

Роль митохондриальной дисфункции ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Н.Н. КОБЕРСКАЯ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; 119991, Россия, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

Информация об авторе:

Коберская Надежда Николаевна – к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (985) 222-02-63; e-mail: koberskaya_n_n@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В данном обзоре приводятся и обсуждаются доказательства, демонстрирующие важность митохондрий и связанных с ними процессов в патогенезе болезни Альцгеймера. Обсуждается митохондриальная дисфункция как потенциально возможная терапевтическая мишень при лечении болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваний, а также различные лекарственные стратегии, направленные на нарушение функций митохондрий и развитие окислительного стресса.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, митохондрия, митохондриальная дисфункция, оксидативный стресс, коэнзим Q10, идебенон

Для цитирования: Шавловская О.А. Лечение пациента с болью в нижней части спины. *Медицинский совет.* 2019;12:34-40. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-34-40>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The role of mitochondrial dysfunction IN ALZHEIMER'S DISEASE

Nadezhda N. KOBERSKAYA

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya Str., 8, Bldg. 2; 119991, Russia, Moscow, B. Pirogovskaya St., 6, Bldg. 1,

Author credentials:

Koberskaya Nadezhda Nikolaevna – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Chair for Nervous Diseases and Neurosurgery, Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Tel.: +7 (985) 222-02-63; e-mail: koberskaya_n_n@mail.ru

ABSTRACT

This review presents and discusses evidence demonstrating the importance of mitochondria and related processes in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Mitochondrial dysfunction is currently emerging as a potential therapeutic target in the treatment of Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. This paper also reviews various drug strategies aimed at mitochondrial dysfunction and the development of oxidative stress.

Keywords: Alzheimer's disease, mitochondria, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, coenzyme Q10, idebenon.

For citing: Koberskaya N.N. The role of mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Meditsinsky Sovet.* 2019;12:34-40. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-34-40>.

conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

Больная Альцгеймера (БА) – распространенное нейродегенеративное заболевание, одна из самых частых причин развития когнитивных нарушений, достигающих степени деменции. Во всем мире каждые 7 секунд диагностируется новый случай БА, а во всем мире более 36,5 млн человек страдает БА [1]. По официальной статистике, у нас лишь около 9 тыс. пациентов с БА [2]. Большинство случаев БА списывают на естественные возрастные изменения («склероз»,

«маразм», «старческие причуды» и т.д.), и, по некоторым оценкам, порядка 90% российских случаев заболевания БА не диагностированы; пациенты с БА получают диагнозы хронической ишемии головного мозга, дисциркуляторной энцефалопатии, цереброваскулярной болезни [2].

В основе развития симптоматики при БА лежит отложение бета-амилоида с формированием внеклеточных сенильных бляшек и внутринейрональных включений тау-протеина, которое сопровождается нейрональной

синаптической, митохондриальной дисфункцией, окислительным стрессом и воспалительной реакцией [3]. Имеющиеся данные указывают на то, что отложение бета-амилоида усиливает митохондриальную дисфункцию посредством развития окислительного стресса [4]. Активно изучаются патофизиологические механизмы, лежащие в основе и других нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Паркинсона (БП), болезнь Гентингтона (БГ) и боковой амиотрофический склероз (БАС). Поскольку митохондриальная дисфункция и окислительный стресс происходят на очень ранних стадиях нейродегенеративного процесса, они могут быть одной из важных и потенциальных терапевтических мишеней [4].

Множество экспериментальных исследований, от клеточных модельных систем *in vitro* и геномных анализов на животных моделях до патоморфологического исследования головного мозга человека, указывают на то, что дефицит митохондриальной функции является постоянным предшественником развития нейродегенеративного процесса [1, 4–6]. Снижение митохондриальной функции может предшествовать за десятилетия до клинической диагностики БА и, следовательно, может служить биомаркером развития БА, а также возможной точкой приложения терапии [7–9]. Доклинические модели БА *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали снижение митохондриальной функции, в том числе снижение митохондриального дыхания, снижение патологии и активности метаболических ферментов, усиление окислительного стресса и увеличение экспрессии бета-амилоида до развития альцгеймеровской патологии [7,8, 10–13]. Митохондриальная дисфункция включает в себя изменения ферментов митохондриальной дыхательной цепи с образованием активных форм кислорода, структурных аномалий митохондрий, развитием окислительного стресса и последующего апоптоза [5]. Эти митохондриальные нарушения отмечаются еще до процессов отложения бета-амилоида и тесно связаны с развитием бета-амилоидной и тау-патологии при БА [6].

