

© Коллектив авторов, 2026

УДК 616.127-002:616.98:578.834]-091-07

Колюбаева С.Н., Коняев В.В., Соколова М.О., Пламинский Д.Ю., Елисеева М.И.

Митохондриальная дисфункция и патоморфологические изменения миокарда при коронавирусной инфекции

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, 194044, Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, д. 6

Введение. Разрушение митохондрий является центральным событием в различных механизмах клеточной гибели, в том числе апоптоза, который запускается геном p53 при нарушении репаративных процессов. При этом продукты распада клеток, например, в случае инфекции COVID-19, запускают каскад воспалительных реакций, угрожающих выживанию организма. Вклад митохондриальной дисфункции в формирование «цитокинового шторма» при осложненном течении коронавирусной инфекции и ее непосредственное участие в активации реакций врожденного иммунитета до конца не совсем ясен. В статье представлены результаты исследования функциональных и структурных нарушений митохондрий пациентов с тяжелым течением COVID-19 или умерших от этой инфекции.

Методика. Исследование проведено на мононуклеарных клетках периферической крови, взятой от пациентов при COVID-19 во время «цитокинового шторма» и на тканях миокарда, полученной при аутопсии. Исследование одобрено этическим комитетом при Военно-медицинской академии (протокол заседания №232 от 18 февраля 2020 г.). Функцию митохондриального дыхания в мононуклеарных клетках периферической крови исследовали с применением анализатора клеточного метаболизма, а структурные изменения в миокарде и митохондриях кардиомиоцитов выявляли при помощи световой микроскопии, сканирующей и трансмиссионной электронной микроскопии.

Результаты. Результаты исследования митохондриальной дисфункции у лиц с тяжелым течением коронавирусной инфекции продемонстрировали отсутствие запасного дыхания у одного из пациентов с тяжелым течением COVID-19. В тканях миокарда умерших от этой инфекции определялись нарушения, выраженные в некротических изменениях кардиомиоцитов, изменениях в структуре митохондрий, включающих утрату крист, формирование в митохондриальном матриксе электронно-плотных включений.

Обсуждение. Морфологические изменения, обнаруженные в миокарде пациентов, умерших в результате коронавирусной инфекции, следует трактовать, как развившиеся в премортальный период и характеризующие сердечный механизм смерти. Митохондриальная дисфункция, определяемая структурно и функционально в кардиомиоцитах и мононуклеарных клетках крови, является важным фактором, определяющим способность организма противостоять инфекции SARS-CoV-2.

Заключение. Существует необходимость обобщения всех имеющихся данных по патогенезу, генетическим предикторам, лечению и течению заболевания COVID-19 как у населения отдельных стран, так и в мире в целом. Исследование генов митохондриальной и ядерной ДНК, задействованных во внутриклеточном энергетическом обмене, при тяжелом течении COVID-19 представляет собой перспективную цель исследования, обладающую высоким клиническим потенциалом.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция; «цитокиновый шторм»; клеточное дыхание; митохондриальная дисфункция; патоморфологические изменения; кардиомиоциты; вирус Sars-Cov-2

Для цитирования: Колюбаева С.Н., Коняев В.А., Соколова М.О., Пламинский Д.Ю., Елисеева М.И. Митохондриальная дисфункция и патоморфологические изменения миокарда при коронавирусной инфекции. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2026; 70(1): 24–33.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.01.24-33

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста – Колюбаева С.Н.; проведение молекулярных исследований – Коняев В.А.; выполнение электронно-микроскопических исследований – Соколова М.О.; проведение гистологических исследований – Пламинский Д.Ю.; сбор и статистическая обработка данных – Елисеева М.И. Утверждение окончательного варианта статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Колюбаева Светлана Николаевна, e-mail: ksnwma@mail.ru

Финансирование. Работа не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 28.11.2024

Принята к печати 18.04.2025

Опубликована 27.03.2026

Kolyubaeva S.N., Konyaev V.V., Sokolova M.O., Plaminskij D.Yu., Eliseeva M.I.

Mitochondrial dysfunction and pathomorphological changes in myocardial diagnosis in coronavirus infection

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg 6 Akademika Lebedeva Street, Saint Petersburg, 194044

Introduction. Mitochondrial destruction is a central event in various mechanisms of cell death, including apoptosis, which is triggered by the p53 gene when reparative processes are disrupted. At the same time, cell breakdown products, for example, in the case of COVID-19 infection, trigger a cascade of inflammatory reactions that threaten the survival of the body. The contribution of mitochondrial dysfunction to the formation of the "cytokine storm" in the complicated course of coronavirus infection and its direct participation in the activation of innate immune reactions is not entirely clear. The article presents the results of a study of functional and structural disorders of mitochondria in patients with severe COVID-19 or who died from this infection.

