

УДК 576.311.347:616.21-002

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-116-126

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИТОХОНДРИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Е.В.Кондратьева, Т.И.Виткина

*Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт
медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г*

РЕЗЮМЕ. Введение. Хронические респираторные заболевания относятся к одним из наиболее распространенных типов неинфекционных заболеваний и являются важной проблемой современности. Индукция процессов окислительного стресса, хронического воспаления и гипоксии, которые лежат в основе патогенеза хронических заболеваний бронхолегочной системы, на клеточно-молекулярном уровне может быть детерминирована нарушением функционирования митохондрий. **Цель.** Настоящий обзор посвящен перспективам оценки функционального состояния митохондрий, как чувствительного показателя течения хронических респираторных заболеваний. **Результаты.** Проанализированы данные отечественных и зарубежных источников о важнейших параметрах функционирования митохондрий в норме и при хронической бронхолегочной патологии. Показано, что митохондрии проявляют высокую чувствительность к изменению как экзо-, так и эндогенного гомеостаза. Функциональные параметры митохондрий, уровень митохондриальных активных форм кислорода, митохондриальный мембранный потенциал и жирнокислотный состав мембран митохондрий могут быть использованы как диагностические и прогностические критерии при хронических респираторных заболеваниях. Данные, представленные в обзоре, свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований функционального состояния митохондрий при хронической бронхолегочной патологии.

Ключевые слова: митохондрии, митохондриальная дисфункция, митохондриальный мембранный потенциал, жирные кислоты, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, хронический бронхит.

FUNCTIONAL STATE OF MITOCHONDRIA IN CHRONIC RESPIRATORY DISEASES

E.V.Kondratyeva, T.I.Vitkina

*Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of
Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation*

SUMMARY. Introduction. Chronic respiratory diseases are one of the most common types of non-communicable diseases and are an important problem of our time. The induction of oxidative stress, chronic inflammation and hypoxia, which underlie the pathogenesis of chronic diseases of the bronchopulmonary system, can be determined at the cellular and molecular level by impaired mitochondrial functioning. **Aim.** This review is devoted to the prospects for assessing the functional state of mitochondria as a fine indicator of the course of chronic respiratory diseases. **Results.** The data of domestic and foreign sources on the most important parameters of mitochondrial functioning in normal and chronic bronchopulmonary pathology were analyzed. It has been shown that mitochondria are highly sensitive to changes in both exogenous and endogenous homeostasis. Functional parameters of mitochondria, the level of mitochondrial reactive oxygen species, mitochondrial membrane potential, and fatty acid composition of mitochondrial membranes can be used as diagnostic and prognostic criteria for chronic respiratory diseases. The data presented in the review indicate the need for further studies of the functional state of mitochondria in chronic bronchopulmonary pathology.

Контактная информация

Елена Викторовна Кондратьева, канд. биол. наук, научный сотрудник, лаборатория медицинской экологии и рекреационных ресурсов, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73г. E-mail: elena.v.kondratyeva@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Elena V. Kondratyeva, PhD (Biol.), Staff Scientist, Laboratory of Medical Ecology and Recreational Resources, Vladivostok Branch of the Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation. E-mail: elena.v.kondratyeva@yandex.ru

Для цитирования:

Кондратьева Е.В., Виткина Т.И. Функциональное состояние митохондрий при хронических респираторных заболеваниях // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.84. С.116–126. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-116-126

For citation:

Kondratyeva E.V., Vitkina T.I. Functional state of mitochondria in chronic respiratory diseases. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (84):116–126 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-116-126

Key words: mitochondria, mitochondrial dysfunction, mitochondrial membrane potential, fatty acids, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, chronic bronchitis.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения наиболее распространенными хроническими респираторными заболеваниями являются бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, профессиональные заболевания легких и легочная гипертензия [1]. Хронические респираторные заболевания, как правило, имеют продолжительное течение и являются результатом воздействия комбинации генетических, физиологических, экологических и поведенческих факторов [2, 3].

В основе клеточно-молекулярных аспектов патогенеза хронических заболеваний бронхолегочной системы лежат процессы окислительного стресса, хронического воспаления и гипоксии [2, 3]. При обструктивных заболеваниях легких на фоне воспаления происходит образование активных форм кислорода (АФК) и запускается каскад реакций свободно-радикального окисления, в результате которых формируется окислительный стресс [4]. Индукция перечисленных патологических процессов на клеточно-молекулярном уровне может быть детерминирована нарушением функционирования митохондрий. Данные органеллы обеспечивают такие функции клетки как энергообеспечение, апоптоз и играют ключевую роль в важнейших регуляторных физиологических процессах, в том числе, в формировании приспособительных реакций организма [5, 6].

Количество и размер митохондрий в клетках значительно варьирует в зависимости от типа и функции клетки, а также в целом от организма [7, 8]. Существуют данные, что яйцеклетка содержит от 2000 до 20000 митохондрий, клетка печени – около 800 митохондрий, в то время как клетки костей содержат менее 400 митохондрий, а в эритроцитах их нет вообще [9]. При этом фактическое число митохондрий принято считать не самым важным параметром для изучения. Гораздо большее значение может иметь митохондриальный объем в соотношении с объемом клетки и общая площадь поверхности митохондриальных крист на клетку. Количество и морфология крист могут отражать реакцию митохондрий на энергетические потребности клетки. Сильно сложенные пластинчатые кристы с большой площадью поверхности обычно обнаруживаются в мышечных клетках и нейронах, где частота дыхания наибольшая. Поэтому изменения в морфологии митохондрий могут быть связаны с процессами клеточного дыхания [8]. Митохондрии играют важную роль в функционировании бронхолегочной системы. Количество митохондрий и их внутриклеточная организация, как и в других клетках организма, могут различаться в зависимости от энергетической потребности различных типов клеток дыхательных путей [10, 11]. Митохондрии способны регулировать выработку сурфактанта, управлять процессами клеточного старе-

ния, обеспечивать мукоцилиарную функцию и секрецию слизи [10, 11]. Митохондрии также играют решающую роль в легочном иммунометаболизме и ответе иммунных клеток, например, в альвеолярных макрофагах [11, 12]. Нарушение функционирования митохондрий в клетках бронхолегочной системы может иметь серьезные последствия для жизнедеятельности клеток, особенно для клеток с высокими энергетическими потребностями, включая клетки реснитчатого эпителия дыхательных путей и альвеолярные эпителиальные клетки II типа [10, 12].

