Наследственные митохондриальные цитопатии: коэнзим-Q-нефропатии
(Обзор литературы)

Т.В. Вашурина, О.И. Зробок, Т.В. Маргиева, А.Н. Цыгин
НИИ педиатрии ФГБУ «НЦЗД» РАМН, Москва

Inherited Mitochondriopathy: CoQ-nephropathy
Review

T.V. Vashurina, O.I. Zrobok, T.V. Margieva, A.N. Tsygin
Research Institute of pediatry, Research Center of Children Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Ключевые слова: CoQ_2-нефропатия, CoQ_6-нефропатия, стероид-резистентный нефротический синдром.

В обзоре представлены современные данные о крайне редких CoQ_{10}-дефицитных гломерулопатиях, как изолированных, так и в рамках мультисистемных инфантильных форм. Установление вторичности стероид-резистентного нефротического синдрома по отношению к дефициту коэнзима Q не представляется возможным без установления генетических дефектов его биосинтеза. Тем не менее объединяющим ультраструктурным признаком гломерулярного повреждения, вторичного к наследственной митохондриальной дисфункции, является обнаружение распространенной пролиферации дисморфных митохондрий в подоцитах, эндотелиальных и мезангиальных клетках. Ранняя постановка диагноза имеет решающее значение, вследствие возможной чувствительности CoQ-дефицитных форм стероид-резистентного нефротического синдрома к введению коэнзима Q_{10}.

A rare form of genetic mitochondrial nephropathy due to the deficiency of Coenzyme Q_{10} that is often accompanied with multisystem disorders is reviewed. The diagnosis is based upon molecular genetic studies and the presence of multiple dysmorphic mitochondria in podocytes, mesangial and endothelial cells revealed by electron microscopy. Early diagnosis is mandatory since some forms of nephrotic syndrome may respond to the treatment with Coenzyme Q_{10}.

Key words: *CoQ_2-nephropathy, CoQ_6-nephropathy, steroid-resistant nephrotic syndrome.*

Аденозинтрифосфат (АТФ) является основным источником внутриклеточной энергии. Образование энергии в форме АТФ происходит в митохондриях посредством совокупности реакций дыхательной цепи, окислительного фосфорилирования (ОФ) и цикла Кребса, что обеспечивает жизнедеятельность клетки. Ключевая интегральная роль переноса электронов в митохондриальной дыхательной цепи принадлежит коэнзиму Q_{10} (CoQ_{10}).

О том, что нарушения выработки АТФ могут быть причиной определенных нейромышечных синдромов, известно уже давно [15, 47]. На сегодняшний день описано множество клинико-биохимических, морфологических характеристик мультисистемных митохондриальных болезней [25, 26, 51, 58, 74, 85]. Однако вследствие их необычайной гетерогенности установление точного диагноза невозможно без идентификации патогенетических мутаций в генах митохондриальной и ядерной ДНК (мДНК, яДНК).

К настоящему времени описано более 200 митохондриальных болезней, обусловленных патогенными мутациями мДНК, которые подразделяют на: 1) мутации структурных генов – наиболее распространенные синдромы – оптическая нейропатия Лебера (LHON), синдром Лея (MILS), MIDD – сахарный диабет 2-го типа и нейросенсорная тугоухость, NARP – нейропатия, атаксия, пигментная ретинопатия [1, 5, 18, 33, 67, 88, 96]; 2) мутации генов рРНК и тРНК (MELAS – митохондриальная энцефалопатия с инсультоподобными эпизодами и лактат-ацидозом; MERRF – миоклональная эпилепсия с «рваными красными мышечными волокнами»; CPEO – хроническая прогрессирующая офтальмоплегия; синдром Керна–Сейра – прогрессирующая наружная офтальмоплегия с пигментной ретинопатией; SNHL – нейросенсорная глухота; MILS) [17, 48, 83, 84]; 3) структурные перестройки, затрагивающие большие сегменты мДНК – синдром Керна–Сейра, синдром Пирсона (PS) – довольно редкое заболевание детей раннего возраста, при котором развивается сидеробластная анемия с панцитопенией и экзокринной недостаточностью поджелудочной железы [6, 41, 45, 49, 79, 89].

В биогенезе митохондрий также принимают участие около 2000 генов ядерного генома [11, 80]. Дефекты яДНК значительно более разнообразны, нежели дефекты мДНК, они включают как мутации генов системы окислительного фосфорилирования и аппарата белкового синтеза в митохондриях, так и мутации генов системы импорта/экспорта в митохондрии, движения

Адрес для переписки: *119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2. НИИ педиатрии ФГБУ «НЦЗД» РАМН, отделение нефрологии*
Телефон: *(499) 134-04-49, (499) 134-34-49. Вашурина Татьяна Валерьевна*
E-mail: *tvv-09@mail.ru*

митохондрий, слияния/деления митохондрий, транскрипции и репликации мДНК, а также мутации генов различных ферментативных циклов (цикл Кребса, бета-окисление жирных кислот) и других метаболических путей, связанных с функционированием митохондрий [32, 76, 97]. Пути наследования мутаций яДНК разнообразны (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, Х-сцепленный).

Нарушение биосинтеза CoQ_{10} вызывают мутации яДНК, наследуемые аутосомно-рецессивным путем. Митохондриальные болезни, обусловленные его дефицитом, ассоциируются с пятью основными клиническими фенотипами: 1) энцефаломиопатия; 2) тяжелая инфантильная мультисистемная болезнь; 3) мозжечковая атаксия; 4) изолированная миопатия; 5) нефротический синдром. К настоящему времени патогенетические мутации, ответственные за нарушение структуры энзимов, участвующих в биосинтезе CoQ_{10}, идентифицированы у 31 пациента [12, 14, 28, 38, 44, 54, 71, 70, 73]. К ним относятся: мутации полипренилдифосфат синтазы (ген *PDSS2*; *PDSS1*), парагидроксибензоат-полипренил трансферазы (ген *CoQ_2*), митохондриальной киназы (ген *ADCK3/CABC1*) и флавин-зависимой монооксигеназы 6 (ген *CoQ_6*).

До недавнего времени были доложены редкие случаи гломерулопатий (фокально-сегментарный гломерулосклероз с развитием стероид-резистентного нефротического синдрома) и тубулопатий (синдром де Тони–Дебре–Фанкони) лишь при мутациях митохондриального генома [16, 22, 29, 31, 37, 53, 61, 62, 77].