Materials and methods. The study was carried out on mononuclear cells of peripheral blood taken from patients with COVID-19 during the "cytokine storm" and on myocardial tissues obtained during autopsy. The study was approved by the Ethics Committee at the Military Medical Academy (Meeting Minutes No232 dated February 18, 2020). The function of mitochondrial respiration in peripheral blood mononuclear cells was studied using a cellular metabolism analyzer, and structural changes in the myocardium and mitochondria of cardiomyocytes were detected using light microscopy, scanning and transmission electron microscopy.

Outcomes. The results of a study of mitochondrial dysfunction in persons with severe coronavirus infection demonstrated the absence of spare breathing in one of the patients with severe COVID-19. In the myocardial tissues of those who died from this infection, disorders were detected, expressed in necrotic changes in cardiomyocytes, changes in the structure of mitochondria, including the loss of cristae, the formation of electron-dense inclusions in the mitochondrial matrix. Discussion. Morphological changes found in the myocardium of patients who died as a result of coronavirus infection should be interpreted as having developed in the premortal period and characterizing the cardiac mechanism of death. Mitochondrial dysfunction, defined structurally and functionally in cardiomyocytes and blood mononuclear cells, is an important determinant of the body's ability to resist SARS-CoV-2 infection.

Conclusion. Mitochondrial dysfunction, defined structurally and functionally in cardiomyocytes and blood mononuclear cells, is an important determinant of the body's ability to resist SARS-CoV-2 infection. Conclusion. There is a need to summarize all available data on the pathogenesis, genetic predictors, treatment and course of COVID-19 both in the population of individual countries and in the world as a whole. The study of mitochondrial and nuclear DNA genes involved in intracellular energy metabolism in severe COVID-19 is a promising research goal with high clinical potential.

Keywords: coronavirus infection; "cytokine storm"; cellular respiration; mitochondrial dysfunction; pathomorphological changes; cardiomyocytes; Sars-Cov-2 virus

For citation: Kolyubaeva S.N., Konyaev V.V., Sokolova M.O., Plaminskij D.Yu., Eliseeva M.I. Mitochondrial dysfunction and pathomorphological changes in myocardial diagnosis in coronavirus infection. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2026; 70(1): 24–33. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.01.24-33

Author's contribution: research concept and design, writing and editing of text – Kolyubaeva S.N.; conducting molecular research – Konyaev V.A.; performing electron microscopic studies – Sokolova M.O., conducting histological examinations – Plaminskij D.Yu., data collection and statistical processing – Eliseeva M.I. Approval of the final version of the article – all co-authors.

For correspondence: Svetlana N. Kolyubaeva, e-mail: ksnwma@mail.ru

Information about the authors:

Kolyubaeva S.N., <https://orcid.org/0000-0003-2441-9394>

Konyaev V.V., <https://orcid.org/0000-0002-8347-2286>

Sokolova M.O., <https://orcid.org/0000-0002-3457-4788>

Plaminskij D.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-6422-5001>

Eliseeva M.I., <https://orcid.org/0000-0001-7731-7661>

Financing. The work had no sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Received 28.11.2024

Accepted 18.04.2025

Published 27.03.2026

Введение

Коронавирусная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2, продолжает активно обсуждаться в научном сообществе как беспрецедентный с момента эпидемии испанки в 2018–2020 гг. вызов человеческой цивилизации. Особенности индивидуальной реакции человека в ответ на инвазию вируса, течение и исход заболевания стимулируют дальнейшие исследования в этой области.

Для поддержания гомеостаза при атаке и защите от бактериальных и вирусных инфекций в организме человека существуют два пути иммунного ответа: врожденный и адаптивный. В ходе пандемии COVID-19 было обнаружено, что вирус SARS-CoV-2 способен инициировать множество факторов, постоянно стимулирующих чрезмерные и фатальные цитокинемию и хемокинемию в результате активации реакций врожденного иммунитета. Научными группами всего мира проводятся углубленные исследования для выяснения природы и функций этих факторов. Индуцированные вирусом SARS-CoV-2 процессы, вероятно, ускоряют и увеличивают уже возникшее воспаление, создавая тем самым порочный круг воспалительных реакций. Генетически детерминированный гиперответ иммунной системы на инвазию патогена в случае COVID-19 приводит к развитию «цитокинового шторма», что зависит от генетической комбинаторики полиморфных вариантов генов врожденного и адаптивного иммунитета. При этом спектр экспрессии и специфичность человеческих лейкоцитарных антигенов второго класса (HLA II класса) во многом может определять вариант иммунного ответа и степень его выраженности. «Цитокиновый шторм», или гиперцитокинемия, является потенциально летальной реакцией иммунной системы, характеризующейся быстрой пролиферацией и повышенной активностью Т-клеток, макрофагов и естественных киллеров с высвобождением защитными клетками различных воспалительных цитокинов и химических медиаторов [1, 2]. В связи с этим поиск генетических предикторов тяжелого и/или осложненного течения новой коронавирусной инфекции стал сегодняшним научным трендом прикладной генетики [3].