Митохондрии являются важнейшим источником внутриклеточных АФК, образующихся при синтезе АТФ путем окислительного фосфорилирования. Митохондриальные активные формы кислорода (мтАФК) обеспечивают баланс между процессами системы антиоксидантной защиты [6]. МтАФК принимают участие во многих клеточных процессах, в том числе в клеточном цикле, авто- и митофагии, биогенезе митохондрий, а также в регуляции функционирования различных белков: ATF4, NF- κ B, митоген-активируемых киназ, внеклеточных сигнал-регулируемых киназ, c-Jun N-терминальных киназ, тирозинфосфатазы и др. [13–15]. Кроме регуляторной роли мтАФК выполняют проапоптотические функции, а также участвуют в других, повреждающих клетку, активностях, которые индуцируются нарушением функционирования митохондрий, и могут возникать при различных патологических состояниях [13]. Повышение уровня мтАФК может инициировать процессы, влияющие на функцию и целостность митохондрий [6]. Митохондрии также играют роль в адаптивном иммунном ответе лимфоцитов в паренхиме дыхательных путей и легких, в частности в функционировании иммунных клеток в легких, включая альвеолярные макрофаги, CD4+, CD8+ [16]. Митохондрии регулируют процессинг и презентацию антигена и локализуются в иммунных синапсах во время активации Т-клеток [17]. Митохондриальный метаболизм также поддерживает фенотип Т-клеток [18, 19]. Незаменимыми факторами для активации Т-клеток, их эффекторных функций и дифференциации могут являться мтАФК [13, 20, 21]. Разбалансированный ответ Т-хелперов (Th) 1 и Th 2 типа ассоциирован с хроническими воспалительными заболеваниями легких, такими как бронхиальная астма и хронический не-обструктивный бронхит [22–27].

Состав и форма внутренней и наружной мембран митохондрий существенно различаются. Несмотря на то, что и внутренняя, и наружная мембраны состоят преимущественно из белков и фосфолипидов, могут наблюдаться существенные отличия в составе данных компонентов – особенно в композиции жирных кислот (ЖК) фосфолипидов [9]. ЖК фосфолипидов внутренней мембраны митохондрий ненасыщены. Внутренняя

мембрана митохондрий содержит 19% фосфолипидов в виде кардиолипина, а внешняя мембрана содержит существенно меньше – 4%. Внутренняя мембрана митохондрий содержит очень мало холестерина (5,1 мкг/мг белка), внешняя мембрана содержит большее количество холестерина (30,1 мкг/мг белка), но меньшее, чем в плазматической мембране [9]. ЖК мембран митохондрий являются главным источником АТФ для митохондрий. Изменение жирнокислотного состава митохондриальных мембран может являться тонким критерием оценки изменения проницаемости внутренней мембраны митохондрий. При модификации композиции ЖК происходит реорганизация липидного состава мембран, что может приводить к нарушению функционирования митохондрий и апоптозу клеток. Многочисленные исследования о составе ЖК митохондрий при воздействии на организм внешних и внутренних факторов были проведены во Владивостокском филиале ДНЦ ФПД – НИИ МКВЛ [28–37]. Изучение воздействия микроразмерных токсикантов воздушной среды на состав ЖК митохондрий тромбоцитов показало существенные отличия композиции ЖК у лиц, проживающих в районах с высокой и низкой техногенной нагрузкой [30].

Маркером энергетического состояния клетки может являться митохондриальный мембранный потенциал (ММП). Он представляет собой разность электрохимических потенциалов матрикса митохондрий и внутриклеточной среды [35]. ММП играет важную роль в накоплении энергии во время процессов окислительного фосфорилирования [38]. В физиологических условиях электронная транспортная цепь является основной системой формирования ММП: при переносе электронов от комплекса I к комплексу IV происходит генерация ММП [39]. При нарушении функционирования электронной транспортной цепи поддерживающую функцию генерации ММП выполняет АТФ-синтаза, гидролизует АТФ, которая используется

для зарядки ММП [38]. В свою очередь, ММП формирует трансмембранный потенциал, который используется для образования АТФ. Стабилизация ММП является ключевым фактором, определяющим работу митохондрий, митохондриальную проницаемость, жизнеспособность, транспорт и другие важные клеточные функции [40]. В норме митохондрии сохраняют высокий мембранный потенциал, тогда как нарушение функции митохондрий может вызвать деполяризацию мембран и снижение ММП, что является признаком митохондриальной дисфункции и оказывает значительное влияние на формирование воспалительной реакции и клеточный апоптоз [41]. ММП может служить чувствительным индикатором, как прогрессирования течения заболевания, так и выявления воздействия на организм различных внешних и внутренних факторов [31–36]. Например, при обработке табачным раствором и табачным раствором с РМ 2,5 клетки бронхиального эпителия демонстрируют значительное снижение ММП по сравнению с контролем. При этом клетки бронхиального эпителия, обработанные табачным раствором с РМ 2,5 демонстрируют большую потерю ММП, чем клетки, обработанные обычным табачным раствором, что свидетельствует о большей чувствительности к частицам РМ 2,5 [41]. С другой стороны, исследования показывают, что при капельном внутривенном введении озонированного раствора наблюдается значимое увеличение уровня ММП [34].

Митохондриальная дисфункция быстро прогрессирует и может являться ключевым патологическим признаком, который проявляется на ранних этапах развития хронических заболеваний легких. Известно, что аномальное митохондриальное функционирование, включая метаболическое переключение, изменение митохондриального биогенеза и митофагии, нарушения митохондриальной передачи сигналов играют существенную роль в ряде заболеваний легких [16] (табл., рис.).

Таблица

Изменение функционального состояния митохондрий при хронических респираторных заболеваниях

Патология	Функциональные изменения митохондрий	Источники
Хроническая обструктивная болезнь легких	<ul style="list-style-type: none"> • Морфологические изменения: потеря крист, набухание, фрагментация • мтАФК: повышение уровня • ММП: снижение уровня • Жирнокислотный состав мембран митохондрий (мЖК): нарушение баланса в полиненасыщенных ЖК (ПНЖК): повышение уровня ПНЖК n-6, снижение ПНЖК n-3 	[6, 11, 31, 36, 46, 49, 50]
Бронхиальная астма	<ul style="list-style-type: none"> • Морфологические изменения: потеря крист, набухание • мтАФК: повышение уровня • ММП: снижение уровня • мЖК: снижение доли насыщенных ЖК, полиеновых ЖК, увеличение доли моноеновых ЖК 	[11, 30, 33, 54, 55, 56, 58]
Хронический необструктивный бронхит	<ul style="list-style-type: none"> • мЖК: значительное повышение содержания олеиновой кислоты, увеличение доли всех моноеновых кислот, снижение доли ПНЖК (арахидоновой, эйкозапентаеновой) 	[28, 29]

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) на сегодняшний день – полностью неизлечимая, прогрессирующая, часто диагностируемая на поздних стадиях, жизнеугрожающая патология. Одним из основных факторов риска развития ХОБЛ является курение [3, 42]. Функциональное состояние митохондрий может служить чувствительным показателем для диагностики и прогноза прогрессирования заболевания [35]. Показано, что митохондриальная дисфункция запускает множественные клеточные процессы, которые играют центральную роль в патогенезе ХОБЛ [10, 16]. Кроме того установлено, что митохондриальная дисфункция является ключевым механизмом, лежащим в основе патогенеза некоторых заболеваний легких, связанных с курением, включая ХОБЛ [10, 16, 43]. Морфологические изменения митохондрий эпителиальных клеток дыхательных путей у лиц с ХОБЛ и в эксперименте на лабораторных животных были описаны при воздействии табачного дыма [43–47]. В клетках альвеолярного эпителия II типа у больных ХОБЛ наблюдаются аномалии морфологии митохондрий, включая потерю крист, набухание и фрагментацию [11, 44, 45, 48]. *In vitro* длительное воздействие экстракта сигаретного дыма на культивированные эпителиальные клетки дыхательных путей человека приводит к сходным митохондриальным изменениям [11, 44, 45]. В митохондриях, выделенных из биоптатов бронхов лиц с ХОБЛ, наблюдается повышенный уровень мтАФК по сравнению со здоровыми никогда не курившими лицами и бывшими курильщиками [6]. Клетки гладкой мускулатуры дыхательных путей пациентов с ХОБЛ имеют сниженный уровень ММП, АТФ и повы-