В обзоре представлены современные данные о крайне редких CoQ_{10}-дефицитных гломерулопатиях (мутации *PDSS2*, *CoQ_2*, *CoQ_6*), как изолированных, так и в рамках мультисистемных инфантильных форм, ранняя диагностика которых представляет большие трудности [12, 28, 44, 54].

CoQ_{10} и окислительное фосфорилирование

Окислительное фосфорилирование (ОФ) – фундаментальная метаболическая реакция, протекающая на внутренней мембране митохондрий, суть которой заключается в сопряжении транспорта электронов дыхательной цепи с образованием молекул АТФ.

Система ОФ включает пять белковых комплексов, каждый из которых состоит из нескольких субъединиц. Электроны переносятся по дыхательной цепи, начиная с NADH, через комплекс I (NADH-убихинон-редуктаза), либо с молекулы сукцината через комплекс II (сукцинат-убихинон-редуктаза), а затем последовательно – на интегральный мембранный переносчик электронов коэнзим Q, комплекс III (убихинон-цитохром-*c*-редуктаза), переносчик электронов цитохром *c* (Cytc) и, наконец, через комплекс IV (цитохром-*c*-оксидаза) на молекулярный кислород [27, 43, 57]. Установлено, что комплексы ОФ дрейфуют по внутренней мембране не в виде отдельных структур, а в составе единого высокомолекулярного комплекса – респирасомы [95].

Помимо синтеза АТФ, окислительное фосфорилирование представляет собой эндогенный источник активных форм кислорода (АФК) – супероксида (O_2^-), пероксида водорода (H_2O_2), гидроксильного радикала (OH^-), а также пероксинитрита ($ONOO^-$), что важно для дальнейшего понимания патогенеза митохондриальных цитопатий [23, 59, 68, 69].

У млекопитающих коэнзим Q_{10} состоит из бензохинонового кольца, к которому присоединена изопреноидная цепь, состоящая из 10 единиц (CoQ_{10}; убихинон) [87]. Биохимический путь синтеза убихинона является комплексным и вовлекает как минимум 10 различных энзимов (CoQ_1...CoQ_{10}) (рис.) [34, 86]. Бензохиноновое кольцо происходит от тирозина, полиизопреноидный

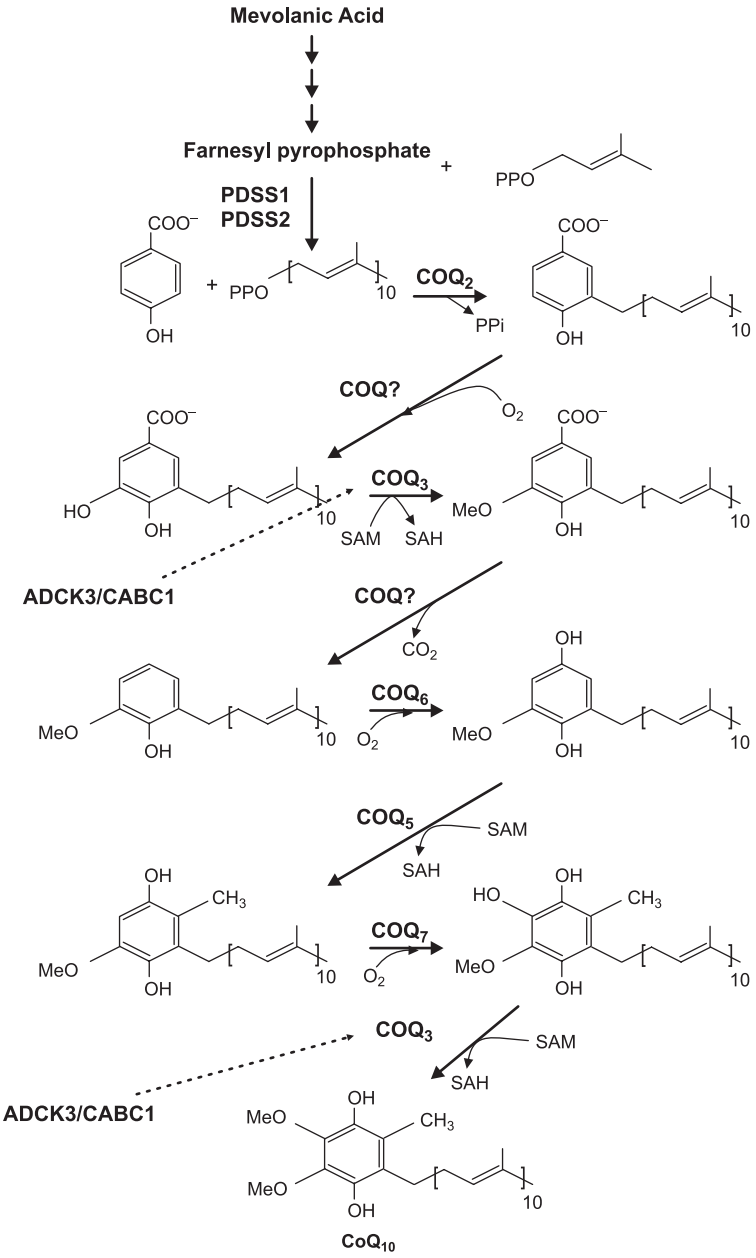


Рис. Путь биосинтеза коэнзима Q_{10}

хвост собирается полипренилдифосфат синтазой (polyprenyldiphosphate synthase – PDSS) (рис.). Нарушение биосинтеза любого энзима, предшественника CoQ_{10}, может приводить к его дефициту.

Клинико-морфологическая характеристика и генетический анализ CoQ_{10}-дефицитных гломерулопатий

CoQ_2-нефропатия

Первое описание клиники инфантильной мультисистемной коэнзим-Q-дефицитной митохондриальной болезни с неврологической симптоматикой (нистагм, атрофия зрительных нервов, нейросенсорная тугоухость, атаксия, гипотония) и прогрессирующей нефропатией относится к 2000 году [78]. Однако причинно-следственную связь между заболеванием и мутациями в кодирующем районе яДНК обнаружили значительно позже.