Участие митохондрий в запуске каскада реакций при апоптозе уже давно известно. Помимо апоптоза, среди механизмов клеточной гибели описаны митофагия, нетоз, энтоз, оксиптоз и другие, для каждого из которых описан этап участия в нем митохондрий [4]. Вероятно, массовая гибель клеток при COVID-19 создает условия для реализации любого из них. Среди фрагментов погибших клеток при «цитокиновом шторме» отмечается важная роль мтДНК, освобождающейся в межклеточное пространство

и являющейся триггером в механизме развития и усиления воспаления.

Учитывая, что митохондрии занимают центральное положение среди участников различных механизмов клеточной гибели, а продукты их распада запускают каскад воспалительных реакций, угрожающих выживанию организма, взаимосвязь между митохондриальной дисфункцией и эффективной стратегией лечения является перспективной целью исследования, обладающей высоким клиническим потенциалом. Регуляция метаболизма митохондрий в будущем позволила бы сократить смертность среди пациентов в условиях эпидемии или пандемии. Учитывая, что митохондрии могут являться одним из ключевых участников, определяющих течение и исход заболевания при COVID-19 и, вероятно, ряда других заболеваний, появляется необходимость изучения функциональной и структурной целостности митохондрий при различных патологиях.

Цель: исследовать структурные и функциональные изменения в митохондриях пациентов с тяжелым течением COVID-19 и умерших от этой инфекции.

Методика

В исследовании использовались мононуклеарные клетки периферической крови пациентов с COVID-19 в период «цитокинового шторма» и ткани миокарда, полученные при аутопсии умерших от осложнений новой коронавирусной инфекции. Исследование одобрено локальным этическим комитетом при Военно-медицинской академии (протокол заседания № 232 от 18 февраля 2020 г.).

Митохондриальное дыхание оценивали с применением анализатора клеточного метаболизма Seahorse XFe96 Analyzer (Agilent Technologies, США) на мононуклеарных клетках периферической крови двух пациентов мужского пола в возрасте 32 и 34 лет, в период клинически зарегистрированного «цитокинового шторма» при подтвержденном COVID-19. Пациенты не имели подтвержденных сопутствующих заболеваний и получали терапию тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг 1 раз в сутки, при этом на фоне терапии температура тела находилась в диапазоне 39°C. В качестве контроля служила кровь двух доноров-мужчин, 40 и 46 лет без клинически значимых сопутствующих заболеваний. Клетки выделяли на фиколл-паке с отмывкой в фосфатно-солевом буфере (ФСБ). Соотношение живых и погибших клеток измеряли в счетчике (Biorad, США).

Оценку митохондриального дыхания проводили по четырем параметрам, включающим основное (или базальное) дыхание, продукцию АТФ, максимальную дыхательную емкость и немитохондриальную запасную дыха-

тельную способность. Для этого 50 000 моноклеарных клеток добавляли в каждую лунку микропланшета для клеточных культур Seahorse XF96 (Agilent Technologies, США) в среду для культивирования клеток pH 7,4 (среда RPMI 1640, содержащая 25 мМ глюкозы, 2 мМ L-глутамин и 1 мМ пирувата натрия) при pH 7,4. Дегазацию микропланшета проводили путем инкубирования в термостате при 37 °C без CO₂ в течение 1 часа. Для исследования митохондриального стресса применяли четыре препарата, используемых при изучении функций у митохондрий: 1 мМ олигомицин, 1,5 мМ карбонилцианид-4-(трифторметокси)фенилгидразон (FCCP), 100 мкМ ротенон и 1 мМ антимицин А (Sigma, США). Cell Mito Stress Test проводили по протоколу производителя. Среду для культивирования в планшетах готовили перед применением и заменяли на среду для анализа XF: DMEM medium (Agilent Technologies, США), включающую 100 мМ раствора пирувата натрия, 200 мМ глутамин (GlutaMAX, Invitrogen, США), 0,1 % раствор D-сахарозы, при этом pH среды доводили до 7,4. Для дегазации микропланшет инкубировали в термостате при 37 °C без CO₂ в течение 1 часа. Начальная скорость потребления кислорода (СПК) для каждой лунки была определена как 100 %.

Гистологическое исследование. Ткани миокарда получали от пациентов, умерших при COVID-19 от остановки сердца. Биологический материал фиксировали в 10 % формалине с добавлением фосфатного буфера (pH = 7,2), обрабатывали стандартно и окрашивали гематоксилином и эозином. Микропрепараты исследовали в световом микроскопе Axio Imager A2 (Zeiss, Германия).

Электронно-микроскопическое исследование. Для морфологического исследования использовали ткани миокарда от двух пациентов, полученные при аутопсийном исследовании и залитые в парафиновые блоки.

Сканирующая электронная микроскопия. На микротоме Microm HM 325 (Thermo Scientific, США) получали срезы толщиной 2 – 3 мкм, монтировали на стекла, сушили, депарафинировали в трех порциях ксилола, отмывали ФСБ (pH 7,2 – 7,4) с сахарозой 3 раза по 30 минут, затем проводили дофиксацию 1% OsO₄, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации, ацетоне, сушили на воздухе и напыляли слой сплава Au/Pd толщиной 2,4 нм. Поверхность полученных срезов исследовали в детекторе вторичных электронов SE2 на полевом эмиссионном растровом микроскопе Merlin (Zeiss, Германия).