ГИПОТЕЗА МИТОХОНДРИАЛЬНОГО КАСКАДА

Как обсуждалось ранее, при БА отмечается внеклеточная агрегация бляшек бета-амилоида и образование внутриклеточных нейрофибриллярных клубков тау-протеина. Гиперфосфорилиция тау-протеина приводит к нарушению аксонального транспорта, в том числе транспорта митохондрий, который, наряду с дисфункцией митохондрий, положен в основу гипотезы митохондриального каскада при спорадической форме БА [1]. Гипотеза митохондриального каскада впервые была предложена Swerdlow в 2004 году, и в соответствии с ней митохондриальная дисфункция считается ранним и основным событием в патофизиологическом каскаде нейродегенеративного процесса [14]. Гипотеза митохондриального каскада проводит четкую границу между спорадической и наследственной формами БА. Центральным событием, согласно данной гипотезе, считается повреждение митохондриального генома и мутации в ядерных генах, кодирующих

митохондриальные белки, что приводит к снижению функции митохондрий, генерации активных форм кислорода и выходу цитохрома с последующей активацией апоптоза. В пользу данной гипотезы говорят исследования, выявившие ухудшение функции митохондрий у больных с БА, а также мутации в митохондриальных генах, связанные с риском развития БА: существуют данные о том, что риск развития БА выше у индивидуумов, матери которых болели БА, что согласуется с наследованием митохондрий по материнской линии [14]. Было выявлено, что генетическая предрасположенность регулирует функции митохондрий и проницаемость мембран, которая изменяется с возрастом и, следовательно, приводит к развитию симптомов, связанных с БА [4]. Предполагается, что наследственная аутосомно-доминантная и спорадическая формы БА не являются этиологически одинаковыми [4]. Митохондриальная дисфункция представляет собой связующее звено между этими двумя формами БА. При аутосомно-доминантной наследственной форме БА избыточное накопление бета-амилоида отрицательно влияет на митохондриальные функции, что дополнительно инициирует другие, связанные с БА патологические процессы, такие как окислительный стресс или нейровоспаление. Таким образом, в случае наследственной формы БА бета-амилоид является инициатором митохондриальной дисфункции, подобно классической теории амилоидного каскада [14]. Гипотеза митохондриального каскада предлагает иное развитие событий в случае спорадической формы БА, когда в противоположность наследственной форме БА митохондриальная дисфункция приводит к накоплению бета-амилоида, который, в свою очередь, нарушает функционирование митохондриальной транспортной цепи. В пользу такого хода событий говорят исследования митохондрий нейронов пациентов с БА, в которых было показано, что культуры клеток выделяли во внеклеточную среду бета-амилоид [14]. Активные формы кислорода, образующиеся при дисфункции митохондрий, регулируют активность у-секретазы (комплекса, осуществляющего протеолитическое расщепление бета-амилоида) и активируют экспрессию BACE1-протеазы, катализирующей стадию протеолиза белка – предшественника бета-амилоида с образованием нерастворимой формы бета-амилоида. При спорадической БА возрастное развитие митохондриальной дисфункции вызывает различные патологии, включая окислительный стресс и апоптоз [15]. Среди ферментов транспортной цепи митохондрий, которые демонстрируют полиморфизм при БА, выделяются белки пируватдегидрогеназного комплекса, кетоглутаратдегидрогеназного комплекса и цитохромоксидаза (CO), которые накапливают мутации в процессе старения, что приводит к снижению их активности. Таким образом, рассмотрение спорадической БА с точки зрения дисфункции митохондрий позволяет объяснить явную корреляцию ее развития с возрастом.

Гипотеза митохондриального каскада также рассматривает гиперфосфорилирование тау-протеина как событие, являющееся результатом митохондриальной дисфункции. Фермент киназа – гликогенсинтаза 3 α (КГС3 α)

координирует стабильность цитоскелета и сохранение глюкозы, регулируя, таким образом, деление и рост клетки. Было показано, что этот фермент напрямую фосфорилирует тау-протеин, что приводит клетку к делению в условиях стимуляции трофическими факторами и низкого энергетического уровня. В этих условиях КГСЗр активируется сам и вызывает активацию клеточного цикла с последующей гибелью нейрона вследствие апоптоза – событие, происходящее в головном мозге при БА.

Рассмотрение БА с точки зрения митохондриальной дисфункции также объясняет неудачи терапии, направленной на уменьшение уровня бета-амилоида, у пациентов со спорадической формой БА. Гипотеза предполагает, что накопление бета-амилоида является следствием нарушения функции митохондрий и может представлять собой регуляторный механизм, вышедший из-под контроля. На это указывают неоднозначные данные по сложной сигнальной функции бета-амилоида как регулятора апоптоза, клеточной смерти, деления клеток и образования синапсов [1, 4, 6, 7]. Таким образом, рассмотрение бета-амилоида исключительно как клеточного токсина и попытка убрать его из системы могут привести к еще большему ее нарушению, не решая проблему митохондриальной дисфункции и факторов ее вызывающих.