В 2006 году Lopez et al. привели описание мутации в гене *PDSS2*, кодирующем одну из двух субъединиц полипренилдифосфат синтазы (первого энзима цепи биосинтеза CoQ_{10}), у младенца с нефротическим синдромом и синдромом Лея (подострая некротизирующая энцефаломиопатия), умершего в возрасте 8 месяцев вследствие тяжелого рефрактерного фокального эпилептического статуса [44]. У двух сиблингов в родственной семье была выявлена гомозиготная мутация *PDSS1* с ранним началом тугоухости, сочетавшейся с энцефалонейропатией, ожирением, сетчатым ливедо и изменениями сердечных клапанов [54].

В том же 2006 году Quinzii et al. [73] идентифицировали гомозиготную мутацию c.890A->G (p.Tyr297Cys) в гене *CoQ_2*, кодирующем гидроксибензоат-полипренил транферазу (второй энзим цепи биосинтеза CoQ_{10}), у двух сиблингов – старшего брата с инфантильной мультиситемной митохондриопатией и его младшей сестры с изолированной гломерулопатией. У старшего сиблинга в течение первого года жизни наблюдалось появление нистагма, судорог и задержки психомоторного развития, с последующим развитием тяжелого стероид-резистентного нефротического синдрома (морфология – ФСГС), в возрасте 12 месяцев. В связи с быстрым прогрессированием до терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) в возрасте 3 лет ребенку была проведена успешная трансплантация почки. У младшей сестры в возрасте 12 месяцев также развился нефротический синдром (морфология – ФСГС), но без экстраренальных симптомов [12, 82]. Состояние обоих сиблингов заметно улучшилось после начала терапии CoQ_{10} [12, 56].

В 2007 году Diomedi-Camassei et al. [12] были доложены два младенца с ранним началом нефротического синдрома, вследствие *CoQ_2*-мутаций. Старшие брат и сестра обоих детей, так же как и родители, были здоровы, средняя сестра второго пациента умерла через 8 часов после рождения от острого респираторного дистресса и тяжелого метаболического ацидоза. У первого пациента в возрасте 18 месяцев манифестировал изолированный стероид-резистентный нефротический синдром (морфология – коллабирующий вариант ФСГС), у второго в возрасте 5 дней жизни наблюдалась тяжелая олигурия (морфология – полулунный гломерулонефрит с коллапсом гломерул) с последующей гипертензией и прогрессирующей энцефалопатией (судороги, гипотония). В связи с рефрактерным течением спустя 6 недель и 3 недели от дебюта болезни оба ребенка были переведены на перитонеальный диализ. В дальнейшем присоединение прогрессирующей энцефалопатии (эпистатус, гипотония, дыхательная недостаточность) привело к смерти второго младенца в возрасте 6 месяцев. Неврологическое обследование первого пациента не показывало отклонений спустя 8 месяцев от начала лечения CoQ_{10} (30 мг/кг/сут) [12].

Проведенный генетический анализ не обнаружил мутаций в генах *NPHS1*, *NPHS2*, *PDSS2*. У первого пациента была выделена комбинированная гетерозиготная мутация *CoQ_2* [12]. Он наследовал мутацию c.590G->A (p.Arg197His) от матери и c.683A->G (p.Asn228Ser) – от отца. Его здоровый брат оказался носителем отцовской мутации. Второй пациент имел гомозиготную c.437G->A (p.Ser146Asn) CoQ_2 мутацию, оба родителя были гетерозиготными носителями.

Во всех случаях CoQ_2-нефропатий электронно-микроскопическое исследование почечных биоптатов показывало обширное слияние малых ножек подоцитов, их выраженную гипертрофию с большим количеством дисморфных, аномально увеличенных митохондрий. Дисморфные митохондрии также присутствовали в париетальных, эндотелиальных и мезангиальных клетках, интерстициальных фибробластах и тубулярных эпителиальных клетках. Не определялось электронно-плотных депозитов или тубулоинтерстициальных включений.

Уровни CoQ_{10} были снижены в мышцах и фибробластах. Гистохимическое исследование кортикального слоя почечной паренхимы выявляло заметное снижение активности тубулярной цитохром С оксидазы и сукцинатдегидрогеназы по сравнению с контрольными образцами [12]. Гистохимия скелетных мышечных волокон демонстрировала умеренное повышение окрашивания, указывающее на митохондриальную пролиферацию.

CoQ_6-нефропатия

В 2011 году Heeringa et al. [28] впервые опубликовали данные, описывающие 6 различных мутаций в гене монооксигеназы 6 (*COQ_6*), которые идентифицировались у 13 детей (из 7 семей – Ливан, Турция) с ранним дебютом стероид-резистентного нефротического синдрома (СРНС) в сочетании с нейросенсорной тугоухостью. Средний возраст начала болезни составил 1 год 2 мес. (возрастной диапазон от 2 мес. до 6 лет), средний возраст прогрессии до терминальной стадии ХПН – 1 год 7 мес. (возрастной диапазон от 4 мес. до 9 лет). Нейросенсорная тугоухость была выявлена у 10 детей: изолированная – у 7, в сочетании с атаксией – у 1, с лицевым дисморфизмом – у 1, билатеральным нефролитиазом – у 1. Смертельный исход отмечался в 5 случаях: в возрасте 4 мес.; 2,5; 5; 6,5 и 17,5 лет.

Морфологические изменения, соответствующие ФСГС были определены в 7 биопсийных образцах, диффузный мезангиальный склероз – в 1; в остальных случаях нефробиопсия не проводилась. При уль-

траструктурном исследовании определялись изменения, подобные CoQ_2-нефропатии.

Молекулярно-генетический анализ 32 генов локуса SRNS2 (14q24.3) обнаружил 6 различных миссенс мутаций в гене *CoQ_6*, с преимущественной экспрессией в подоцитах.

Гомозиготные мутации 763G->A, G255R (7 экзон) определялись в 6 случаях, 1058C->A, A353D (9 экзон) – в 3. Гетерозиготные мутации (от одного из родителей) выявлены у 4 пациентов (клинические и морфологические данных двух детей не известны): 1341G->A, W447X (11 экзон); 1383delG, Q4611sX478 (12 экзон); 484C->T, R162X (5 экзон); 564G->A, W188X (5 экзон).

Мутации *CoQ_6* отсутствовали в контрольной группе 90 здоровых добровольцев из Центральной Европы и 60 здоровых добровольцев из Турции.