Трансмиссионная электронная микроскопия. Из каждого парафинового блока вырезали фрагмент размером 0,5х0,5 см, измельчали до 0,1х0,1 см, помещали в ксилон на 3-е суток с ежедневной сменой порции кси-

лола на свежую. Затем отмывали в спиртах нисходящей концентрации, трижды промывали раствором ФСБ с сахарозой, проводили фиксацию 1% OsO₄, обезвоживали в спиртах и ацетоне восходящей концентрации, заливали в смолу Аралдит. Из полученных блоков на ультратоме PowerTome (RMS Boeckeler, США) получали ультратонкие срезы толщиной 80 нм, которые затем контрастировали в растворе цитрата свинца и 1% растворе уранил ацетата. Препараты исследовали в детекторе STEM на полевом эмиссионном растровом микроскопе Merlin (Zeiss, Германия).

Статистический анализ данных. Данные представлены в виде медианных значений (Me) и 95% доверительного интервала и обработаны в пакете статистических программ анализа – QI Macros для Excel. В качестве статистических величин использовали средние значения интервалов «Базальное дыхание», «Запасная дыхательная емкость», «Максимальное дыхание», и амплитудный показатель «Немитохондриальное дыхание», а также вторичный показатель «Запасная дыхательная емкость», вычисленный как: «Запасная дыхательная емкость» = ММаксимальное дыхание – МБазальное дыхание, где ММаксимальное дыхание – средняя от интервала значений, полученного после введения FCCP (карбонилцианид-4-(трифлуорометокси)фенилгидразона – блокатор образования АТФ); МБазальное дыхание – средняя от интервала значений, полученного до введения олигомицина. Различия групп при исследовании вычисленных значений вторичных показателей определяли с помощью однофакторного критерия Вилкоксона.

Результаты

Определение митохондриального дыхания у больных с COVID-19 во время «цитокинового шторма». Метаболическая активность митохондрий в моноклеарных клетках периферической крови пациентов с COVID-19, полученной во время «цитокинового шторма», показана на **рис. 1**.

У пациента с тяжелым течением заболевания, подключенного к аппарату искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (**рис. 1, 1**), при добавлении в культуральную среду разбавителя, нарушающего процесс фосфорилирования АДФ, олигомицина, СПК была сокращена до минимальных значений. А у пациента с тяжелым течением, но не нуждающегося в подключении к аппарату ИВЛ (**рис. 1, 2**), СПК сократилась, но при этом статистически соответствовала показателям контроля. При добавлении в среду FCCP, нарушающего синтез АТФ посредством блокады АТФ-синтазы и показывающего максимальную емкость электронно-дыхательной цепи, в кривой 1 – СПК