МЕХАНИЗМ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ БА

Митохондриальная дисфункция является одним из самых первых признаков БА [13, 16]. В 2005 году впервые было показано, что внутримитохондриальное накопление бета-амилоида предшествует внеклеточному накоплению [17]. Литературные данные свидетельствуют о том, что АроЕ4 (изоформа, связанная с повышенным риском БА у людей) оказывает прямое действие на митохондрии: в клетках Neuro-2a АроЕ4 значительно снижает дыхательную функцию комплексов III и IV митохондрий [18]. Литературные данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи активности комплекса дыхательной цепи митохондрий и амилоидогенного процессинга белка – предшественника амилоида. Также следует принимать во внимание, что нарушение митохондриальной функции вследствие роста окислительного стресса может способствовать образованию бета-амилоидных олигомеров. Образующиеся пептиды вызывают еще большее повреждение митохондрий, что усугубляет окислительный стресс и может вызывать апоптоз. То есть именно нарушение митохондриальной функции запускает цикл самостимулированной генерации бета-амилоида. Митохондриальная дисфункция, по-видимому, играет важную роль в случаях раннего дебюта БА [10]. В связи с этим было отмечено снижение экспрессии митохондрий в генах окислительного фосфорилирования в неокортексе головного мозга при БА, и это снижение коррелировало с выраженностью деменции [10]. Кроме того, потеря целостности митохондрий играет важную роль в синаптической дисфункции [19]. Отложение бета-амилоида приводит к большему повреждению митохондрий [11], взаимодействуя с бета-амилоид-связывающей алкоголь-

дегидрогеназой митохондриального белка (нейрональный митохондриальный фермент, усиливает бета-амилоид-опосредованную митохондриальную и нейрональную дисфункцию). Образующийся комплекс предотвращает изменение проницаемости митохондриальной мембраны и снижение активности дыхательных ферментов. Кроме того, при БА также отмечалось изменение митохондриальной подвижности, вызывая митохондриальное сокращение в нейритах [20]. Бляшки бета-амилоида вызывают снижение количества подвижных митохондрий [11, 19, 20]. Кроме того, бета-амилоид нарушает деление и слияние митохондрий, изменяя экспрессию белков, которые регулируют этот процесс. Снижение потенциала митохондриальной мембраны вызывает изменение митохондриальной проницаемости, что является ранним фактором апоптоза. Высвобождение митохондриального цитохрома С из межмембранного пространства митохондрий в цитоплазму также является ключевым событием в активации каскада реакций, которые приводят к гибели клеток. Такие изменения в структуре митохондрий были отмечены в патогенезе БА [20]. Сообщалось, что пептиды бета-амилоида присутствуют не только в нейрональных клетках, но и в митохондриях [14]. При накоплении бета-амилоида в митохондриях развивается ингибирование митохондриального респираторного ферментного комплекса II и IV, что вызывает снижение продуцирования аденозинтрифосфата (АТФ) и увеличение выработки факторов окислительного стресса при БА [15]. Было выявлено, что накопление бета-амилоида снижает активность фермента цикла трикарбоновых кислот. Накопление бета-амилоида приводит к нарушению функционирования митохондриальных кальциевых каналов и усилению высвобождения цитохрома С, что вызывает изменения гомеостаза Ca^{2+} , приводящие к апоптозу [21]. Митохондрии играют важную роль в поддержании гомеостаза Ca^{2+} в нейронах. Митохондриальные пути транспорта кальция, как и общенейрональные, регулируют такие важные функции нервных клеток, как высвобождение нейротрансмиттеров в синаптическое пространство и дыхание митохондрий за счет действия на Ca^{2+} -зависимые дегидрогеназы (поддержание биоэнергетического метаболизма). Нарушение гомеостаза кальция увеличивает восприимчивость нейронов к различным стресс-факторам. Чрезмерное накопление Ca^{2+} в митохондриях приводит к повышению проницаемости внутренней мембраны митохондрий, а также может вызвать повреждение внешней мембраны, что ведет к гибели нейрона вследствие некроза и/или апоптоза. Нарушение передачи кальциевых сигналов происходит еще на ранних стадиях заболевания. Таким образом, регуляторные системы поддержания гомеостаза Ca^{2+} в митохондриях могут быть привлекательными терапевтическими мишенями при разработке методов лечения БА [22].

Накопление бета-амилоида ингибирует транспорт белка в митохондрии, что приводит к мутации митохондриальной ДНК и ее повреждению [21]. Накопление бета-амилоида и гиперфосфорилирование тау-протеина нарушает морфологию, функции слияния и деления

митохондрий, вызывая деградацию митохондрий, кроме того, накопление бета-амилоида вызывает аномальную экспрессию митохондриальных белков деления и слияния, которые участвуют в механизмах митохондриального синтеза, вызывая нейродегенерацию [23,24]. Было изучено, что индуцированное бета-амилоидом гиперфосфорилирование тау-протеина вызывает ингибирование белка деления митохондрий, что приводит к аномальному удлинению митохондрий [25]. Считается, что окислительный стресс и нарушение функций митохондрий являются связующим звеном между синдромом Дауна и БА [26]. У больных с синдромом Дауна повышен риск развития БА: в возрасте 35–49 лет он составляет 8%, а в возрасте старше 60 лет – 75% [26]. Уже в раннем возрасте у больных с синдромом Дауна отмечается повышение уровня окислительного стресса и митохондриальная дисфункция [26].