шенный уровень мтАФК по сравнению со здоровыми людьми [49]. Неспособность удалять мтАФК приводит к митохондриальной дисфункции. Показано, что в эпителиальных клетках дыхательных путей, подвергшихся воздействию табачного дыма, наблюдалось снижение уровня АТФ и ММП [47]. Кроме того, воздействие табачного дыма приводит к фрагментации митохондрий, ветвлению и уменьшению крист, повышению уровней IL-1 β , IL-6 и CXCL8, которые связаны с признаками старения [44, 45]. Снижение ММП наблюдается в митохондриях, выделенных из биоптатов бронхов больных ХОБЛ, по сравнению со здоровыми никогда не курившими лицами и бывшими курильщиками [6]. При обработке эпителиальных клеток 10% концентратом сигаретного экстракта уровень ММП и АТФ значительно снижается, тогда как продукция мтАФК и апоптоз повышаются [50]. Установлена зависимость между степенью тяжести ХОБЛ и уровнем ММП: чем выше тяжесть заболевания, тем ниже уровень ММП, что свидетельствует о наличии связи между развитием клеточной гипоксии у лиц с ХОБЛ и митохондриальной дисфункцией [36]. Жирнокислотный состав мембран митохондрий клеток периферической крови может позволить оценить основные признаки митохондриальной дисфункции у лиц с ХОБЛ. При ХОБЛ наблюдается дефицит насыщенных ЖК, что свидетельствует об энергетическом дисбалансе клетки и может приводить к развитию митохондриальной дисфункции. При этом происходит нарушение баланса и в ПНЖК: повышение уровня ПНЖК n-6 и снижение ПНЖК n-3 (табл.) [33].

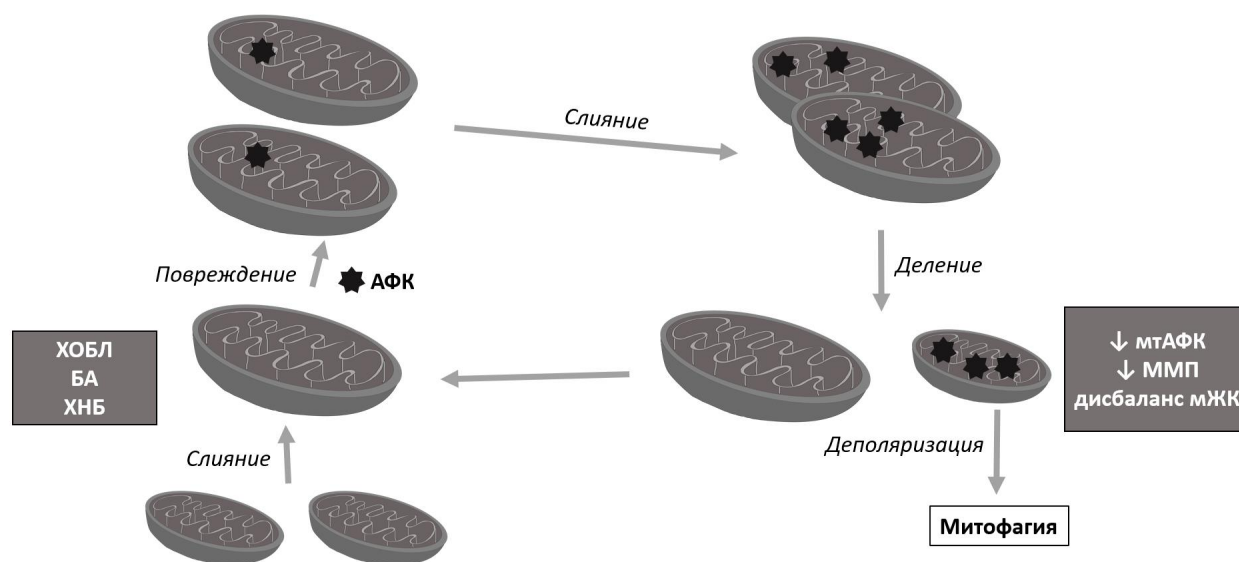


Рис. Митохондриальная дисфункция при хронических респираторных заболеваниях.

Наравне с ХОБЛ бронхиальная астма (БА) остается актуальной проблемой пульмонологии [2, 51], однако многие патогенетические вопросы, в частности функционирование митохондрий при данной патологии, остаются нерешенными [30]. В экспериментальных моделях БА наблюдались морфологические изменения митохондрий, такие как потеря крист и набухание [11, 52, 53]. Показано, что изменения митохондриальной структуры при БА могут быть ассоциированы с IL-4-зависимым путем, что указывает на потенциальное участие Т-лимфоцитов, активированных тучных клеток и базофилов в изменениях митохондриальной морфологии при этой патологии [11, 53]. Однако задействованный молекулярный механизм остается неясным. ММП и мтАФК участвуют в процессах межклеточного транспорта в дыхательных путях лиц с БА [54]. Продукция мтАФК повышается в венозной крови лиц с тяжелой астмой по сравнению с контрольной группой [55]. В эксперименте на животных установлено, что соотношение количества митохондрий и уровня ММП значительно ниже у группы с моделью астмы по сравнению с контрольной группой [56]. Кроме того, было показано, что фибробласты лиц с тяжелой астмой имеют сниженный уровень ММП [57]. При контролируемой БА происходит снижение ММП клеток крови, что свидетельствует о нарушении энергетического баланса и снижении дыхательной активности клеток, что может приводить к развитию гипоксии и апоптозу клеток. Механизм снижения ММП у лиц с БА может быть связан с нарушением структуры митохондриальных мембран и изменением качественного и количественного состава ЖК: происходит снижение доли насыщенных ЖК, полиеновых ЖК и увеличение доли моноеновых ЖК. Вследствие нарушения соотношения ЖК наблюдается нарушение проницаемости мембран митохондрий и развитие митохондриальной дисфункции (табл.) [30, 33].

Хронический необструктивный бронхит (ХНБ) – заболевание, сопровождающееся хронической бронхиальной гиперсекрецией, которая клинически обычно проявляется как продуктивный кашель [58]. В митохондриях клеток периферической крови лиц с ХНБ

происходят существенные изменения в жирнокислотном составе мембран: значительное повышение содержания олеиновой кислоты, увеличение доли всех моноеновых кислот, снижение доли ПНЖК (арахиновой, эйкозапентаеновой) по сравнению со здоровыми лицами. Нарушение липидного состава мембран митохондрий при ХНБ свидетельствует о формировании митохондриальной дисфункции как фактора развития патологических состояний, таких как клеточная гипоксия, окислительный стресс. Данные изменения могут являться следствием активации компенсаторных реакций организма или развития патологического процесса (табл.) [28, 29].