Учитывая найденные ранее мутации генов пути биосинтеза CoQ_{10} [46, 65, 82], при синдромных и несиндромных формах нефротического синдрома [10, 12, 44, 54, 73], Heeringa et al. секвенировали все экзоны генов *$PDSS_1$*, *$PDSS_2$*, *CoQ_2*, *CoQ_3*, *CoQ_4*, *CoQ_5*, *CoQ_7*, *CoQ_8*, *CoQ_9*, *CoQ_{10a}* у 42 пациентов со стероид-резистентным нефротическим синдромом и экстраренальными симптомами; мутаций найдено не было.

Благодаря исследованиям подоцитарных клеточных линий мышей и крыс была установлена преобладающая колокализация CoQ_6 с подоцином, а также выявлена его экспрессия в спиральных ганглиях и спиральном лигаменте улитки, необходимых для проведения звука ворсинчатыми клетками Кортиева органа, что объясняет ассоциацию нефротического синдрома с нейросенсорной тугоухостью у таких больных.

Патогенез первичного дефицита COQ_{10}

Патогенез CoQ_{10}-дефицитных митохондриопатий, в том числе CoQ_2, CoQ_6 нефропатий, во многом неясен: полагается, что возникновение дефектов активности связанных комплексов I+III, II+III дыхательной цепи ведет к накоплению активных форм кислорода [90], изменению кальциевого обмена, активации митохондриальных пор повышенной проницаемости (mitochondrial permeability transition pore, mtPTP) и, в итоге, к апоптозу [19, 35, 92].

Доминирование почечных симптомов гломерулярного повреждения, при мутациях генов *$PDSS_2$*, *CoQ_2*, *CoQ_6* [12, 28, 73, 82], определяет тканевая специфичность распределения протеинов, участвующих в биосинтезе убихинона [7]. Интенсивность синтеза АТФ и продукции реактивных радикалов кислорода также зависит от причинной мутации, и соответственно, вторично влияет на содержание CoQ_{10} в клетках. Так, в культуре фибробластов мутации *$PDSS_2$* приводили к выраженному снижению синтеза АТФ в отсутствии повышения продукции активных форм кислорода, тогда как мутации *COQ_2* – к умеренному снижению синтеза АТФ с существенным увеличением синтеза активных форм кислорода и перекисного окисления липидов [72].

Апоптоз, индуцированный митохондриальной дисфункцией, ассоциируется с деполяризацией внутренней мембраны митохондрий и активацией каспаз. В культуре CoQ_6-дефицитных подоцитарных клеток выраженное повышение активности каспазы-9 и каспазы-3 транформировалось в последующее снижение в присутствии CoQ_{10} [24, 94].

В биоптатах скелетных мышц пациентов с дефицитом CoQ_{10} определялись вариабельные дефекты активности энзимов дыхательной цепи (связанных комплексов I + III и II + III) [30, 39, 40, 60, 64], повышенная экспрессия проапоптотических FAS протеинов и активация каспазы-3 [9, 30].

Формирование ФСГС – наиболее часто встречаемого варианта гломерулярного повреждения при CoQ_2, CoQ_6-нефропатиях также обусловлено активацией апоптоза подоцитов вторичного к дефициту CoQ_{10}, что ведет к гибели висцеральных клеток, аккумуляции экстрацеллюлярного матрикса и склерозу гломерулы [42, 75, 93]. В некоторых случаях дисфункция митохондрий является пусковым фактором подоцитарной пролиферации с последующим коллапсом гломерул, механизмы которой неясны [2].

В мышиных моделях коллабирующей гломерулопатии (kd/kd) мутации в гене *$PDSS_2$* приводили к почечному повреждению, ассоциированному с наличием большого количества дисморфных митохондрий во всех типах гломерулярных клеток, которое проявлялось спонтанным появлением протеинурии, быстропрогрессирующей почечной недостаточностью при отсутствии экстраренальных симптомов [3, 50, 65, 66, 81].

Гистохимический анализ активности сукцинатдегидрогеназы в клетках почек и мышц у пациентов с CoQ_2-нефропатией выявлял более тяжелые повреждения митохондрий почечных клеток. Снижение активности тубулярной цитохром-*c*-оксидазы и сукцинатдегидрогеназы в клетках кортикального слоя почек [12] свидетельствовало о тяжелом истощении запасов убихинона, приводящих к повреждению внутренней мембраны сукцинатдегидрогеназы [20], наиболее чувствительной к оксидативному стрессу [20].

Диагноз

Традиционные биохимические маркеры крови, определяемые при митохондриальных болезнях, обычно ассоциируются с повышенными уровнями лактата, аммиака, креатинкиназы и пониженным уровнем карнитина. Анализ органических кислот в моче также выявляет повышенную экскрецию лактата и пирувата. Увеличение соотношения лактат/пируват более 25, при нормальной перфузии тканей, свидетельствует о нарушениях энергетического обмена, в частности дефиците ферментов дыхательной цепи.

Однако у детей с изолированной CoQ_2-нефропатией (СРНС без экстраренальных симптомов), CoQ_6-нефропатией (СРНС) в сочетании с нейросенсорной тугоухостью уровни сывороточного лактата и аммония оставались нормальными [12, 28].

Прямое измерение коэнзима Q_{10} в мышечных клетках представляет наиболее достоверный тест для постановки диагноза CoQ_{10}-дефицитных митохондриальных цитопатий [12, 55, 63]. Установление дефицита CoQ_{10} в фибробластах кожи также является важным подтверждением первичного дефекта биосинтеза убихинона, тем не менее его нормальные уровни не исключают дефицита CoQ_{10} в мышцах [38, 55].

У всех пациентов с CoQ_{10}-дефицитными нефропатиями в составе инфантильных мультисистемных форм уровни убихинона были снижены как в мышцах, так и в фибробластах [12, 14, 44, 54, 73]. Гистохимическое исследование кортикального слоя почечной паренхимы выявляло заметное снижение активности тубулярной цитохром С оксидазы и сукцинатдегидрогеназы по сравнению с контрольными образцами [12], что подтверждало дефицит CoQ_{10}.