КОЭНЗИМ Q10

В 1955 году британские ученые в Ливерпуле [27] выделили новый неомыляемый липид из слизистой оболочки кишечника лошадей. Позднее это вещество было идентифицировано как хинон, и было обнаружено, что оно распределяется в большинстве тканей животных. Его назвали убихиноном (что означает повсеместно присутствующий хинон). Через два года в лаборатории Висконсинского университета в США [28] обнаружили новый хинон во внутренней мембране митохондрий и назвали его коэнзимом Q из-за его важной роли в цепи переноса электронов и синтеза АТФ. Коэнзим Q10 (Ко Q10) содержится в нервно-митохондриальной мембране как кофактор для трех митохондриальных комплексов (комплексы I, II и III). КоQ10 оказывает потенциальное нейропротекторное действие. В мозге КоQ10 защищает нейроны, повышая стабильность клеточных мембран, уменьшает количество свободных радикалов [29]. КоQ10 является мощным антиоксидантом в митохондриальных мембранах, способствует эффективному транспорту электронов и защищает митохондрии от окислительного повреждения. Было обнаружено, что уровень КоQ10 снижается с возрастом, что делает митохондрии все более уязвимыми [29]; этот фактор может способствовать развитию нейродегенеративных заболеваний. Таким образом, значительный интерес был проявлен к терапевтическому применению КоQ10 при БА [29]. Тем не менее доклинической и клинической оценке эффективности КоQ10 препятствует его гидрофобность, что сильно ограничивает его использование *in vitro* и *in vivo* [30]. КоQ10 оказывает противовоспалительное действие путем ингибирования нуклеарного фактора [29,30]. Введение КоQ10 пожилым трансгенным мышам с предшественником бета-амилоида и носительством пресенилина 1 привело к снижению уровней бета-амилоида-42 и снижению маркеров окислительного стресса в коре головного мозга [30]. Кроме того, добавление КоQ10 улучшало биоэнергетику мозга и частично предотвращало отложение бета-амилоида в коре головного мозга трансгенных мышей [30]. Было по-

казано, что КоQ10 – липофильно-антиоксидантное соединение, которое улучшает когнитивные функции, облегчает синтез АТФ и активирует митохондриальную функцию [31]. Хорошо известно, что добавки КоQ10 значительно увеличивают его содержание в головном мозге и обеспечивают защиту от опосредованных свободными радикалами биомолекул окислительного повреждения [31]. Предыдущие исследования первичной культуры нейронов показали, что КоQ10 значительно ингибирует химически индуцированную митохондриальную дисфункцию, ингибирует генерацию окислительного стресса митохондрий и нейродегенерацию [32]. КоQ10 также защищает культивируемые нейроны мозжечка от дегенерации, вызванной экзотоксином [32]. Исследование на крысах показало, что добавление КоQ10 значительно восстанавливало активность ацетилхолинтрансферазы [32].

Клинические испытания, систематические обзоры и метаанализы изучали безопасность и эффективность КоQ10 при лечении различных заболеваний. В двух обзорах последних клинических исследований КоQ10 сообщалось об отсутствии улучшения двигательных функций у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями [24, 32]. Тем не менее другие клинические исследования пациентов с БП, БГ и атаксией Фридрейха показали, что лечение КоQ10 может задерживать функциональное снижение, особенно при БП [8, 25]. В четырех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, сравнивающих лечение КоQ10 у 452 пациентов на ранней или средней стадии БП, сообщалось об улучшении ежедневной активности и других параметров [8]. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое и плацебо-контролируемое исследование эффективности КоQ10 у 609 пациентов с ранней стадией БГ не замедлило скорость функционального снижения пациентов [33]. В настоящее время недостаточно доказательств того, что терапия КоQ10 может задержать прогрессирование БГ, по крайней мере на ранних стадиях.

В клиническом исследовании оценки безопасности и переносимости КоQ10 и комбинированного лечения пациентов с легкой и умеренной БА 75 человек получали Ко Q10 по 2400 мг в день, витамин Е по 2400 ед, витамин С по 600 мг и альфа-липоевую кислоту в дозе 1800 мг или плацебо в течение 4 месяцев. Были оценены различные параметры, такие как безопасность, биомаркеры окислительного стресса в цереброспинальной жидкости, а также концентрация бета-амилоида (40 и 42) в цереброспинальной жидкости. Значимых различий с плацебо не было получено [8]. Клиническое исследование эффективности КоQ10 (многоцентровое плацебо-контролируемое) во II фазе также не показало значимых результатов между КоQ10 и плацебо [34].

ИДЕБЕНОН

Идебенон – синтетический аналог КоQ 10. Сообщалось, что идебенон легко проникает через гематоэнцефалический барьер и хорошо переносится при лечении, обладает хорошими антиоксидантными свойствами [35]. Выбор

препаратов для лечения хронической ишемии головного мозга с когнитивными нарушениями очень ограничен, поэтому идебенон – один из наиболее перспективных препаратов при когнитивных нарушениях различного генеза. Наиболее обнадеживающие результаты были получены при лечении идебеноном пациентов с атаксией Фридрейха (генетическое, прогрессирующее заболевание, которое обычно начинается в детстве и поражает множество систем, включая нервную систему и сердце). Было отмечено снижение маркеров окислительного стресса, при этом у многих пациентов также отмечалось улучшение соматических симптомов [11, 36]. В шестимесячном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании идебенона у пациентов с атаксией Фридрейха обнаружилось улучшение неврологических функций и активности, связанной с повседневной жизнью [37]. Двенадцатимесячная открытая фаза этого исследования показала улучшение неврологической симптоматики на самой высокой дозе идебенона [38]. Первоначально «разрешено с условиями» для лечения атаксии Фридрейха в Канаде под торговым названием CATENA® идебенон был добровольно выведен с канадского рынка в 2013 году компанией Santhera Pharmaceuticals, сославшись на недостаточную эффективность.