Таким образом, в соответствии с результатами актуальных исследований по проблематике митохондриальной дисфункции, функциональное состояние митохондрий определяется рядом параметров, в том числе уровнем мтАФК, уровнем ММП, жирнокислотным составом мембран митохондрий. В рамках настоящего обзора рассмотрена возможность использования данных показателей в качестве диагностических и прогностических критериев при хронических респираторных заболеваниях. Несмотря на то, что в основе хронических респираторных заболеваний лежат процессы окислительного стресса, хронического воспаления и гипоксии, механизмы их формирования имеют существенные отличия и требуют дальнейшего изучения. Комплексная оценка параметров митохондрий при ХОБЛ, БА, ХНБ могут служить тонкими критериями для выявления характера течения этих хронических респираторных заболеваний.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. Chronic respiratory diseases (asthma, COPD). 15 July 2019. <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/chronic-respiratory-diseases>
2. Global initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2021. <http://www.ginasthma.org>
3. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2021. <http://www.goldcopd.org>
4. Прозоровская Ю.И., Костюшок Н.Я., Голубцова Г.А., Павлюченко И.И., Гусарук Л.Р. Особенности метаболических сдвигов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких различного фенотипа // Международный научно-исследовательский журнал. 2021. №8-2(110). С.123–129. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.110.8.060>
5. Zhou W.C., Qu J., Xie S.Y., Sun Y., Yao H.W. Mitochondrial Dysfunction in Chronic Respiratory Diseases: Implications for the Pathogenesis and Potential Therapeutics // Oxid. Med. Cell. Longev. 2021. Vol.2021. Article number: 5188306. <https://doi.org/10.1155/2021/5188306>
6. Haji G., Wiegman C.H., Michaeloudes C., Patel M.S., Curtis K., Bhavsar P., Polkey M.I., Adcock I.M., Chung K.F.

Mitochondrial dysfunction in airways and quadriceps muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Respir. Res.* 2020. Vol.21, Iss.1. Article number: 262. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01527-5>

7. Mitochondrial Medicine. Mitochondrial Metabolism, Diseases, Diagnosis and Therapy / ed. by A.Gvozdičková. Springer, 2008. 446 p. ISBN: 978-1-4020-6714-3

8. Scheffler I.E. Mitochondria. 2nd ed. NY: A John Wiley & Sons Inc., 2008. 480 p. ISBN: 978-0-470-04073-7

9. Mitochondria in Health and Disease. 1st ed. / ed. by C.D.Berdanier. Boca Raton: Taylor and Francis CRC Press, 2005. 640 p. ISBN: 0-8247-5442-5

10. Aghapour M., Remels A.H.V., Pouwels S.D., Bruder D., Hiemstra P.S., Cloonan S.M., Heijink I.H. Mitochondria: at the crossroads of regulating lung epithelial cell function in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2020. Vol.318, Iss.1. P.149–164. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00329.2019>

11. Caldeira D.A.F., Weiss D.J., Rocco P.R.M., Silva P.L., Cruz F.F. Mitochondria in Focus: From Function to Therapeutic Strategies in Chronic Lung Diseases // *Front. Immunol.* 2021. Vol.12. Article number: 782074. doi: 10.3389/fimmu.2021.782074

12. Cloonan S.M., Kim K., Esteves P., Trian T., Barnes P.J. Mitochondrial Dysfunction in Lung Ageing and Disease // *Eur. Respir. Rev.* 2020. Vol.29, Iss.157. Article number: 200165. <https://doi.org/10.1183/16000617.0165-2020>

13. Андреев А.Ю., Кушнарева Ю.Е., Старкова Н.Н., Старков А.А. От метаболизма к иммунитету: АФК и другие сигналы // *Биохимия.* 2020. Т.85. №12. С.1939–1960. <https://doi.org/10.31857/S0320972520120167>

14. Zorov D.B., Juhaszova M., Sollott S.J. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release // *Physiol. Rev.* 2014. Vol.94, Iss.3. P.909–950. <https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2013>

15. Dard L., Blanchard W., Hubert C., Lacombe D., Rossignol R. Mitochondrial functions and rare diseases // *Mol. Aspects Med.* 2020. Vol.71. Article number: 100842. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2019.100842>

16. Cloonan S.M., Choi A.M. Mitochondria in lung disease // *J. Clin. Invest.* 2016. Vol.126, Iss.3. P.809–820. <https://doi.org/10.1172/JCI81113>

17. Sena L.A., Li S., Jairaman A., Prakriya M., Ezponda T., Hildeman D.A., Wang C.R., Schumacker P.T., Licht J.D., Perlman H., Bryce P.J., Chandel N.S. Mitochondria are required for antigen-specific T cell activation through reactive oxygen species signaling // *Immunity.* 2013. Vol.38, Iss.2. P.225–236. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.10.020>

18. Okoye I., Wang L., Pallmer K., Richter K., Ichimura T., Haas R., Crouse J., Choi O., Heathcote D., Lovo E., Mauro C., Abdi R., Oxenius A., Rutschmann S., Ashton-Rickardt P.G. The protein LEM promotes CD8⁺ T cell immunity through effects on mitochondrial respiration // *Science.* 2015. Vol.348, Iss.6238. P.995–1001. <https://doi.org/10.1126/science.aaa7516>

19. Berod L., Friedrich C., Nandan A., Freitag J., Hagemann S., Harmrolfs K., Sandouk A., Hesse C., Castro C.N., Bähre H., Tschirner S.K., Gorinski N., Gohmert M., Mayer C.T., Huehn J., Ponimaskin E., Abraham W.R., Müller R., Lochner M., Sparwasser T. De novo fatty acid synthesis controls the fate between regulatory T and T helper 17 cells // *Nat. Med.* 2014. Vol.20, Iss.11. P.1327–1333. <https://doi.org/10.1038/nm.3704>

20. Weinberg S.E., Sena L.A., Chandel N.S. Mitochondria in the regulation of innate and adaptive immunity // *Immunity.* 2015. Vol.42, Iss.3. P.406–417. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.02.002>

21. Gill T., Levine A.D. Mitochondria-derived hydrogen peroxide selectively enhances T cell receptor-initiated signal transduction // *J. Biol. Chem.* 2013. Vol.288, Iss.36. P.26246–26255. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.476895>

22. Chodaczek G., Bacsi A., Dharajiya N., Sur S., Hazra T.K., Boldogh I. Ragweed pollen-mediated IgE-independent release of biogenic amines from mast cells via induction of mitochondrial dysfunction // *Mol. Immunol.* 2009. Vol.46, Iss.13. P.2505–2514. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2009.05.023>

23. Антонюк М.В., Минеева Е.Е., Кнышова В.В., Юренко А.В., Виткина Т.И., Новгородцева Т.П., Гвозденко Т.А. Особенности иммунного ответа при фенотипах хронической обструктивной болезни // *Медицинская иммунология.* 2022. Т.24, №1. С.109–120. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-FOI-2321>

24. Sidletskaya K.A., Vitkina T.I., Denisenko Y.K., Mineeva E.E. Role of Toll-Like Receptor 2 in Regulation of T-Helper Immune Response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Can. Respir. J.* 2021. Vol.2021. Article number: 5596095. <https://doi.org/10.1155/2021/5596095>

25. Vitkina T., Sidletskaya K., Denisenko Y. Expression of CD282+/CD284+ on blood granulocytes and its relationship to cytokine status in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J. Supplement.* 2021. Vol.58, Iss.S65. PA3423.