Объединяющим ультраструктурным признаком гломерулярного повреждения, вторичного к наследственной митохондриальной дисфункции, у 4 пациентов с CoQ_2-нефропатией (ФСГС – в трех случаях, экстракапиллярный гломерулонефрит – в одном) и 8 пациентов с CoQ_6-нефропатией (ФСГС – в семи случаях, ДМС – в одном) явилось обнаружение большого количества поврежденных подоцитов с аномальной митохондриальной пролиферацией, которая также прослеживалась в эндотелиальных, мезангиальных клетках и интерстициальных фибробластах [12, 28]. Наиболее частым экстраренальным симптомом, сочетавшимся с CoQ_6-нефропатией, оказалась нейросенсорная тугоухость, также являющаяся одним из основных критериев диагностики синдрома Альпорта.

Лечение

Дозы CoQ_{10} и его биодоступность [4, 8, 36, 52] являются важными составляющими эффективности терапии при дефиците убихинона, так как большие количества препарата поглощаются наружной митохондриальной мембраной и не достигают дыхательной цепи [21].

In vivo лечение *PDSS2* мутантных мышей водо-растворимым CoQ_{10} (100–200 мг/кг/сут) в течение 4 месяцев способствовало улучшению почечных функций лишь после введения крайне высоких доз этого препарата [81]. Подобные результаты были доложены и при исследовании клеточных линий CoQ мутантных дрожжей, внутренняя митохондриальная мембрана которых не поглощала экзогенный CoQ_6 спустя 48 часов после введения 2–15 мкм препарата. Восстановление роста дрожжевых клеток наблюдалось после добавления 15 мкм CoQ_6 [13].

К настоящему времени опубликованы данные Heeringa et al., которые свидетельствуют об эффективности лечения СРНС коэнзимом Q_{10} у двух детей с CoQ_6-нефропатией и нейросенсорной тугоухостью (гомозиготные мутации G255R и A353D) [28]. В первом случае коэнзим Q_{10} был назначен 2-месячному младенцу в начальной дозе 15 мг/кг/сут (в 3 приема *per os*). Спустя 2 месяца от начала терапии доза препарата была повышена до 30 мг/кг/сут, после чего отмечалось стойкое снижение протеинурии (по соотношению белок/креатинин – с 40 мг/мг до 8,0–5,8–4,8 мг/мг) в течение последующих 15 месяцев. Назначение CoQ_{10} не способствовало улучшению слуха.

У второго ребенка терапия CoQ_{10} была предпринята в возрасте 5,5 года, на фоне частичной ремиссии НС (7 мг/м^2/ч, 117 мг/сут) в условиях лечения ЦсА, длительность которого составляла 3 года (отменен в возрасте 5 лет 8 мес.). Через 2 месяца после назначения CoQ_{10} было зафиксировано снижение экскреции белка до 3,7 мг/м^2/ч (76 мг/сут). В дальнейшем в связи со случайной отменой препарата протеинурия наросла до 57 мг/м^2/ч (1,1 г/сут) с последующим снижением до 9 мг/м^2/ч (188 мг/сут) после возобновления приема.

Эффективность терапии ЦсА при CoQ_6-нефропатии объяснима с позиций патогенеза CoQ-дефицитных митохондриальных цитопатий. Непосредственный дефицит CoQ_{10}, а также большие количества активных радикалов кислорода, образующихся при его недостатке, приводят к активации митохондриальных пор повышенной проницаемости (mitochondrial permeability transition pore, mtPTP) [35]. ЦсА блокирует активированные mtPTP через взаимодействие с их неотъемлемым компонентом, циклофилином D [91].

Успешное лечение CoQ_{10} описывалось ранее у пациентов с *CoQ_2*-мутациями [56], в том числе у 1 пациента с CoQ_2-нефропатией, проявлявшейся СРНС [12].

Заключение

Точная верификация различных вариантов CoQ-нефропатий представляется возможной лишь в случае своевременного установления генетических дефектов биосинтеза CoQ_{10}. Тем не менее большой помощью в их диагностике являются данные ультраструктурного морфологического исследования, показывающие рапространенную пролиферацию дисморфных митохондрий в гломерулярных клетках. Ранняя постановка диагноза имеет решающее значение вследствие возможной чувствительности CoQ-дефицитных форм стероид-резистентного нефротического синдрома к введению коэнзима Q_{10}.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Abu-Amero K.K., Bosley T.M.* Mitochondrial abnormalities in patients with LHON-like optic neuropathies // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2006. Vol. 47. P. 4211–4220.
2. *Barisoni L., Kopp J.B.* Modulation of podocyte phenotype in collapsing glomerulopathies // Microsc. Res. Tech. 2002. Vol. 57. P. 254–262.
3. *Barisoni L., Madaio M.P., Eraso M. et al.* The kd/kd mouse is a model of collapsing glomerulopathy // J. Am. Soc. Nephrol. 2005. Vol. 16. P. 2847–2851.
4. *Bhagavan H.N., Chopra R.K.* Coenzyme Q_{10}: absorption, tissue uptake, metabolism and pharmacokinetics // Free Radic. Res. 2006. Vol. 40. P. 445–453.
5. *Carelli V., La Morgia C., Valentino M.L. et al.* Retinal ganglion cell neurodegeneration in mitochondrial inherited disorders // Biochim. Biophys. Acta. 2009. Vol. 1787. P. 518–528.
6. *Chinnery P.F., DiMauro S., Shanske S. et al.* Risk of developing a mitochondrial DNA deletion disorder // Lancet. 2004. Vol. 364. P. 592–596.
7. *Dallner G., Sindelar P.J.* Regulation of ubiquinone metabolism // Free Radic. Biol. Med. 2000. Vol. 29. P. 285–294.
8. *Degli-Esposti M., Ngo A., Ghelli A. et al.* The interaction of Q analogs, particularly hydroxydecyl benzoquinone (idebenone), with the respiratory complexes of heart mitochondria // Arch. Biochem. Biophys. 1996. Vol. 330. P. 395–400.
9. *Di Giovanni S., Mirabella M., Spinazzola A. et al.* Coenzyme Q_{10} reverses pathological phenotype and reduces apoptosis in familial CoQ_{10} deficiency // Neurology. 2001. Vol. 57. P. 515–518.
10. *DiMauro S., Quinzii C.M., Hirano M.* Mutations in coenzyme Q_{10} biosynthetic genes // J. Clin. Invest. 2007. Vol. 117. № 3. P. 587–589.
11. *Dimmer K.S., Rapaport D.* Proteomic view of mitochondrial function // Genome Biol. 2008. Vol. 9. P. 209.