Как *in vitro*, так и *in vivo* было выявлено, что идебенон оказывал нейропротективный эффект при нейротоксичности, индуцированной бета-амилоидом [39]. Клиническое исследование идебенона (360 мг/день) показало его нейропротекторное действие у пациентов с БА [40]. В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании с 450 участниками с БА от легкой до умеренной степени идебенон показал минимальный эффект в отношении когнитивного дефицита [41] и не был одобрен для лечения БА на основании результатов, не достигающих статистической значимости в более крупных исследованиях [41]. Неврологическое улучшение в ответ на лечение идебеноном отмечалось в моделях болезни Альцгеймера у грызунов [41, 42]. Идебенон защищает от гибели нейроны при стимуляции N-метил-D-аспартата-рецепторов (NMDA), но этот эффект отмечается только *in vitro* [43]. Исследования эффективности идебенона при БА дали неоднозначные результаты. Раннее двойное слепое исследование с умеренным числом пациентов (102 человека) показало статистически значимое улучшение памяти, внимания и поведения [35]. Несколько других исследований дали положительные результаты [9, 39, 40]. Однако в более крупном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании идебенон не показал своей эффективности в отношении замедления снижения когнитивных функций при БА [41]. Разрешение на использование идебенона для лечения БА в США не было получено. Таким образом, как и в случае атаксии Фридрейха, первоначальные большие надежды на идебенон в лечении болезни Альцгеймера остаются нереализованными.

Одногодичное двойное слепое исследование эффективности идебенона при БГ, к сожалению, не выяви-

ло значительных улучшений в показателях, связанных с прогрессированием заболевания [44]. Идебенон исследовался в лечении митохондриальных нарушений: митохондриальная энцефалопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами (MELAS), наследственная оптическая нейропатия Лебера, а также мышечная дистрофия Дюшенна и рассеянный склероз. Хотя некоторые исследования еще не закончены, идебенон пока не одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для лечения каких-либо заболеваний.

В недавно проведенном рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании (3-я фаза исследования DELOS; номер: NCT01027884) у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна (МДД) было показано, что идебенон снижает выраженность дыхательных нарушений в течение 52-недельного периода исследования [45]. Эти данные подтверждают ранее опубликованные данные об эффективности идебенона в сохранении функции мышц выдоха в этой популяции пациентов. Стабилизация функции дыхательных мышц может потенциально отсрочить возникновение дыхательной недостаточности у этих пациентов [46]. Необходимы более продолжительные исследования, чтобы дополнительно подтвердить обнадеживающие эффекты лечения идебеноном, как это наблюдалось в рандомизированном контролируемом исследовании DELOS. Особое значение будет иметь корреляция между изменениями функции легких с течением времени. В этом контексте особый интерес представляет то, что у пациентов, получавших лечение идебеноном, в исследовании DELOS отмечалось меньше бронхолегочных осложнений, таких как инфекции дыхательных путей, по сравнению с пациентами в группе плацебо, что имеет клиническое значение [45].

Учитывая механизм действия, идебенон использовался для лечения нейродегенеративных заболеваний, в основе патогенеза которых лежала митохондриальная дисфункция [6]. В 2003 г. проводилось клиническое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности идебенона в дозе 5 мг/кг у 29 пациентов с генетически подтвержденным гомозиготным носительством атаксии Фридрейха и длительностью заболевания более 10 лет [12]. Были получены противоречивые результаты эффективности идебенона при лечении атаксии Фридрейха [47].

Появляется все больше свидетельств того, что митохондриальные дисфункции играют значительную роль в патофизиологических процессах наиболее распространенного нейродегенеративного расстройства – БА [1]. Доклинические исследования показали, что идебенон оказывает нейропротективный эффект при индуцированной бета-амилоидом нейротоксичности как *in vitro*, так и *in vivo* [1]. Клинические исследования показали нейропротекторные эффекты идебенона у пациентов с БА по шкалам оценки БА (ADAS-cog) [40]. Тем не менее в более широком многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании идебенон не показал своей эффективности в отношении снижения

когнитивных функций, связанных с БА [40]. Таким образом, как и в случае с атаксией Фридрейха, идебенон не был одобрен для лечения БА. В недавнем исследовании на животных было показано, что идебенон защищает клетки гиппокампа от преждевременной гибели [48].

Наследственная оптическая невропатия Лебера, редкое генетическое заболевание, вызывающее быструю и прогрессирующую двустороннюю потерю зрения, является единственным митохондриальным заболеванием, для которого идебенон (Raxone®) был одобрен Европейским медицинским агентством для лечения нарушений зрения у подростков и взрослых [49].