26. Калинина Е.П., Виткина Т.И., Кнышова В.В., Федосеева Е.А., Новгородцева Т.П., Гвозденко Т.А. Клинико-иммунологическое сопоставление при Th-зависимых механизмах иммунного ответа у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Медицинская иммунология.* 2018. Т.20, №6. С.855–864. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-6-855-864>

27. Kalinina E., Denisenko Y., Vitkina T., Lobanova E., Novgorodtseva T., Antonyuk M., Gvozdenko T., Knyshova V., Nazarenko A. The Mechanisms of the Regulation of Immune Response in Patients with Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma // *Can. Respir. J.* 2016. Vol. 2016. Article number: 4503267.

<https://doi.org/10.1155/2016/4503267>

28. Денисенко Ю.К., Виткина Т.И., Кондратьева Е.В., Жукова Н.В., Назаренко А.В. Модификация состава жирных кислот мембран митохондрий тромбоцитов у больных хроническим необструктивным бронхитом // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2014. №2(56). С. 59-61. URL: <http://yadi.sk/d/OzhZjB18SaPYj>
29. Денисенко Ю.К., Виткина Т.И., Новгородцева Т.П., Кондратьева Е.В., Жукова Н.В., Борщев П.В. Спектр жирных кислот мембран митохондрий тромбоцитов больных хроническим необструктивным бронхитом // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2013. Вып.50. С.34–38.
30. Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Виткина Т.И., Антонюк М.В., Бочарова Н.В. Состав жирных кислот мембран митохондрий тромбоцитов при хронических заболеваниях органов дыхания // Клиническая медицина. 2018. Т.96, №4. С.343–347. <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-4-343-347>
31. Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Виткина Т.И., Антонюк М.В., Жукова Н.В. К вопросу о митохондриальной дисфункции при хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Вып.60. С.28–33. <https://doi.org/10.12737/20048>
32. Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Виткина Т.И., Жукова Н.В., Гвозденко Т.А., Кнышова В.В. Ответная реакция митохондрий тромбоцитов и лейкоцитов здоровых людей на воздействие микрочастиц атмосферного воздуха // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2019. Т.105, №1. С.111–120. <https://doi.org/10.1134/S0869813919010023>
33. Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Кондратьева Е.В., Жукова Н.В., Антонюк М.В., Кнышова В.В., Минеева Е.Е. Морфофункциональное состояние митохондрий клеток крови при бронхиальной астме // Клиническая медицина. 2015. Т.93, №10. С.47–51.
34. Кондратьева Е.В., Лобанова Е.Г. Влияние озона на мембранный потенциал митохондрий тромбоцитов // Медицинский альманах. 2013. №3(27). С.58–59. EDN: RHDCZZ
35. Лобанова Е.Г., Кондратьева Е.В. Определение мембранного потенциала митохондрий в лейкоцитарной взвеси методом флуоресцентной спектроскопии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014. Т.157, №2. С.258–261.
36. Лобанова Е.Г., Кондратьева Е.В., Минеева Е.Е., Караман Ю.К. Мембранный потенциал митохондрий тромбоцитов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Клиническая лабораторная диагностика. 2014. №6. С.13–16.
37. Golokhvast K., Vitkina T., Gvozdenko T., Kolosov V., Yankova V., Kondratieva E., Gorkavaya A., Nazarenko A., Chaika V., Romanova T., Karabtsov A., Perelman J., Kiku P., Tsatsakis A. Impact of atmospheric microparticles on the development of oxidative stress in healthy city/industrial seaport resident // Oxid. Med. Cell. Longev. 2015. Vol. 2015. Article number: 412173. <https://doi.org/10.1155/2015/412173>
38. Zorova L.D., Popkov V.A., Plotnikov E.Y., Silachev D.N., Pevzner I.B., Jankauskas S.S., Babenko V.A., Zorov S.D., Balakireva A.V., Juhaszova M., Sollott S.J., Zorov D.B. Mitochondrial membrane potential // Anal. Biochem. 2018. Vol.552. P.50–59. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2017.07.009>
39. Teodoro J., Palmeira C.M., Rolo A.P. Mitochondrial Membrane Potential ($\Delta\Psi$) Fluctuations Associated with the Metabolic States of Mitochondria // Methods Mol. Biol. 2018. Vol.1782. Article number: 109–119. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-382-0_6
40. Bagkos G., Koufopoulos K., Piperi C. A new model for mitochondrial membrane potential production and storage // Med. Hypotheses. 2014. Vol.83, Iss.2. P.175–181. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2014.05.001>
41. Zhou T., Hu Y., Wang Y., Sun C., Zhong Y., Liao J., Wang G. Fine particulate matter (PM_{2.5}) aggravates apoptosis of cigarette-inflamed bronchial epithelium in vivo and vitro // Environ. Pollut. 2019. Vol.248. P.1–9. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.11.054>
42. Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральные клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 94 с. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603_2
43. Tulen C.B.M., Snow S.J., Leermakers P.A., Kodavanti U.P., van Schooten F.J., Opperhuizen A., Remels A.H.V. Acrolein inhalation acutely affects the regulation of mitochondrial metabolism in rat lung // Toxicology. 2022. Vol.469. Article number: 153129. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2022.153129>
44. Hara H., Araya J., Ito S., Kobayashi K., Takasaka N., Yoshii Y., Wakui H., Kojima J., Shimizu K., Numata T., Kawaishi M., Kamiya N., Odaka M., Morikawa T., Kaneko Y., Nakayama K., Kuwano K. Mitochondrial fragmentation in cigarette smoke-induced bronchial epithelial cell senescence // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2013. Vol.305, Iss.10. P.L737–746. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00146.2013>
45. Hoffmann R.F., Zarrintan S., Brandenburg S.M., Kol A., de Bruin H.G., Jafari S., Dijk F., Kalicharan D., Kelders M., Gosker H.R., Ten Hacken N.H., van der Want J.J., van Oosterhout A.J., Heijink I.H. Prolonged cigarette smoke exposure alters mitochondrial structure and function in airway epithelial cells // Respir. Res. 2013. Vol.14, Iss.1. Article number: 97. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-97>
46. Ahmad T., Sundar I.K., Lerner C.A., Gerloff J., Tormos A.M., Yao H., Rahman I. Impaired mitophagy leads to cig-

arete smoke stress-induced cellular senescence: implications for chronic obstructive pulmonary disease // *FASEB J.* 2015. Vol.29, Iss.7. P.2912–2929. <https://doi.org/10.1096/fj.14-268276>