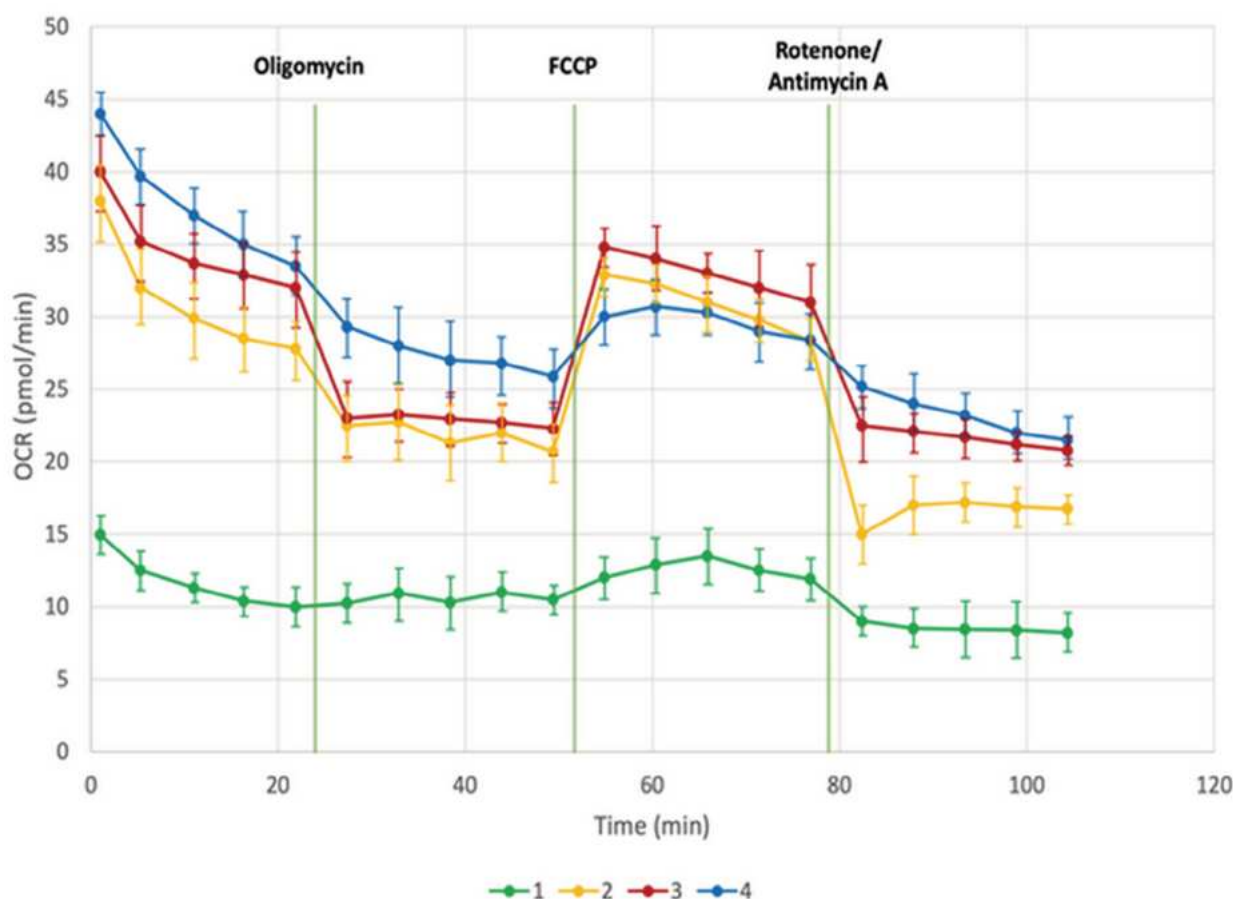


Рис. 1. Метаболическая активность митохондрий в мононуклеарных клетках периферической крови больных COVID-19: 1 – пациент с тяжелым течением заболевания, 32 года, подключенный к аппарату искусственной вентиляции легких; 2 – пациент с тяжелым течением заболевания, 34 года; 3 – контроль, 40 лет, без сопутствующих заболеваний; 4 – контроль, 46 лет, без сопутствующих заболеваний. По оси абсцисс – время инкубации клеток, по оси ординат – скорость потребления кислорода (OCR / СПК).

Fig. 1. Metabolic activity of mitochondria in peripheral blood mononuclear cells of COVID-19 patients: 1 – patient with severe disease, 32 years old, connected to a ventilator; 2 – patient with severe disease, 34 years old; 3 – control, 40 years old, without comorbidities; 4 – control, 46 years old, without comorbidities. Abscissus axis – cell incubation time, ordinate axis – oxygen consumption rate (OCR).

оставалась низкой, увеличение было незначительным, в кривой 2 – СПК возросла, хотя снова была чуть ниже контрольных показателей. При добавлении ротенона и антимицина А, демонстрирующих показатели СПК немитохондриального дыхания, у пациента 1 СПК практически не изменялась, у пациента 2 – оставалась немногим ниже контрольных значений. Таким образом, при анализе кривой 1 обнаружено, что при добавлении в культуральную среду FCCP, приводящего к максимально интенсивной работе митохондрий, практически не изменялся синтез АТФ, а СПК оставалась низкой. Это демонстрирует почти полное отсутствие резервной дыхательной емкости при тяжелом течении заболевания у пациента, нуждающегося в подключении к аппарату ИВЛ.

Поражение легких пациента 2 было менее выраженным. Кривая 2 отличалась от кривой 1 наличием резервной дыхательной емкости, при этом характер кривой соответствовал контрольным кривым 3 и 4. Выздоровление шло быстрее, течение заболевания не требовало подключения к аппарату ИВЛ.

Кривые контроля (рис. 1, 3 и 4) соответствовали стандартному профилю стрессовой реакции при остром воздействии разобщителей клеточного дыхания. Кривая 2, построенная на основании данных о клетках пациента с тяжелым течением заболевания, но не нуждающегося в подключении к аппарату ИВЛ, почти полностью дублировала контрольные. У пациента с тяжелым течением и нуждающегося в аппарате ИВЛ потребление кисло-

рода клетками практически не изменялось при внесении различных разобщителей. Таким образом, при исследовании метаболической активности митохондрий обнаружено отсутствие резервного дыхания в мононуклеарах при тяжелом течении заболевания COVID-19 у некоторых из пациентов.

Патоморфологические изменения в тканях миокарда. В изученных микропрепаратах миокарда обнаружено поражение сосудов микроциркуляторного русла с наличием полнокровия, стаза, формированием микротромбов, повреждением и пролиферацией эндотелиальной выстилки (рис. 2, б/б). Воспалительная инфильтрация была представлена немногочисленными сегментоядерными лейкоцитами в диффузных мелких очагах коагуляционного некроза кардиомиоцитов в миокарде (рис. 2). Присутствовала волнообразная деформация и диссоциация кардиомиоцитов с признаками пересокращения. Данные морфологические признаки следует трактовать, как изменения, сформировавшиеся в премортальный период и характеризующие сердечный механизм смерти (рис. 2). Проявлением некротических изменений в миокарде можно считать диффузную коагуляцию цитоплазмы кардиомиоцитов, их неоднородное свечение в поляризационном свете за счет разрушения на ранних этапах некроза мышечного волокна z-дисков (рис. 2, в/с). Зерна липофусцина, которые наблюдаются при ишемии, также определялись среди волокон кардиомиоцитов (рис. 2, г/д).