Традиционным антиоксидантам, таким как кофермент Q и витамин E, трудно достичь желаемого эффекта из-за их ограниченного распределения в митохондриях. Были предприняты различные усилия для повышения эффективности этих лекарственных средств, уменьшения дозировки препаратов и снижения побочных эффектов. Наиболее распространенным способом является присоединение этих антиоксидантов к липофильному и катионному трифенилфосфину. В присутствии липидорастворимой катионной фенильной группы (положительно заряженной), которая может связываться с митохондриальной мембраной (отрицательно заряженной), количество антиоксидантов, собранных в митохондриальной матрице, может возрасти в 100–1000 раз. Однако чрезмерное потребление липофиликатов может привести к деполяризации потенциала митохондриальной мембраны, поэтому эта стратегия все еще требует дальнейшего изучения.

Полимерные наночастицы считаются одной из наиболее многообещающих стратегий в области наномедицины, поскольку обладают рядом преимуществ по сравнению с обычными препаратами, такими как контролируемое высвобождение лекарственного средства, повышенная растворимость, целевое поглощение лекарственного средства и биоразлагаемость. Полимерные наночастицы могут быть структурно различными, они могут состоять из: (а) однородной полимерной матрицы, диспергирующей или растворяющей активный ингредиент (наносферы или матричные системы); (б) масляного ядра, окруженного полимерной мембраной с лекарственным средством, растворенным в жидком ядре или адсорбированным на поверхности наночастиц, в зависимости от его физико-химических свойств (нанокапсулы или систем резервуаров) [50]. Для приготовления этих наночастиц обычно используются природные или искусственные биоразлагаемые полимеры, и наиболее часто это поли-L-молочная кислота и сополимеры с гликолевой кислотой [50]. В клиническом исследовании оценивалась стабильность, раздражающее действие и антиоксидантная активность свободной формы идебенона по сравнению с наночастицами. Нанокапсулы, содержащие идебенон, готовили с использованием полиэтил-2-цианоакрилатов и оценивали их антиоксидантную активность в отношении фибробластов человека *in vitro* [50]. Авторы наблюдали повышенную стабильность и снижение раздражающего действия на слизистую оболочку наночастиц

с идебеноном, активность идебенона сохранялась после использования наноносителей в течение 90 дней [50]. Из-за плохой биодоступности идебенона после перорального и местного применения в вышеупомянутых исследованиях были попытки использовать различные методы для повышения эффективности идебенона при лечении нейродегенеративных заболеваний. Предлагаемые химические модификации идебенона в основном направлены на повышение активности идебенона на клеточном или митохондриальном уровне, в то время как нанотехнологические подходы направлены на разработку новых составов для улучшения системной и локальной эффективности идебенона. Обнадешивающие результаты, полученные при использовании различных систем доставки, таких как липосомы, циклодекстрины и наночастицы на основе липидов, могут открыть новые перспективы в терапевтическом применении этого сильного антиоксиданта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, митохондриальная дисфункция играет важную роль при развитии БА и может рассматриваться как терапевтическая мишень при лечении клинических симптомов БА. Ряд исследований показали потенциальную эффективность различных биоэнергетических и антиоксидантных средств, применяемых при лечении БА, например коэнзима Q10, карнитина, α -липоевой кислоты, идебенона, митоцелевых соединений, таких как витамин E, гинкго билоба, куркумин и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, на доклиническом этапе исследований, в отличие от большинства клинических испытаний. Это может быть связано с тем, что митохондриальная дисфункция отмечается на ранних доклинических стадиях БА, а фармакологическое вмешательство происходит позднее. Поэтому необходимы дополнительные исследования на ранних стадиях до клинического прогрессирования заболевания. Предполагается, что терапевтический эффект этих соединений заключается в уменьшении накопления бета-амилоида, восстановлении митохондриальных функций, синаптической пластичности, защите митохондрий от токсичного действия бета-амилоида, тем самым ослабляются когнитивные нарушения при БА, при гибели дофаминергических нейронов при БП и оказывают нейропротективный эффект при других нейродегенеративных нарушениях, таких как БАС, БГ [23]. В настоящий момент большое число исследователей в мире сходятся во мнении, что нарушение функций митохондрий и кальциевого гомеостаза является одним из ранних проявлений нейродегенерации и предшествует появлению когнитивных нарушений у больных БА. Поэтому препараты, направленные на коррекцию митохондриальных функций и митохондриального кальциевого гомеостаза, можно рассматривать в качестве перспективных подходов ранней терапии тех нейродегенеративных заболеваний, для которых одним из главных факторов риска является старение. 

