

Исмагилова Милена Марселевна,
Студент лечебно-профилактического факультета,
Уральский государственный медицинский университет

Вечкаева Ирина Викторовна,
Доцент кафедры патологической физиологии,
кандидат медицинских наук,
Уральский государственный медицинский университет

РОЛЬ СТОХАСТИЧЕСКОГО РЕЗОНАНСА И ПОТЕРИ УЛЬТИСТАБИЛЬНОСТИ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО МЕМБРАННОГО ПОТЕНЦИАЛА В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Аннотация. Диабетическая кардиомиопатия (ДКМП) характеризуется нарушением энергетического метаболизма кардиомиоцитов, в основе которого лежит митохондриальная дисфункция. Она проявляется дестабилизацией митохондриального мембранного потенциала ($\Delta\psi_m$), потерей способности клетки адекватно реагировать на метаболические стимулы и усилением окислительного стресса.

Ключевые слова: Стохастический резонанс, мультистабильность, митохондриальный мембранный потенциал, диабетическая кардиомиопатия, кардиомиоциты.

Актуальность. Диабетическая кардиомиопатия остаётся одним из тяжелейших осложнений сахарного диабета 2-го типа, значительно ухудшающим прогноз. Сердечная недостаточность при ДКМП прогрессирует даже на фоне контроля гликемии, что указывает на недостаточную изученность патогенеза. Центральную роль в нём играет митохондриальная дисфункция, однако такие феномены, как стохастический резонанс и потеря мультистабильности $\Delta\psi_m$, практически не освещены в клинической патофизиологии. Их понимание открывает новые подходы к ранней диагностике и терапии.

Цель работы – систематизировать современные данные о роли стохастического резонанса и потери мультистабильности $\Delta\psi_m$ в патогенезе ДКМП, а также определить их диагностическое и терапевтическое значение.

Введение. Митохондрии кардиомиоцитов образуют динамичную, функционально гетерогенную сеть, состояние которой критически важно для работы сердца. Митохондриальный мембранный потенциал – ключевой интегральный показатель биоэнергетики. Вопреки распространённому мнению о его стабильности, отдельные митохондрии демонстрируют спонтанные колебания $\Delta\psi_m$, что лежит в основе мультистабильности – способности сети находиться в нескольких устойчивых функциональных состояниях [4]. ДКМП глубоко влияет на качество жизни и является одной из ведущих причин сердечной недостаточности; более чем у 50% пациентов с диабетом 2-го типа выявляется митохондриальная дисфункция, служащая ранним предиктором заболевания [16]. Сеть не только поставляет АТФ, но и выступает системой раннего предупреждения о клеточном стрессе, запуская апоптоз или митофагию. Утрата мультистабильности и переход сети в патологическое состояние нарушают сопряжение возбуждения-сокращения и насосную функцию сердца [2].

Этиологические факторы ДКМП. Заболевание развивается у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа независимо от ишемической болезни сердца, гипертензии или клапанных пороков. Основные этиологические факторы:

- хроническая гипергликемия;
- инсулинорезистентность и гиперинсулинемия;



- повышенное образование конечных продуктов гликирования (AGEs);
- окислительный стресс;
- дислипидемия (избыток свободных жирных кислот);
- хроническое субклиническое воспаление;
- вегетативная диабетическая нейропатия;
- генетическая предрасположенность (полиморфизмы генов митохондриальных белков и метаболизма глюкозы).