47. Mao J., Li Y., Li S., Li J., Tian Y., Feng S., Liu X., Bian Q., Li J., Hu Y., Zhang L., Ji H. Bufei Jianpi Granules Reduce Quadriceps Muscular Cell Apoptosis by Improving Mitochondrial Function in Rats with Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2019. Vol.2019. Article number: 1216305. <https://doi.org/10.1155/2019/1216305>

48. Kosmider B., Lin C.R., Karim L., Tomar D., Vlasenko L., Marchetti N., Bolla S., Madesh M., Criner G.J., Bahmed K. Mitochondrial dysfunction in human primary alveolar type II cells in emphysema // *EBioMedicine.* 2019. Vol.46. P.305–316. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.07.063>

49. Wiegman C.H., Michaeloudes C., Haji G., Narang P., Clarke C.J., Russell K.E., Bao W., Pavlidis S., Barnes P.J., Kanerva J., Bittner A., Rao N., Murphy M.P., Kirkham P.A., Chung K.F., Adcock I.M. COPD MAP. Oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction drives inflammation and airway smooth muscle remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. Vol.136, Iss.3. P.769–780. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.046>

50. Wu K., Luan G., Xu Y., Shen S., Qian S., Zhu Z., Zhang X., Yin S., Ye J. Cigarette smoke extract increases mitochondrial membrane permeability through activation of adenine nucleotide translocator (ANT) in lung epithelial cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020. Vol. 525, Iss.3. P.733–739. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.160>

51. Бронхиальная астма. Федеральные клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 114 с. URL: https://spulmo.ru/upload/rekomendacyi_bronh_astma_21_23.pdf

52. Li M., Shang Y-X. Ultrastructural Changes in Rat Airway Epithelium in Asthmatic Airway Remodeling // *Pathol. Res. Pract.* 2014. Vol.210, Iss.12. P.1038–1042. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2014.03.010>

53. Mabalirajan U., Dinda A.K., Kumar S., Roshan R., Gupta P., Sharma S.K., Ghosh B. Mitochondrial structural changes and dysfunction are associated with experimental allergic asthma // *J. Immunol.* 2008. Vol.181, Iss.5. P.3540–3548. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.5.3540>

54. Hough K.P., Trevor J.L., Strenkowski J.G., Wang Y., Chacko B.K., Tousif S., Chanda D., Steele C., Antony V.B., Dokland T., Ouyang X., Zhang J., Duncan S.R., Thannickal V.J., Darley-Usmar V.M., Deshane J.S. Exosomal transfer of mitochondria from airway myeloid-derived regulatory cells to T cells // *Redox Biol.* 2018. Vol.18. P.54–64. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.06.009>

55. Ederlé C., Charles A.L., Khayath N., Poirot A., Meyer A., Clere-Jehl R., Andres E., De Blay F., Geny B. Mitochondrial Function in Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC) Is Enhanced, Together with Increased Reactive Oxygen Species, in Severe Asthmatic Patients in Exacerbation // *J. Clin. Med.* 2019. Vol.8, Iss.10. Article number: 1613. <https://doi.org/10.3390/jcm8101613>

56. Liu H., Tao S., Ma H., Jin J., Jing J., Yao L., Ma X., Li F. Functional changes of airway epithelial cells and mitochondria in rat models of asthenic lung and phlegm blocking combined with cough variant asthma // *Exp. Ther. Med.* 2018. Vol.16, Iss.6. P.5021–5024. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6863>

57. Ramakrishnan R.K., Bajbouj K., Hachim M.Y., Mogas A.K., Mahboub B., Olivenstein R., Hamoudi R., Halwani R., Hamid Q. Enhanced mitophagy in bronchial fibroblasts from severe asthmatic patients // *PLoS One.* 2020. Vol.15, Iss.11. Article number: e0242695. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242695>

58. Хронический бронхит. Клинические рекомендации (утв. Минздравом России). М., 2021. 42 с. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_393821/

REFERENCES

1. WHO. Chronic respiratory diseases (asthma, COPD). 15 July 2019. Available at: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/chronic-respiratory-diseases>

2. Global initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2021. Available at: <http://www.ginasthma.org>

3. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2021. Available at: <http://www.goldcopd.org>

4. Prozorovskaya Yu.I., Kostyushok N.Ya., Golubtsova G.A., Pavlyuchenko I.I., Gusaruk L.R. [Aspects of metabolic shifts in patients with chronic obstructive pulmonary disease of various phenotypes]. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal* 2021; (8-2):123–129 (in Russian). <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.110.8.060>

5. Zhou W.C., Qu J., Xie S.Y., Sun Y., Yao H.W. Mitochondrial Dysfunction in Chronic Respiratory Diseases: Implications for the Pathogenesis and Potential Therapeutics. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021; 2021: 5188306. <https://doi.org/10.1155/2021/5188306>