Поступила/Received 05.06.2019

- Kumar A., Singh A. A review on mitochondrial restorative mechanism of antioxidants in Alzheimer's disease and other neurological conditions. *Front. Pharmacol.* 2015;6:206.
- Парфенов В.А. Ранняя диагностика и лечение болезни Альцгеймера. *Медицинский совет.* 2015;5:28-33. [Parfenov V.A. Early diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. *Meditsinsky Sovet*, 2015;5:28-33.] (In Russ).
- Alzheimer's A. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.* 2015;11:332-384.
- Swerdlow R.H., Burns J.M., Khan S.M. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis: progress and perspectives. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014;1842,1219-1231.
- Eckert G.P. and Müller W.E. Mitochondrial dysfunction: cause and consequence of Alzheimer's. *Mitochondrion Aging Dis.* 2014;127,183-210.
- Du H. and Yan S.S. Mitochondrial medicine for neurodegenerative diseases. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2010;42:560-572.
- Moreira P.I., Carvalho C., Zhu X. et al. Mitochondrial dysfunction is a trigger of Alzheimer's disease pathophysiology. *Biochim. Biophys. Acta.* 2010;1802,2-10.
- Müller T., Büttner T., Gholipour A.-F. Kuhn W. Coenzyme Q 10 supplementation provides mild symptomatic benefit in Patients with Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.* 2003;341:201-204.
- Bergamasco B., Scarzella L. La C.P. Idebenone, a new drug in the treatment of cognitive impairment in patients with dementia of the Alzheimer type. *Funct. Neurol.* 1994;9:161-168.
- Ahmed E. Moneim. Oxidant/Antioxidant Imbalance and the Risk of Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research.* 2015;12:335-349.
- Hauptmann S., Scherping I., Drose S., Brandt U., Schulz K.L., Jendrach M., et al. Mitochondrial dysfunction: an early event in Alzheimer pathology accumulates with age in AD transgenic mice. *Neurobiol Aging.* 2009;30(10):1574-1586.
- Meier T., Buyse G. Idebenone: an emerging therapy for Friedreich ataxia. *J. Neurol.* 2009; 256(Suppl 1):25-30.
- Eckert A., Schmitt K., Gtz J. Mitochondrial dysfunction – the beginning of the end in Alzheimer's disease? Separate and synergistic modes of tau and amyloid- toxicity. *Alzheimers. Res. Ther.* 2011 Vol. 3,2:15.
- Swerdlow R.H., Khan S.M. A «mitochondrial cascade Hypothesis» for sporadic Alzheimer's disease. *Med. Hypotheses.* 2004;63:8-20.
- Witte M.E., Geurts J.J., De Vries H.E. et al. Mitochondrial dysfunction: a potential link between neuro inflammation and neurodegeneration? *Mitochondrion.* 2010;10:411-418.
- Leuner K., Müller W.E., Reichert A.S. From mitochondrial dysfunction to amyloid beta formation: novel insights into the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Mol. Neurobiol.* 2012; 46,1:186-193.
- Caspersen C., Wang N., Yao J., Sosunov A., Chen X., Lustbader J.W., Xu H.W., Stern D., McKhann G., Yan S. Du. Mitochondrial Abeta: a potential focal point for neuronal metabolic dysfunction in Alzheimer's disease, *FASEB J.* 2005;19,14:2040-2041.
- Nakamura T., Watanabe A., Fujino T., Hosono T., Michikawa M. Apolipoprotein E (1-272) fragment is associated with mitochondrial proteins and affects mitochondrial function in neuronal cells. *Mol. Neurodegener.* 2009;4,1:35-46.
- Calkins M.J., Manczak M., Reddy P.H. Mitochondria-Targeted Antioxidant SS31 Prevents Amyloid Beta-Induced Mitochondrial Abnormalities and Synaptic Degeneration in Alzheimer's Disease. *Pharmaceuticals (Basel).* 2012;5(10):1103-1119.
- Zhu X., Perry G., Smith M.A., Wang X. Abnormal mitochondrial dynamics in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2013;33(1):253-262.
- Lakatos A., Derbeneva O., Younes D. et al. Association between mitochondrial DNA variations and Alzheimer's disease in the ADNI cohort. *Neurobiol. Aging.* 2010;31:1355-1363.
- Hung C.H.-L., Ho Y.-S., Chang R.C.-C. Modulation of mitochondrial calcium as a pharmacological target for Alzheimer's disease. *Ageing Res. Rev. Elsevier B.V.*, 2010;9,4:447-456.
- Maruszak A., Żekanowski C., Mitochondrial dysfunction and Alzheimer's disease. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2011;35:320-330.
- Wang X., Su B., Siedlak S.L. et al. Amyloid- β over production causes abnormal mitochondrial dynamics via differential modulation of mitochondrial fission/fusion proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2008;105:19318-19323.
- Galpern W.R., Cudkovic M.E. Coenzyme Q treatment of neurodegenerative diseases of aging. *Mitochondrion.* 2007;7:146-153.
- Bambrick L.L., Fiskum G. Mitochondrial dysfunction in mouse trisomy 16 brain. *Brain Res.* 2008;1188:9-16.
- Festenstein G.N., Heaton F.W., Lowe J.S., Morton R.A. A constituent of the unsaponifiable portion of animal tissue lipids (lambda max. 272 m μ). *Biochem J.* 1955;59(4):558-566.
