 409-412.
72. McCormick E.M., Zolkipli-Cunningham Z., Falk M.J. Mitochondrial disease genetics update: recent insights into the molecular diagnosis and expanding phenotype of primary mitochondrial disease // *Current Opinion in Pediatrics*. – 2018. – V.30, N6. – P. 714-724.
73. Muranova A.V., Stokov I.A. Mitochondrial cytopathies: MELAS and MIDD syndromes. One genetic defect-different clinical appearances // *The Neurological Journal*. – 2017. – V.22, N1. – P. 19-24.
74. Murayama K., Shimura M., Liu Z. et al. Recent topics: the diagnosis, molecular genesis, and treatment of mitochondrial diseases // *Journal of human genetics*. – 2019. – V.64, N2. – P. 113-125.
75. Paiva Coelho M, Martins E, Vilarinho L. Diagnosis, management, and follow-up of mitochondrial disorders in childhood: a personalized medicine in the new era of genome sequence // *American Journal of Therapeutics*. – 2019. – V.178, N1. – P. 21-32.
76. Pupure J., Isajevs S., Skapare E. et al Neuroprotective properties of mildronate, a mitochondria-targeted small molecule // *Neuroscience Letters*. – 2010. – V.470, N2. – P. 100-105.
77. Puusepp S, Reinson K, Pajusalu S, et al. Effectiveness of whole exome sequencing in unsolved patients with a clinical suspicion of a mitochondrial disorder in Estonia // *Molecular Genetics and Metabolism*. – 2018. – V.15, N2. – P. 80-89.
78. Radelfahr F., Klopstock T. Diagnostic and therapeutic approaches for mitochondrial diseases // *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*. – 2018. – V.86, N9. – P. 584-591.
79. Rai P.K., Russell O.M., Lightowers R.N., Turnbull D.M. Potential compounds for the treatment of mitochondrial disease // *British Medical Bulletin*. – 2015. – V.116, N7. – P. 5-18.
80. Russo E., Nguyen H., Lippert T. et al. Mitochondrial targeting as a novel therapy for stroke // *Brain circulation*. – 2018. – V.4, N3. – P. 84-94.
81. Steggall A., Mordi I.R., Lang C.C. Targeting metabolic modulation and mitochondrial dysfunction in the treatment of heart failure // *Diseases*. – 2017. – V.5, N2. – P. 14-16.
82. Tarnopolsky M.A. Creatine as a therapeutic strategy for myopathies // *Amino acids*. – 2011. – V.40, N5. – P. 1397-1407.
83. Valero T.A. Mitochondrial biogenesis: pharmacological approaches // *Current Pharmaceutical Design*. – 2014. – V.20, N35. – P. 5507-5509.
84. Varga N.Á., Pentélnyi K., Balicza P. et al. Mitochondrial dysfunction and autism: comprehensive genetic analyses of children with autism and mtDNA deletion // *Behavioral and brain functions: BBF*. – 2018. – V.14, N1. – P. 4-10.
85. Yamin M.A., Chernikova, I.V., Araslanova L.V., Shevkun P.A. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes syndrome (MELAS): diagnostic criteria, features of epileptic seizures, and treatment approaches by the example of a clinical case // *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. – 2017. – V.9, N4. – P. 65-69.
86. Ylikallio E., Suomalainen Wartiovaara A. Mechanisms of mitochondrial diseases // *Annals of Medicine*. – 2012. – V.44, N1. – P. 41-59.

Информация об авторах

Василий Егорович Новиков – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: novikov.farm@yandex.ru

Ольга Сергеевна Левченкова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: levchenkova-o@yandex.ru

Елена Николаевна Иванцова – студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: elena.iwanczowa-lena@yandex.ru