12. *Diomedi-Camassei F., Di Giandomenico S. et al.* COQ_2 nephropathy: a newly described inherited mitochondriopathy with primary renal involvement // J. Am. Soc. Nephrol. 2007. Vol. 18. P. 2773–2780.

13. *Do T.Q., Hsu A.Y., Jonassen T. et al.* A defect in coenzyme Q biosynthesis is responsible for the respiratory deficiency in *Saccharomyces cerevisiae* abc1 mutants // J. Biol. Chem. 2001. Vol. 276. P. 18161–18168.

14. *Duncan A.J., Bitner-Glindzicz M., Meunier B. et al.* A nonsense mutation in COQ_9 causes autosomal-recessive neonatal-onset primary coenzyme Q_{10} deficiency: a potentially treatable form of mitochondrial disease // Am. J. Hum. Genet. 2009. Vol. 84. P. 558–566.

15. *Ernster L., Ikkos D., Luft R.* Enzymic activities of human skeletal muscle mitochondria: a tool in clinical metabolic research // Nature. 1959. Vol. 184. P. 1851–1854.

16. *Eviatar L., Shanskce S., Gauthier B. et al.* Kearns-Sayre syndrome presenting as renal tubular acidosis // Neurology. 1990. Vol. 40. P. 1761.

17. *Finsterer J.* Genetic, pathogenetic, and phenotypic implications of the mitochondrial A3243G tRNALeu(UUR) mutation // Acta Neurol. Scand. 2007. Vol. 116. P. 1–14.

18. *Finsterer J.* Leigh and Leigh-like syndrome in children and adults // Pediatr. Neurol. 2008. Vol. 39. P. 223–235.

19. *Fontaine E., Ichas F., Bernardi P.* A ubiquinone-binding site regulates the mitochondrial permeability transition pore // J. Biol. Chem. 1998. Vol. 273. P. 25734–25740.

20. *Genova M.L., Merlo-Pich M., Biondi A. et al.* Mitochondrial production of oxygen radical species and the role of coenzyme Q as an antioxidant // Exp. Biol. Med. 2003. Vol. 228. P. 506–513.

21. *Geromel V., Darin N., Chretien D. et al.* Coenzyme Q(10) and idebenone in the therapy of respiratory chain diseases: rationale and comparative benefits // Mol. Genet. Metab. 2002. Vol. 77. P. 21–30.

22. *Gilbert R.D., Emms M.* Pearson's syndrome presenting with Fanconi syndrome // Ultrastr. Pathol. 1996. Vol. 20. P. 473–475.

23. *Giulivi C.* Characterization and function of mitochondrial nitricoxide synthase // Free Radic. Biol. Med. 2003. Vol. 34. P. 397–408.

24. *Green D.R.* Apoptotic pathways: ten minutes to dead // Cell. 2005. Vol. 121. № 5. P. 671–674.

25. *Haas R.H., Parikh S., Falk M.J. et al.* Mitochondrial disease: a practical approach for primary care physicians // Pediatrics. 2007. Vol. 120. P. 1326–1333.

26. *Haas R.H., Parikh S., Falk M.J. et al.* The in-depth evaluation of suspected mitochondrial disease // Mol. Genet. Metab. 2008. Vol. 94. P. 16–37.

27. *Hatefi Y.* The mitochondrial electron transport and oxidative phosphorylation system // Annu. Rev. Biochem. 1985. Vol. 54. P. 1015–1069.

28. *Heeringa S.F., Chernin G., Chaki M. et al.* COQ_6 mutations in human patients produce nephritic syndrome with sensorineural deafness // J. Clin. Invest. 2011. Vol. 121. № 5. P. 2013–2024.

29. *Hirano M., Konishi K., Arata N. et al.* Renal complication in a patient with A-to-G mutation of mitochondrial DNA at the 3243 position of leucine tRNA // Intern. Med. 2002. Vol. 41. P. 113–118.

30. *Horvath R., Schneiderat P., Schoser B.G. et al.* Coenzyme Q_{10} deficiency and isolated myopathy // Neurology. 2006. Vol. 66. P. 253–255.

31. *Hott O., Inoue C.N., Miyabayashi S. et al.* Clinical and pathologic features of focal segmental glomerulosclerosis with mitochondrial tRNALeu(UUR) gene mutation // Kidney Int. 2001. Vol. 59. P. 1236–1243.

32. *Jacobs H.T., Turnbull D.M.* Nuclear genes and mitochondrial translation: a new class of genetic disease // Trends Genet. 2005. Vol. 21. P. 312–314.

33. *Johns D.R., Neufeld M.J.* Cytochrome b mutations in Leber hereditary optic neuropathy. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1991. Vol. 181. P. 1358–1364.

34. *Kawamukai M.* Biosynthesis and bioproduction of coenzyme Q_{10} by yeasts and other organisms // Biotechnol. Appl. Biochem. 2009. Vol. 53. P. 217–226.

35. *Kim I., Rodriguez-Enriquez S., Lemasters J.J.* Selective degradation of mitochondria by mitophagy // Arch. Biochem. Biophys. 2007. Vol. 462. № 2. P. 245–253.

36. *King M.S, Sharpley M.S, Hirst J.* Reduction of hydrophilic ubiquinones by the flavin in mitochondrial NADH:ubiquinone oxidoreductase (Complex I) and production of reactive oxygen species // Biochemistry. 2009. Vol. 48. P. 2053–2062.

37. *Kitano A., Nishiyama S., Miike T. et al.* The mitochondrial cytopathy with lactic acidosis, carnitin deficiency and De Toni–Debre–Fanconi syndrome // Brain. Dev. 1986. Vol. 8. № 3. P. 289–295.

38. *Lagier-Tourenne C., Tazir M., Lopez L.C. et al.* ADCK3, an ancestral kinase, is mutated in a form of recessive ataxia associated with coenzyme Q_{10} deficiency // Am. J. Hum. Genet. 2008. Vol. 82. P. 661–672.

39. *Lalani S.R., Vladutiu G.D., Plunkett K. et al.* Isolated mitochondrial myopathy associated with muscle coenzyme Q_{10} deficiency // Arch. Neurol. 2005. Vol. 62. P. 317–320.

40. *Lamperti C., Naini A., Hirano M. et al.* Cerebellar ataxia and coenzyme Q_{10} deficiency // Neurology. 2003. Vol. 60. P. 1206–1208.