- Crane F.L., Hatefi Y., Lester R.L., Widmer C. Isolation of a quinone from beef heart mitochondria. *Biochim Biophys Acta.* 1957;25(1):220-221.
- Crane F.L. Biochemical functions of coenzyme Q10. *J. Am. Coll. Nutr.* 2001;20(6):591-598.
- Dumont M., Kipiani K., Yu F., Wille E., Katz M., Calingasan N.Y., et al. Coenzyme Q10 decreases amyloid pathology and improves behavior in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2011;27(1):211-223.
- Turunen M., Olsson J., Dallner G. Metabolism and function of coenzyme Q. *Biochim. Biophys. Acta.* 2004;1660:171-199.
- Ishrat T., Khan M.B., Hoda M.N. et al. Coenzyme Q10 modulates cognitive impairment against intracerebroventricular injection of streptozotocin in rats. *Behav. Brain Res.* 2006;171:9-16.
- McGarry A., McDermott M., Kiebertz K., de Bleeck E.A., Beal F., Marder K., Ross C., Shoulson I., Gilbert P., Mallonee W.M., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 in Huntington disease. *Neurology.* 2017;88(2):152-59.
- Kaufmann P., Thompson J.L., Levy G. et al. Phase II trial of CoQ 10 for ALS finds in sufficient evidence to justify phase III. *Ann. Neurol.* 2009;66:235-244.
- Senin U., Parnetti L., Barbagallo-Sangiorgi G. et al. Idebenone in senile dementia of Alzheimer type: a multicenter study. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 1992;15:249-260.
- Parkinson M.H., Schulz J.B., Giunti P. Coenzyme Q10 and idebenone use in Friedreich's ataxia. *J. Neurochem.* 2013;126(Suppl 1):125-141.
- Di Prospero N.A., Baker A., Jeffries N., Fischbeck K.H. Neurological effects of high-dose idebenone in patients with Friedreich's ataxia: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2007;6:878-886.
- Meier T., Perlman S.L., Rummey C., Coppard N.J., Lynch D.R. Assessment of neurological efficacy of idebenone in pediatric patients with Friedreich's ataxia: data from a 6-month controlled study followed by a 12-month open-label extension study. *J. Neurol.* 2012; 259:284-291.
- Weyer G., Babej-Dölle R., Hadler D., Hofmann S., Herrmann W. A Controlled study of 2 doses of idebenone in the treatment of Alzheimer's disease. *Neuropsychobiology* 1997;36:73-82.
- Gutzmann H., Kühl K., Hadler D., Rapp M.A. Safety and efficacy of idebenone versus tacrine in patients with Alzheimer's disease: Results of a randomized, double-blind, parallel-group multicenter study. *Pharmacopsychiatry.* 2002;35:12-18.
- Thal L.J., Grundman M., Berg J., Ernstrom K. et al. Idebenone treatment fails to slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neurology* 2003;61(11):1498-1502.
- Yamada K., Tanaka T., Han D., Senzaki K., Kameyama T., Nabeshima T. Protective effects of idebenone and alpha-tocopherol on beta-amyloid-(1-42)-induced learning and memory deficits in rats: implication of oxidative stress in beta-amyloid-induced neurotoxicity in vivo. *Eur J Neurosci.* 1999;11:83-90.
- Bruno V., Battaglia G., Copani A., Sortino M.A., Canonico P.L., Nicoletti F. Protective action of idebenone against excitotoxic degeneration in cultured cortical neurons. *Neurosci. Lett.* 1994;178:193-196.
- Ranen N.G., Peyser C.E., Coyle J.T., Bylsma F.W., Sherr M., Day L., Folstein M.F., Brandt J., Ross C.A., Folstein S.E. A controlled trial of idebenone in Huntington's disease. *Mov. Disord.* 1996;11:549-554.
- McDonald C.M., Meier T., Voit T., Schara U., Straathof C.S., D'Angelo M.G., Bernert G., Cuisset J.M., Finkel R.S., Goemans N., et al. Idebenone reduces respiratory complications in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul. Disord.* 2016;26:473-480.
- Montenegro L., Turnaturi R., Parenti C., Pasquini L. Idebenone: Novel Strategies to Improve Its Systemic and Local Efficacy. *Nanomaterials.* 2018;8:87.
- Strawser C., Schadt K., Hauser L., McCormick A., Wells M., Larkindale J., Lin H., Lynch D.R. Pharmacological therapeutics in Friedreich ataxia: The present state. *Expert Rev. Neurother.* 2017;17:895-907.
- Fiebigler S.M., Bros H., Grobosch T., Janssen A., Chanvillard C., Paul F., Dörr J., Millward J., Infante-Duarte C. The antioxidant idebenone fails to prevent or attenuate chronic experimental auto-immune encephalomyelitis in the mouse. *J. Neuroimmunol.* 2013;262:66-71.
- Yu-Wai-Man P., Soiferman D., Moore D.G., Burté F., Saada A. Evaluating the therapeutic potential of idebenone and related quinone analogues in Leber hereditary optic neuropathy. *Mitochondrion.* 2017;36:36-42.
- Montenegro L., Trapani A., Fini P., Mandracchia D., Latrofa A., Cioffi N., Chiarantini L., Picceri G.G., Brundu S., Puglisi G. Chitosan nanoparticles for topical co-administration of the antioxidants glutathione and idebenone: Characterization and in vitro release. *Br. J. Pharm. Res.* 2014;4:2387-2406.