Патоморфологические изменения миокарда на ультрамикроскопическом уровне исследования. Электронно-микроскопическому анализу были подвергнуты только лица, умершие от остановки сердца. В целом, морфологическая картина как при световом, так и при электронном уровнях исследования напоминала морфологическую картину, описанную при внезапной смерти, как генетически детерминированные заболевания, представленные аритмогенной кардиомиопатией (дисплазия правого желудочка), а также заболеваниями, которые объединены в группу каналопатий, или наследственных нарушений функционирования ионных каналов цитолеммы кардиомиоцитов, к которым относятся синдром удлиненного QT-интервала, синдром укороченного QT-интервала, синдром Бругада, а также катехоламинэргическая полиморфная желудочковая тахикардия [5].

Сканирующая электронная микроскопия продемонстрировала наличие отчетливой поперечной исчерченности кардиомиоцитов. Миофибриллы саркомеров с поперечно расположенными трубочками эндоплазматического ретикулума имели незначительные повреждения. Очагово наблюдалось слипание миофибрилл между собой и на-

рушение упорядоченного строения саркомеров, появление контрактур в областях слипания фибрилл (рис. 3).

Однако на снимках, полученных при помощи трансмиссионной электронной микроскопии, было обнаружено нарушение упорядоченной структуры отдельных миофибрилл кардиомиоцитов. Регулярность расположения зон в саркомере была утеряна, М-линия крепления миофибриллов присутствовала неотчетливо, Z-линия, как место крепления актиновых филаментов, оказалась сохранна. Миофибриллы прилегали друг к другу неплотно, между ними присутствовали значительные промежутки, часть миофибриллов в каждом отдельном саркомере отсутствовала (рис. 3, б/б). В толще миофибрилл обнаруживались пустоты сферической формы, диаметром от 200 нм до 1 мкм (рис. 3, б/б).

Структурные изменения в митохондриях кардиомиоцитов показаны на рисунке 3 (в/с, г/д). Среди них наблюдается разрушение крист внутренней мембраны митохондрий, накопление электронно-плотных включений в митохондриальном матриксе, преимущественная сохранность наружных мембран этих органоидов. Пустоты, определяющиеся среди рыхлой волокнистой соединительной ткани между миофибриллами, предположительно являются местом локализации митохондрий, разрушенных полностью (рис. 3, б/б).

Обсуждение

У пациентов с тяжелым течением SARS-CoV-2 с летальным исходом от осложнений данной инфекции были обнаружены функциональные и структурные нарушения в митохондриях и тканях миокарда.

Среди угнетения функций митохондрий было выявлено отсутствие базового дыхания и реакции на внесение разобщителей клеточного дыхания у одного из пациентов, с наиболее тяжелым состоянием. Это может указывать на существенные различия в структуре клеточного дыхания, возможно, обусловленных особенностями экспрессии генов митохондриальной и ядерной ДНК, отвечающих за энергетический обмен в клетке. В литературе присутствуют описания многочисленных мутаций в мтДНК, приводящих к несбалансированному окислительному фосфорилированию, аномальному синтезу митохондриальных белков или иных, приводящих к различным патологическим состояниям человека [6]. В мтДНК экспрессируются четыре из пяти существующих ферментных комплексов, участвующих в окислительном фосфорилировании и синтезе молекул АТФ в клетке. Молекула мтДНК содержит 37 генов, которые отвечают за синтез 2 рРНК, 22 тРНК и 13 полипептидов [6, 7]. Каким образом функция этих генов связана с выживае-