Патогенез ДКМП (общая схема). Многофакторный патогенез включает следующие звенья:

1. **Метаболические нарушения:** снижение утилизации глюкозы кардиомиоцитами, переход на энергетически менее выгодное окисление свободных жирных кислот, накопление липидов и липотоксичность.
2. **Окислительный стресс и AGE-RAGE-сигнализация:** активация NADPH-оксидаз, повреждение дыхательной цепи, образование AGEs, запуск провоспалительных каскадов через рецепторы RAGE.
3. **Митохондриальная дисфункция (центральное звено):** снижение синтеза АТФ, дестабилизация $\Delta\Psi_m$, нарушение динамики митохондрий (слияние/деление), подавление митофагии, патологический стохастический резонанс, потеря мультстабильности.
4. **Нарушение кальциевого гомеостаза:** перегрузка кардиомиоцитов Ca^{2+} , снижение порога открытия митохондриальной поры переходной проницаемости (mPTP).
5. **Апоптоз и фиброз:** гибель кардиомиоцитов, замещение мышечной ткани соединительной, прогрессирование диастолической, а затем и систолической дисфункции.

Классификация состояний и механизмы регуляции $\Delta\Psi_m$. Функциональное состояние митохондрий делят на количественные и качественные нарушения генерации $\Delta\Psi_m$. Количественно различают нормопотенциальный режим (стабильно высокий $\Delta\Psi_m$ с физиологическими колебаниями), гипопотенциальный (патологическое снижение) и коллапс потенциала. Качественные нарушения митохондриальной динамики представлены двумя феноменами. «Потеря мультстабильности» – неспособность сети поддерживать дискретные устойчивые состояния и переход в режим непрерывных дезорганизованных флуктуаций. «Патологический стохастический резонанс» – наложение внутреннего шума (например, спонтанных открытий mPTP) на слабый регулярный сигнал, что порождает аномально усиленные синхронизированные осцилляции $\Delta\Psi_m$ вплоть до индукции апоптоза. Потеря мультстабильности обычно проявляется хаотическим переключением между низким и средним потенциалом, тогда как патологический стохастический резонанс воспринимается как волны деполяризации, распространяющиеся по сети и дезорганизующие внутриклеточную сигнализацию [7]. Ранняя ДКМП чаще сопровождается потерей мультстабильности, а выраженная гипергликемия и окислительный стресс – патологическим резонансом.

Митохондриальную дисфункцию при ДКМП также подразделяют на три класса: 1) субстратные (снижение поступления пирувата, дефицит карнитина); 2) дыхательные (повреждение комплексов электрон-транспортной цепи гликированием или АФК); 3) сигнальные (нарушение регуляции динамики и митофагии вследствие активации AGE-RAGE-каскада) [1].

Причины и механизмы дисфункции. Помимо возрастных изменений, выделяют приобретённые (метаболические) и генетически детерминированные расстройства. Ключевые причины: подавление митохондриального биогенеза, усиление апоптоза через открытие mPTP и изменение обработки энергетических субстратов. Приобретённая дисфункция может возникать после ишемии-реперфузии, токсического действия продуктов гликирования, на фоне системного воспаления, нейрогормонального дисбаланса или приёма кардиотоксичных



препаратов. При исключении всех известных факторов дисфункция считается идиопатической.

Нарушение механизмов стохастического резонанса – центральное звено дестабилизации $\Delta\Psi_m$. В норме умеренный шум (спонтанные низкочастотные колебания Ca^{2+} в матриксе) парадоксально усиливает чувствительность митохондрий к слабым регуляторным сигналам, повышая эффективность синтеза АТФ. При ДКМП высокий окислительный стресс создаёт патологический фон. Классический пример – феномен ROS-индуцированного выброса ROS, когда активные формы кислорода запускают каскадное открытие mPTP по принципу «волны всё или ничего», что является крайней формой потери мультистабильности [17]. Подобные нарушения описаны также при инсулинорезистентности, ожирении, метаболическом синдроме, наследственных митохондриальных атаках и болезни Фабри. Тяжёлая дестабилизация $\Delta\Psi_m$ встречается при многих формах сердечной недостаточности и служит предиктором конверсии гипертрофии в дилатацию [19]. Дестабилизация также регистрируется при миокардитах (20–45% случаев), диабетической автономной нейропатии [18] и на ранних стадиях антрациклиновой кардиотоксичности. Показано, что вирус SARS-CoV-2 способен напрямую дестабилизировать митохондриальную сеть кардиомиоцитов, подавляя транскрипцию митохондриальных генов и способствуя переходу $\Delta\Psi_m$ в режим патологического стохастического резонанса, что усугубляет течение ДКМП [9, 10]. У пожилых пациентов митохондриальная дисфункция может быть ранним маркером генерализованной дезэнергизации миокарда [11].