41. *Lee H.F., Lee H.J., Chi C.S. et al.* The neurological evolution of Pearson syndrome: case report and literature review // Eur. J. Paediatr. Neurol. 2007. Vol. 11. P. 208–214.

42. *Lee W.K, Thevenod F.* A role for mitochondrial aquaporins in cellular life-and-death decisions // Am. J . Physiol. Cell Physiol. 2006. Vol. 291. P. 195–202.

43. *Lenaz G., Genova M.L.* Structure and organization of mitochondrial respiratory complexes: a new understanding of an old subject // Antioxid. Redox Signal. 2010. Vol. 12. P. 961–1008.

44. *Lopez L.C, Schuelke M., Quinzii C.M. et al.* Leigh syndrome with nephropathy and CoQ_{10} deficiency due to decaprenyl diphosphate synthase subunit 2 (PDSS2) mutations // Am. J. Hum. Genet. 2006. Vol. 79. P. 1125–1129.

45. *Lopez-Gallardo E., Lopez-Perez M.J., Montoya J. et al.* CPEO and KSS differ in the percentage and location of the mtDNA deletion // Mitochondrion. 2009. Vol. 9. P. 314–317.

46. *Lopez-Martin J.M, Salviati L., Trevisson E. et al.* Missense mutation of the COQ2 gene causes defects of bioenergetics and de novo pyrimidine synthesis // Hum. Mol. Genet. 2007. Vol. 16. P. 1091–1097.

47. *Luft R., Ikkos D., Palmieri G., Ernster L. et al.* A case of severe hypermetabolism of non-thyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical, and morphological study // J. Clin. Ivest. 1962. Vol. 41. P. 1776–1804.

48. *Ma Y., Fang F., Yang Y., Zou L. et al.* The study of mitochondrial A3243G mutation in different samples // Mitochondrion. 2009. Vol. 9. P. 139–143.

49. *Maceluch J.A., Niedziela M.* The clinical diagnosis and molecular genetics of Kearns-Sayre syndrome: a complex mitochondrial encephalomyopathy // Pediatr. Endocrinol. Rev. 2006. Vol. 4. P. 117–137.

50. *Madaio M.P, Ahima R.S, Meade R. et al.* Glomerular and tubular epithelial defects in kd/kd mice lead to progressive renal failure // Am. J. Nephrol. 2005. Vol. 25. P. 604–610.

51. *McFarland R., Turnbull D.M.* Batteries not included: diagnosis and management of mitochondrial disease // J. Intern. Med. 2009. Vol. 265. P. 210–228.

52. *Miles M.V.* The uptake and distribution of coenzyme Q_{10} // Mitochondrion. 2007. Vol. 7 (Suppl). S 72–77.

53. *Mochizuki H., Joh K., Kawame H. et al.* Mitochondrial encephalomyopathies preceded by de Toni–Debre–Fanconi syndrome or focal segmental glomerulosclerosis // Source Clin. Nephrol. 1996. Vol. 46. № 5. P. 347–352.

54. *Mollet J., Giurgea I., Schlemmer D. et al.* Prenyldiphosphate synthase, subunit 1 (PDSS1) and OH-benzoate polyprenyltransferase (CoQ_2) mutations in ubiquinone deficiency and oxidative phosphorylation disorders // J. Clin. Invest. 2007. Vol. 117. P. 765–772.

55. *Montero R., Artuch R., Briones P. et al.* Muscle coenzyme Q_{10} concentrations in patients with probable and definite diagnosis of respiratory chain disorders // Biofactors. 2005. Vol. 25. P. 109–115.

56. *Montini G., Malaventura C., Salviati L.* Early coenzyme Q_{10} supplementation in primary coenzyme Q_{10} deficiency // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. P. 2849–2850.

57. *Moser C.C., Farid T.A., Chobot S.E. et al.* Electron tunneling chains of mitochondria // Biochim. Biophys. Acta. 2006. Vol. 1757. P. 1096–1109.

58. *Munnich A., Rustin P.* Clinical spectrum and diagnosis of mitochondrial disorders // Am. J. Med. Genet. 2001. Vol. 106. P. 4–17.

59. *Murphy M.P.* How mitochondria produce reactive oxygen species // Biochem. J. 2009. Vol. 417. P. 1–13.

60. *Musumeci O., Naini A., Slonim A.E. et al.* Familial cerebellar ataxia with muscle coenzyme Q_{10} deficiency // Neurology. 2001. Vol. 56. P. 849–855.

61. *Niaudet P.* Mitochondrial disorders and the kidney // Arch. Intern. Med. 1998. Vol. 78. P. 387–390.

62. *Niaudet P., Heidet L., Munnich A. et al.* Deletion of the mitochondrial DNA in a case of de Toni–Debre–Fanconi syndrome and Pearson's syndrome // Pediatr. Nephrol. 1994. Vol. 8. P. 164–168.

63. *Niklowitz P., Menke T., Andler W. et al.* Simultaneous analysis of coenzyme Q_{10} in plasma, erythrocytes and platelets: comparison of the antioxidant level in blood cells and their environment in healthy children and after oral supplementation in adults // Clin. Chim. Acta. 2004. Vol. 342. P. 219–226.

64. *Ogasahara S., Engel A.G., Frens D. et al.* Muscle coenzyme Q deficiency in familial mitochondrial encephalomyopathy // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1989. Vol. 86. P. 2379–2382.

65. *Peng M., Falk M.J., Haase V.H. et al.* Primary coenzyme Q deficiency in Pdss2 mutant mice causes isolated renal disease // PLoS Genet. 2008. Vol. 4. № 4. P. 1–14.

66. *Peng M., Jarett L., Meade R.. et al.* Mutant prenyltransferase-like mitochondrial protein (PLMP) and mitochondrial abnormalities in kd/kd mice // Kidney Int. 2004. Vol. 66. P. 20–28.

67. *Perucca-Lostanlen D., Narbonne H., Hernandez J.B. et al.* Mitochondrial DNA variations in patients with maternally inherited diabetes and deafness syndrome // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000. Vol. 3. P. 771–775.

68. *Poyton R.O., Ball K.A., Castello P.R.* Mitochondrial generation of free radicals and hypoxic signaling // Trends Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 20. P. 332–340.

69. *Poyton R.O., Castello P.R., Ball K.A. et al.* Mitochondria and hypoxic signaling: a new view // Ann. NY Acad. Sci. 2009. Vol. 1177. P. 48–56.