6. Haji G., Wiegman C.H., Michaeloudes C., Patel M.S., Curtis K., Bhavsar P., Polkey M.I., Adcock I.M., Chung K.F. Mitochondrial dysfunction in airways and quadriceps muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2020; 21(1):262. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01527-5>
7. Gvozdjaková A., editor. Mitochondrial Medicine. Mitochondrial Metabolism, Diseases, Diagnosis and Therapy. Springer; 2008. ISBN: 978-1-4020-6714-3
8. Scheffler I.E. Mitochondria. 2nd ed. NY: A John Wiley & Sons Inc.; 2008. ISBN: 978-0-470-04073-7
9. Berdanier C.D., editor. Mitochondria in Health and Disease. 1st ed. Boca Raton: Taylor and Francis CRC Press; 2005. ISBN: 0-8247-5442-5
10. Aghapour M., Remels A.H.V., Pouwels S.D., Bruder D., Hiemstra P.S., Cloonan S.M., Heijink I.H. Mitochondria: at the crossroads of regulating lung epithelial cell function in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2020; 318(1):L149–L164. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00329.2019>
11. Caldeira D.A.F., Weiss D.J., Rocco P.R.M., Silva P.L., Cruz F.F. Mitochondria in Focus: From Function to Therapeutic Strategies in Chronic Lung Diseases. *Front. Immunol.* 2021; 12: 782074. doi: 10.3389/fimmu.2021.782074
12. Cloonan S.M., Kim K., Esteves P., Trian T., Barnes P.J. Mitochondrial Dysfunction in Lung Ageing and Disease. *Eur. Respir. Rev.* 2020; 29(157): 200165 <https://doi.org/10.1183/16000617.0165-2020>
13. Andreyev A.Y., Kushnareva Y.E., Starkova N.N., Starkov A.A. Metabolic ROS signaling: to immunity and beyond. *Biochemistry (Mosc.)*. 2020; 85(12):1650–1667 (in Russian). <https://doi.org/10.1134/S0006297920120160>
14. Zorov D.B., Juhaszova M., Sollott S.J. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS induced ROS release. *Physiol. Rev.* 2014; 94(3):909–950. <https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2013>
15. Dard L., Blanchard W., Hubert C., Lacombe D., Rossignol R. Mitochondrial functions and rare diseases. *Mol. Aspects Med.* 2020; 71:100842. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2019.100842>
16. Cloonan S.M., Choi A.M. Mitochondria in lung disease. *J. Clin. Invest.* 2016; 126(3):809–820. <https://doi.org/10.1172/JCI81113>
17. Sena L.A., Li S., Jairaman A., Prakriya M., Ezponda T., Hildeman D.A., Wang C.R., Schumacker P.T., Licht J.D., Perlman H., Bryce P.J., Chandel N.S. Mitochondria are required for antigen-specific T cell activation through reactive oxygen species signaling. *Immunity* 2013; 38(2):225–236. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.10.020>
18. Okoye I., Wang L., Pallmer K., Richter K., Ichimura T., Haas R., Crouse J., Choi O., Heathcote D., Lovo E., Mauro C., Abdi R., Oxenius A., Rutschmann S., Ashton-Rickardt P.G. The protein LEM promotes CD8⁺ T cell immunity through effects on mitochondrial respiration. *Science* 2015; 348(6238):995–1001. <https://doi.org/10.1126/science.aaa7516>
19. Berod L., Friedrich C., Nandan A., Freitag J., Hagemann S., Harmrolfs K., Sandouk A., Hesse C., Castro C.N., Bähre H., Tschirner S.K., Gorinski N., Gohmert M., Mayer C.T., Huehn J., Ponimaskin E., Abraham W.R., Müller R., Lochner M., Sparwasser T. De novo fatty acid synthesis controls the fate between regulatory T and T helper 17 cells. *Nat. Med.* 2014; 20(11):1327–1333. <https://doi.org/10.1038/nm.3704>
20. Weinberg S.E., Sena L.A., Chandel N.S. Mitochondria in the regulation of innate and adaptive immunity. *Immunity* 2015; 42(3):406–417. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.02.002>
21. Gill T., Levine A.D. Mitochondria-derived hydrogen peroxide selectively enhances T cell receptor-initiated signal transduction. *J. Biol. Chem.* 2013; 288(36):26246–26255. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.476895>
22. Chodaczek G., Bacsí A., Dharajiya N., Sur S., Hazra T.K., Boldogh I. Ragweed pollen-mediated IgE-independent release of biogenic amines from mast cells via induction of mitochondrial dysfunction. *Mol. Immunol.* 2009; 46(13):2505–2514. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2009.05.023>
23. Antonyuk M.V., Mineeva E.E., Knysheva V.V., Urenko A.V., Vitkina T.I., Novgorodtseva T.P., Gvozdenko T.A. [Features of immune response in different phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease]. *Medical Immunology (Russia)* 2022; 24(1):109–120 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-FOI-2321>
24. Sidletskaya K.A., Vitkina T.I., Denisenko Y.K., Mineeva E.E. Role of Toll-Like Receptor 2 in Regulation of T-Helper Immune Response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Can. Respir. J.* 2021; 2021:5596095. <https://doi.org/10.1155/2021/5596095>
25. Vitkina T., Sidletskaya K., Denisenko Y. Expression of CD282+/CD284+ on blood granulocytes and its relationship to cytokine status in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J. Suppl.* 2021; 58(S65):PA3423.
26. Kalinina E.P., Vitkina T.I., Knysheva V.V., Fedoseeva E.A., Novgorodtseva T.P., Gvozdenko T.A. [Clinical and immunological comparisons in Th-dependent immune response mechanisms among patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Medical Immunology (Russia)* 2018; 20(6):855–864 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-6-855-864>
27. Kalinina E., Denisenko Y., Vitkina T., Lobanova E., Novgorodtseva T., Antonyuk M., Gvozdenko T., Knysheva V., Nazarenko A. The Mechanisms of the Regulation of Immune Response in Patients with Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma. *Can. Respir. J.* 2016; 2016:4503267. <https://doi.org/10.1155/2016/4503267>
28. Denisenko Y.K., Vitkina T.I., Kondratyeva E.V., Zhukova N.V., Nazarenko A.V. [Modification of the composition

of fatty acids in membranes of mitochondria of platelets in patients with chronic non-obstructive bronchitis]. *Health. Medical Ecology. Science* 2014; 2(56):59–61 (in Russian). Available at: <http://yadi.sk/d/OzhZjBl8SaPYj>

29. Denisenko Yu.K., Vitkina T.I., Novgorodtseva T.P., Kondrat'eva E.V., Zhukova N.V., Borshchev P.V. [Fatty acid spectrum of mitochondrial thrombocytes membranes in patients with chronic non-obstructive bronchitis]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2013; (50):34–38 (in Russian).

30. Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P., Vitkina T.I., Antonyuk M.V., Bocharova N.V. [The fatty acid composition of the mitochondrial membranes of platelets in chronic obstructive pulmonary disease]. *Klinicheskaja meditsina = Clinical Medicine (Russian Journal)* 2018; 96(4):343–347 (in Russian). <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-4-343-347>

31. Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P., Vitkina T.I., Antonyuk M.V., Zhukova N.V. [Mitochondrial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2016; (60):28–33 (in Russian).

32. Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P., Vitkina T.I., Zhukova N.V., Gvozdenko T.A., Knyshova V.V. [The response of platelet and leukocyte mitochondria of healthy residents on the impact of atmospheric microparticles]. *Russian Journal of Physiology* 2019; 105(1):111–120 (in Russian). <https://doi.org/10.1134/S0869813919010023>

33. Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P., Kondrat'eva E.V., Zhukova N.V., Antonyuk M.V., Knyshova V.V., Mineeva E.E. [Morpho-functional characteristics of blood cell mitochondria in bronchial asthma]. *Klin. Med. (Mosk)* 2015; 93(10):47–51 (in Russian). PMID: 26964466

34. Kondratieva E.V., Lobanova E.G. [The influence of ozone on the membrane potential of mitochondria of thrombocytes]. *Medical Almanac* 2013; (3):58–59 (in Russian).

35. Lobanova E.G., Kondrat'eva E.V. Measurement of mitochondrial membrane potential in leukocyte suspension by fluorescent spectroscopy. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2014; 157(2):288–290. <https://doi.org/10.1007/s10517-014-2547-4>

36. Lobanova E.G., Kondratiyeva E.V., Mineeva E.E., Karaman Yu.K. [The membrane potential of mitochondria of thrombocytes in patients with chronic obstructive disease of lungs]. *Klin. Lab. Diagn.* 2014; (6):13–16 (in Russian). PMID: 25335394

37. Golokhvast K., Vitkina T., Gvozdenko T., Kolosov V., Yankova V., Kondratieva E., Gorkavaya A., Nazarenko A., Chaika V., Romanova T., Karabtsov A., Perelman J., Kiku P., Tsatsakis A. Impact of atmospheric microparticles on the development of oxidative stress in healthy city/industrial seaport resident. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015; 2015:412173. doi 10.1155/2015/412173

38. Zorova L.D., Popkov V.A., Plotnikov E.Y., Silachev D.N., Pevzner I.B., Jankauskas S.S., Babenko V.A., Zorov S.D., Balakireva A.V., Juhaszova M., Sollott S.J., Zorov D.B. Mitochondrial membrane potential. *Anal. Biochem.* 2018; 552:50–59. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2017.07.009>