Диагностика. Оценка функционального состояния митохондрий в кардиомиоцитах требует высокотехнологичных подходов. Наиболее полный метод анализа $\Delta\Psi_m$ in situ – конфокальная микроскопия с потенциал-зависимыми флуоресцентными зондами (например, TMRM в режиме без гашения). Исследование проводится на фоне стандартизированной метаболической провокации, регистрируется динамика флуоресценции, строится график ответа отдельных органелл и всей сети, на основании чего делается заключение о наличии мультистабильности. Расширенный анализ включает три этапа: оценку среднего $\Delta\Psi_m$ в покое, определение способности к синхронизации осцилляций и идентификацию субпопуляций митохондрий с их порогами переключения [6].

Экспресс-оценку обеспечивает тест-система «MitoStabilityTest-Express», использующая набор фотостабильных флуоресцентных маркеров, селективно накапливающихся в митохондриях в зависимости от их заряда и уровня АФК. Программное обеспечение строит гистограммы распределения $\Delta\Psi_m$, выявляя нормальное бимодальное (мультистабильность) или патологическое унимодальное (потеря мультистабильности) распределение. Дополнительно предъявляются стимулы, селективно влияющие на комплексы I, II и IV дыхательной цепи, что позволяет комплексно оценить биоэнергетику [1]. Морфометрический анализ с помощью электронной микроскопии также способен дифференцировать пациентов с потерей мультистабильности [12].

Лечение. Перспективным методом восстановления биоэнергетической стабильности считается «метаболическая тренировка» – аналог обонятельной тренировки, направленный на адаптацию митохондриальной сети. Она включает интервальную гипоксию или фармакологические модуляторы, влияющие на дыхание, биогенез, динамику и митофагию. Курс длится от 3 до 6 месяцев и позволяет восстановить мультистабильность [8]. При дисфункции, ассоциированной с SARS-CoV-2, также рекомендована структурированная метаболическая реабилитация [14]. Для подавления окислительного стресса применяются митохондриально-направленные антиоксиданты – MitoQ и SkQ1 [15]. Разагилин (ингибитор MAO-B с нейропротекторными свойствами) стабилизирует $\Delta\Psi_m$ и нормализует обработку кальциевых сигналов на ранних стадиях дисфункции [3].



Выводы

1. ДКМП имеет многофакторную этиологию, но ключевым звеном патогенеза является митохондриальная дисфункция, опосредованная гипергликемией, окислительным стрессом и AGE-RAGE-сигнализацией.
2. В норме митохондриальная сеть функционирует в режиме мультистабильности; при ДКМП эта способность утрачивается, что проявляется невозможностью поддерживать дискретные устойчивые состояния $\Delta\Psi_m$.
3. Патологический стохастический резонанс, возникающий на фоне хронического окислительного стресса, ведёт к аномальной синхронизации открытия mPTP, волнам деполяризации и запуску апоптоза.
4. Современные методы (конфокальная микроскопия, флуоресцентные зонды, морфометрия) позволяют выявлять указанные нарушения на ранних стадиях ДКМП.
5. Патогенетически обоснованными подходами являются метаболическая тренировка, митохондриально-направленные антиоксиданты (MitoQ, SkQ1) и фармакологическая стабилизация $\Delta\Psi_m$ (разагилин).