70. *Quinzii C.M., Hirano M.* Coenzyme Q and mitochondrial disease // Dev. Disabil. Res. Rev. 2010. Vol. 16. № 2. P. 183–188.

71. *Quinzii C.M., López L.C., Naini A. et al.* Human CoQ_{10} deficiencies // Biofactors. 2008a. Vol. 32. P. 113–118.

72. *Quinzii C.M, López L.C., Von-Moltke J. et al.* Respiratory chain dysfunction and oxidative stress correlate with severity of primary CoQ_{10} deficiency // FASEB J. 2008b. Vol. 22. P. 1874–1885.

73. *Quinzii C., Naini A., Salviati L. et al.* A Mutation in *para*-hydroxybenzoate-polyprenyl transferase (COQ2) causes primary coenzyme Q_{10} deficiency // Am. J. Hum. Genet. 2006. Vol. 78. P. 345–349.

74. *Rahman S., Hanna M.G.* Diagnosis and therapy in neuromuscular disorders: diagnosis and new treatments in mitochondrial diseases // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2009. Vol. 80. P. 943–953.

75. *Rodríguez-Hernández A., Cordero M.D., Salviati L. et al.* Coenzyme Q deficiency triggers mitochondria degradation by mitophagy // Autophagy. 2009. Vol. 5. P. 19–32.

76. *Rotig A.* Genetic bases of mitochondrial respiratory chain disorders // Diabetes Metab. 2010. Vol. 36. P. 97–107.

77. *Rotig A.* Renal disease and mitochondrial genetics // J. Nephrol. 2003. Vol. 16. P. 286–292.

78. *Rotig A., Appelkvist E.L., Geromel V. et al.* Quinone-responsive multiple respiratory-chain dysfunction due to widespread coenzyme Q_{10} deficiency // Lancet. 2000. Vol. 356. P. 391–395.

79. *Rotig A., Cormier V., Blanche S. et al.* Pearson's marrow-pancreas syndrome. A multisystem mitochondrial disorder in infancy // J. Clin. Invest. 1990. V. 86. P. 1601–1608.

80. *Ruiz-Romeo C., Blanco F.J.* Mitochondrial proteomics and its application in biomedical research // Mol. BioSyst. 2009. Vol. 5. P. 1130–1142.

81. *Saiki R., Lunceford A.L., Shi Y. et al.* Coenzyme Q_{10} supplementation rescues renal disease in Pdss2 kd/kd mice with mutations in prenyl diphosphate synthase subunit 2 // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2008. Vol. 295. P. 1535–1544.

82. *Salviati L., Sacconi S., Murer L. et al.* Infantile encephalomyopathy and nephropathy with CoQ_{10} deficiency: a CoQ_{10}-responsive condition // Neurology. 2005. Vol. 65. P. 606–608.

83. *Silvestri G., Ciafaloni E., Santorelli F.M. et al.* Clinical features associated with the A->G transition at nucleotide 8344 of mtDNA («MERRF mutation») // Neurology. 1993. V. 43. P. 1200–1206.

84. *Sue C.M., Quigley A., Katsabanis S. et al.* Detection of MELAS A3243G point mutation in muscle, blood and hair follicles // J. Neurol. Sci. 1998. Vol. 161. P. 36–39.

85. *Taylor R.W., Schaefer A.M., Barron M.J., McFarland R., Turnbull D.M.* The diagnosis of mitochondrial muscle disease // Neuromuscul. Disord. 2004. Vol. 14. P. 237–245.

86. *Tran U.C., Clarke C.F.* Endogenous synthesis of coenzyme Q in eukaryotes // Mitochondrion. 2007. Vol. 7 (Suppl). S. 62–71.

87. *Turunen M., Olsson J., Dallner G.* Metabolism and function of coenzyme Q // Biochim. Biophys. Acta. 2004. Vol. 1660. P. 171–199.

88. *Valnot I., Kassis J., Chretien D. et al..* A mitochondrial cytochrome b mutation but no mutations of nuclearly encoded subunits in ubiquinol cytochrome c reductase (complex III) deficiency // Hum. Genet. 1999. Vol. 104. P. 460–466.

89. *van Goethem G., Martin J.J., van Broeckhoven C.* Progressive external ophthalmoplegia characterized by multiple deletions of mitochondrial DNA: unraveling the pathogenesis of human mitochondrial DNA instability and the initiation of a genetic classification // Neuromolecular. Med. 2003. Vol. 3. P. 129–146.

90. *Villalba J.M., Lypez-Lluch G., Santos-Ocaca C. et al.* Extramitochondrial functions of coenzyme Q// Boca Raton FL; Kagan V.E., Quinn P.J. editors. CRC Press. 2001. P. 83–98.

91. *Waldmeier P.C, Zimmermann K., Qian T. et al.* Cyclophilin D as a drug target // Curr. Med. Chem. 2003. Vol. 10. № 16. P. 1485–1506.

92. *Walter L., Miyoshi H., Leverve X. et al.* Regulation of the mitochondrial permeability transition pore by ubiquinone analogs. A progress report // Free Radic. Res. 2002. Vol. 36. P. 405–412.

93. *Wharram B.L., Goyal M., Wiggins J.E. et al.* Podocyte depletion causes glomerulosclerosis: Diphtheria toxin-induced podocyte depletion in rats expressing human diphtheria toxin receptor transgene // J. Am. Soc. Nephrol. 2005. Vol. 16. P. 2941–2952.

94. *Wilson M.R.* Apoptosis: unmasking the executioner // Cell Death Differ. 1998. Vol. 5. № 8. P. 646–652.

95. *Wittig I., Carrozzo R., Santorelli F.M. et al.* Supercomplexes and subcomplexes of mitochondrial oxidative phosphorylation // Biochim. Biophys. Acta. 2006. Vol. 1757. P. 1066–1072.

96. *Yu-Wai-Man P., Griffiths P.G., Hudson G. et al.* Inherited mitochondrial optic neuropathies // J. Med. Genet. 2009. Vol. 46. P. 145–158.

97. *Zhu X., Peng X., Guan M.X. et at.* Pathogenic mutations of nuclear genes associated with mitochondrial disorders // Acta Biochim. Biophys. Sin. 2009. Vol. 41. P. 179–187.

Дата получения статьи: 5.02.12
Дата принятия к печати: 26.04.12