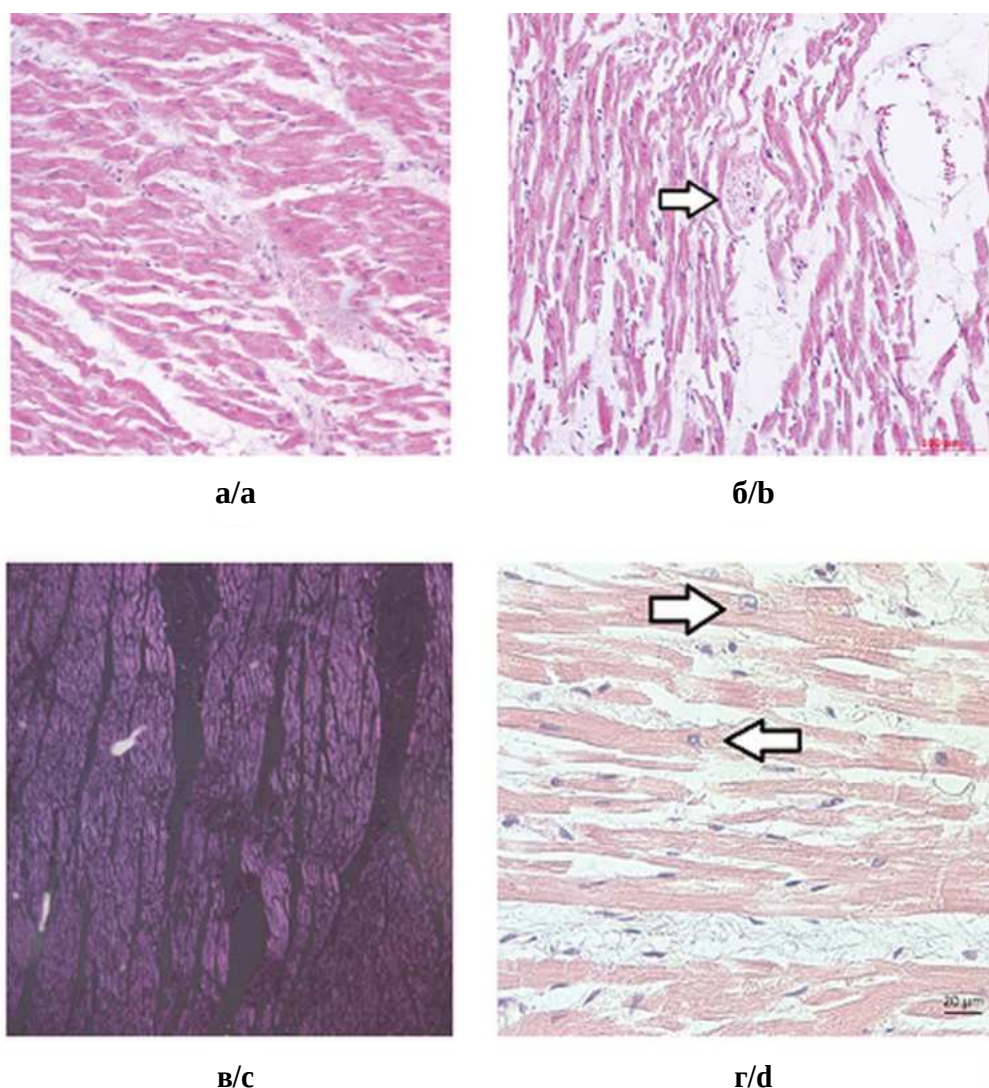


Рис. 2. Кариолизис, гомогенизация цитоплазмы, контрактурные изменения и волнообразная деформация кардиомиоцитов в миокарде, полученном при: аутопсийном исследовании (а, б, в); тромбоз венулы (стрелка) и диффузная инфильтрация миокарда нейтрофильными лейкоцитами (б); свечение некротизированных кардиомиоцитов в поляризованном свете (в); зерна липофусцина по периферии ядер кардиомиоцитов (стрелка) (г). Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 200$ (а, в), $\times 100$ (б), $\times 400$ (г).

Fig. 2. Karyolysis, cytoplasm homogenization, contracture changes and wave-like deformation of cardiomyocytes in the myocardium obtained during autopsy (a, b, c); venule thrombosis (arrow) and diffuse myocardial infiltration with neutrophilic leukocytes (b); luminescence of necrotic cardiomyocytes in polarized light (c); lipofuscin grains along the periphery of cardiomyocyte nuclei (arrow) (d). Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$ (a, c), $\times 100$ (b), $\times 400$ (d).

мостью клеток, пока не ясно. Поэтому при равных условиях, включающих возраст, лечение, наличие «цитокинетического шторма» – тяжесть и исход заболевания, по-видимому, имеют существенные индивидуальные различия у пациентов.

Кардиомиопатия и сердечный механизм смерти у пациентов, обнаруженные при гистологическом исследо-

вании, согласуются с данными литературы. Дефицит производства энергии митохондриями особенно заметен в органах и тканях, обладающих естественным высоким потреблением энергии. В группу таких тканей можно отнести мышечные и нейрональные. Здесь мутации мтДНК приводят к развитию миопатий, атрофии и прогрессирующих процессов дегенерации [6]. Как продемонстри-