Заключение. Систематизированные данные подтверждают, что гипергликемия и сопутствующие метаболические сдвиги запускают каскад митохондриальных расстройств, среди которых центральное место занимают дезорганизация колебаний $\Delta\Psi_m$ и аномальное усиление внутреннего шума сети. Эти механизмы объясняют прогрессирование энергетической недостаточности кардиомиоцитов и служат мишенями для ранней диагностики и терапии. Дальнейшие исследования необходимы для создания клинически доступных методов оценки мультистабильности и внедрения персонализированного лечения ДКМП.

Список литературы:

1. Патент № 2831891 С1 РФ. Тест-система для диагностики потери мультистабильности митохондрий / Владимирова Т.Ю. и др. – 2024.
2. Патент № 2587330 С2 РФ. Применение разагилина для стабилизации митохондриального мембранного потенциала / Петит Г., Брундин П. – 2016.
3. Henner A. et al. Rasagiline improves mitochondrial network stability in early diabetic cardiomyopathy // J Neural Transm. – 2015. – Vol. 122. – P. 1541-1546.
4. Ковальков А.В., Морозова В.Н. Митохондриальная дисфункция при сахарном диабете // Аллея науки. – 2023. – Т. 2, № 12. – С. 7-19.
5. Алексанян Ю.С. и др. Современные методы диагностики нарушений митохондриального мембранного потенциала // Российская ринология. – 2024. – Т. 32, № 1. – С. 27-32.
6. Васильев А.А. и др. Конфокальная микроскопия митохондрий в клинике // Современные вопросы диагностики в кардиологии. – Чебоксары, 2023. – С. 33-38.
7. Marin C. et al. Mitochondrial dysfunction in diabetic cardiomyopathy // Curr Allergy Asthma Rep. – 2023. – Vol. 23. – P. 153-164.
8. Адамова А.С. и др. Хемосенсорная дисфункция митохондрий // Лечение и профилактика. – 2023. – Т. 13, № 1. – С. 53-59.
9. Бутовт Р., Фон Бартельд К.С. Кардиомиопатия при COVID-19: роль митохондриального пути // Juvenis Scientia. – 2021. – Т. 7, № 5. – С. 28-59.
10. Узбекова Л.Д. и др. Патогенез потери мультистабильности митохондрий при COVID-19 // Международный научно-исследовательский журнал. – 2023. – № 1.
11. Насыров В.А. и др. Состояние митохондриальной сети у пожилого населения // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – № 11. – С. 75-78.



12. Lee M.K. et al. Diagnostic accuracy of cryo-EM mitochondrial morphometry in diabetic cardiomyopathy // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2020. – Vol. 41. – P. 1698-1702.
13. Патент № 2713786 С1 РФ. Способ лечения пациентов с митохондриальной дисфункцией при диабетической кардиомиопатии / Вахрушев С.Г. и др. – 2020.
14. Karamali K., Elliott M., Hopkins C. COVID-19-related mitochondrial dysfunction // *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2022. – Vol. 30. – P. 19-25.
15. Yan C.H. et al. Therapeutic use of MitoQ in non-chronic mitochondrial dysfunction // *Int Forum Allergy Rhinol.* – 2019. – Vol. 9. – P. 165-176.
16. Alotaibi M. et al. Mitochondrial dysfunction and reduced contractility in older diabetic adults // *Exp Aging Res.* – 2024. – Vol. 50. – P. 1-16.
17. Fullard M.E., Morley J.F., Duda J.E. Pathological stochastic resonance as an early biomarker of diabetic cardiomyopathy // *Neurosci Bull.* – 2017. – Vol. 33. – P. 515-525.
18. Motoki A. et al. Loss of $\Delta\Psi_m$ multistability in diabetic autonomic neuropathy // *Epilepsy Behav.* – 2021. – Vol. 125. – P. 108402.
19. Carnemolla S.E. et al. Mitochondrial network destabilization in hereditary cardiomyopathy and metabolic disorders // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2020. – Vol. 118. – P. 588-611.