39. Teodoro J., Palmeira C.M., Rolo A.P. Mitochondrial Membrane Potential ($\Delta\Psi$) Fluctuations Associated with the Metabolic States of Mitochondria. *Methods Mol. Biol.* 2018; 1782:109–119. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-382-0_6

40. Bagkos G., Koufopoulos K., Piperi C. A new model for mitochondrial membrane potential production and storage. *Med. Hypotheses* 2014; 83(2):175–181. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2014.05.001>

41. Zhou T., Hu Y., Wang Y., Sun C., Zhong Y., Liao J., Wang G. Fine particulate matter (PM_{2.5}) aggravates apoptosis of cigarette-inflamed bronchial epithelium in vivo and vitro. *Environ. Pollut.* 2019; 248:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.11.054>

42. [Chronic obstructive pulmonary disease. Clinical recommendations]. Moscow; 2021 (in Russian). Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603_2

43. Tulen C.B.M., Snow S.J., Leermakers P.A., Kodavanti U.P., van Schooten F.J., Opperhuizen A., Remels A.H.V. Acrolein inhalation acutely affects the regulation of mitochondrial metabolism in rat lung. *Toxicology* 2022; 469:153129. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2022.153129>

44. Hara H., Araya J., Ito S., Kobayashi K., Takasaka N., Yoshii Y., Wakui H., Kojima J., Shimizu K., Numata T., Kawaishi M., Kamiya N., Odaka M., Morikawa T., Kaneko Y., Nakayama K., Kuwano K. Mitochondrial fragmentation in cigarette smoke-induced bronchial epithelial cell senescence. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2013; 305(10):L737–746. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00146.2013>

45. Hoffmann R.F., Zarrintan S., Brandenburg S.M., Kol A., de Bruin H.G., Jafari S., Dijk F., Kalicharan D., Kelders M., Gosker H.R., Ten Hacken N.H., van der Want J.J., van Oosterhout A.J., Heijink I.H. Prolonged cigarette smoke exposure alters mitochondrial structure and function in airway epithelial cells. *Respir. Res.* 2013; 14(1):97. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-97>

46. Ahmad T., Sundar I.K., Lerner C.A., Gerloff J., Tormos A.M., Yao H., Rahman I. Impaired mitophagy leads to cigarette smoke stress-induced cellular senescence: implications for chronic obstructive pulmonary disease. *FASEB J.* 2015; 29(7):2912–2929. <https://doi.org/10.1096/fj.14-268276>

47. Mao J., Li Y., Li S., Li J., Tian Y., Feng S., Liu X., Bian Q., Li J., Hu Y., Zhang L., Ji H. Bufei Jianpi Granules Reduce Quadriceps Muscular Cell Apoptosis by Improving Mitochondrial Function in Rats with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2019; 2019:1216305. <https://doi.org/10.1155/2019/1216305>

48. Kosmider B., Lin C.R., Karim L., Tomar D., Vlasenko L., Marchetti N., Bolla S., Madesh M., Criner G.J., Bahmed K. Mitochondrial dysfunction in human primary alveolar type II cells in emphysema. *EBioMedicine* 2019; 46:305–316. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.07.063>
49. Wiegman C.H., Michaeloudes C., Haji G., Narang P., Clarke C.J., Russell K.E., Bao W., Pavlidis S., Barnes P.J., Kanerva J., Bittner A., Rao N., Murphy M.P., Kirkham P.A., Chung K.F., Adcock I.M. COPD MAP. Oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction drives inflammation and airway smooth muscle remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136(3):769–780. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.046>
50. Wu K., Luan G., Xu Y., Shen S., Qian S., Zhu Z., Zhang X., Yin S., Ye J. Cigarette smoke extract increases mitochondrial membrane permeability through activation of adenine nucleotide translocator (ANT) in lung epithelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020; 525(3):32143825. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.160>
51. [Bronchial asthma. Clinical recommendations]. Moscow; 2021 (in Russian). Available at: https://spulmo.ru/upload/rekomendacyi_bronh_astma_21_23.pdf
52. Li M., Shang Y.-X. Ultrastructural Changes in Rat Airway Epithelium in Asthmatic Airway Remodeling. *Pathol. Res. Pract.* 2014; 210(12):1038–1042. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2014.03.010>
53. Mabalirajan U., Dinda A.K., Kumar S., Roshan R., Gupta P., Sharma S.K., Ghosh B. Mitochondrial structural changes and dysfunction are associated with experimental allergic asthma. *J. Immunol.* 2008; 181(5):3540–3548. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.5.3540>
54. Hough K.P., Trevor J.L., Strenkowski J.G., Wang Y., Chacko B.K., Tousif S., Chanda D., Steele C., Antony V.B., Dokland T., Ouyang X., Zhang J., Duncan S.R., Thannickal V.J., Darley-Usmar V.M., Deshane J.S. Exosomal transfer of mitochondria from airway myeloid-derived regulatory cells to T cells. *Redox Biol.* 2018; 18:54–64. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.06.009>
55. Ederlé C., Charles A.L., Khayath N., Poirot A., Meyer A., Clere-Jehl R., Andres E., De Blay F., Geny B. Mitochondrial Function in Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC) Is Enhanced, Together with Increased Reactive Oxygen Species, in Severe Asthmatic Patients in Exacerbation. *J. Clin. Med.* 2019; 8(10):1613. <https://doi.org/10.3390/jcm8101613>
56. Liu H., Tao S., Ma H., Jin J., Jing J., Yao L., Ma X., Li F. Functional changes of airway epithelial cells and mitochondria in rat models of asthenic lung and phlegm blocking combined with cough variant asthma. *Exp. Ther. Med.* 2018; 16(6):5021–5024. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6863>
57. Ramakrishnan R.K., Bajbouj K., Hachim M.Y., Mogas A.K., Mahboub B., Olivenstein R., Hamoudi R., Halwani R., Hamid Q. Enhanced mitophagy in bronchial fibroblasts from severe asthmatic patients. *PLoS One* 2020; 15(11):e0242695. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242695>
58. [Chronic bronchitis. Clinical recommendations]. Moscow; 2021 (in Russian). Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_393821/

Информация об авторах:

Елена Викторовна Кондратьева, канд. биол. наук, научный сотрудник, лаборатория медицинской экологии и рекреационных ресурсов, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: elena.v.kondratyeva@yandex.ru

Татьяна Исааковна Виткина, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией медицинской экологии и рекреационных ресурсов, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: tash30@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1009-9011>

Author information:

Elena V. Kondratyeva, PhD (Biol.), Staff Scientist, Laboratory of Medical Ecology and Recreational Resources, Vladivostok Branch of the Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: elena.v.kondratyeva@yandex.ru

Tatiana I. Vitkina, PhD, DSc (Biol.), Professor of RAS, Head of Laboratory of Medical Ecology and Recreational Resources, Vladivostok Branch of the Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: tash30@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1009-9011>

Поступила 15.04.2022
Принята к печати 28.04.2021

Received April 15, 2022
Accepted April 28, 2022