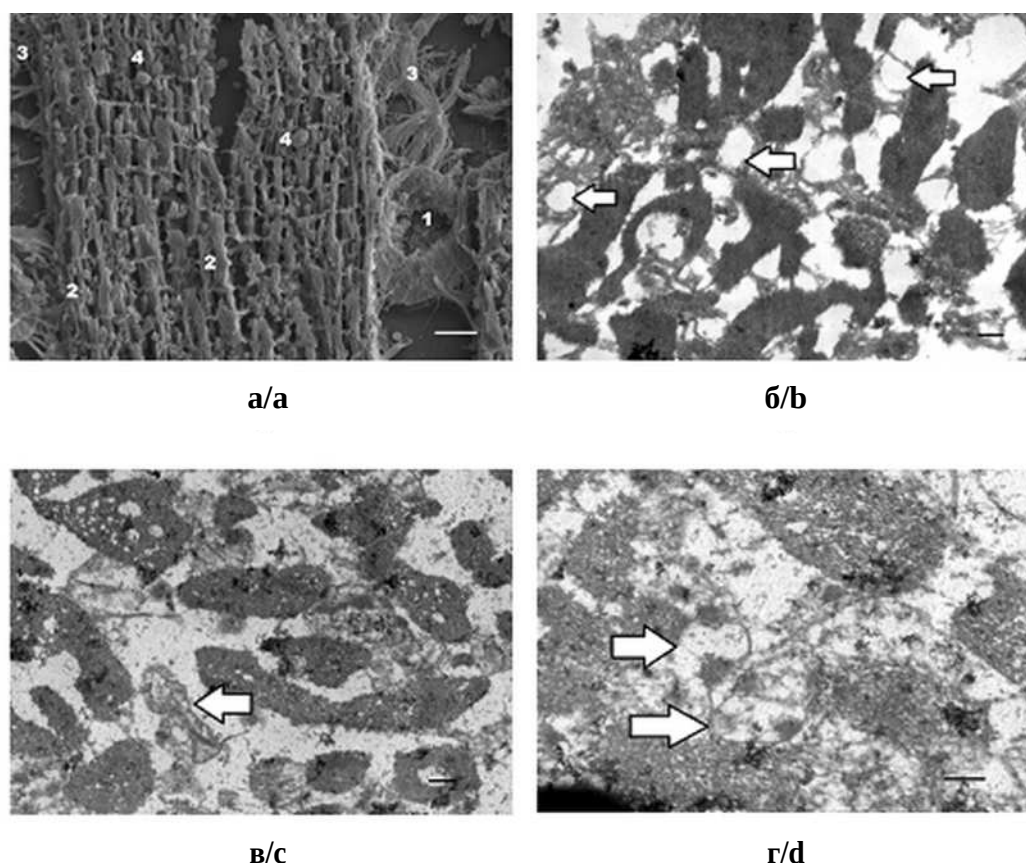


Рис. 3. Ткани миокарда, полученные при аутопсии: а – продольный срез миофибрилл кардиомиоцитов; б – продольный срез миофибрилл кардиомиоцитов, сферические пустоты указаны стрелками; в, г – поперечные срезы миофибрилл кардиомиоцитов. 1 – просвет кровеносного капилляра; 2 – миофибриллы; 3 – волокна рыхлой волокнистой соединительной ткани; 4 – зерна липофусцина; стрелками показаны митохондрии. Сканирующая электронная микроскопия (а), трансмиссионная электронная микроскопия (б, в, г). Масштабный отрезок 2 мкм (а), 200 нм (б, в, г).

Fig. 3. Myocardial tissues obtained at autopsy: а – longitudinal section of cardiomyocyte myofibrils; б – longitudinal section of cardiomyocyte myofibrils, spherical vacuoles are indicated by arrows; в, г – cross sections of cardiomyocyte myofibrils. 1 – lumen of blood capillary; 2 – myofibrils; 3 – fibers of loose fibrous connective tissue; 4 – lipofuscin grains; mitochondria are indicated by arrows. Scanning electron microscopy (а), transmission electron microscopy (б, в, г). Scale bar 2 μ m (а), 200 nm (б, в, г).

ровано в нашем исследовании, нарушения в сердечной мышце, наиболее вероятно, вызваны недостаточностью кровоснабжения миокарда и ишемией, о чем свидетельствует наличие микротромбов, зерен липофусцина и некроза среди кардиомиоцитов. Миокард, как ткань с высоким потреблением энергии, повреждался с высокой скоростью. В целом, анализ микрокартины миокарда на световом и электронном уровнях исследования продемонстрировал сходство с описанными данными о морфологических признаках внезапной сердечной смерти [8]. Исследовательская группа Мо с соавторами продемонстрировали в своем исследовании существование механизма, связанного с нарушением функционирова-

ния сердца, обусловленного Т-лимфоцитопенией, вызванной SARS-CoV-2, и функциональными нарушениями во время острой фазы инфекции. Так, острая инфекция SARS-CoV-2 приводила к быстрой митохондриальной дисфункции в CD4 и CD8 Т-клетках. SARS-CoV-2 быстро нарушал деятельность митохондрий Т-клеток хозяина, способствуя Т-лимфоцитопении. Авторы сделали вывод о том, что быстрый рост вирусной нагрузки в течение первой недели появления симптомов может иметь прямое воздействие на митохондрии [9].

Среди образцов тканей миокарда нарушение в митохондриях было обнаружено во всех случаях. Структурное нарушение митохондрий указывает на неизбежное

угнетение функции, как и наоборот, угнетение функции – на приобретение структурных нарушений, поэтому наличие нарушений в функциональной активности митохондрий в мононуклеарных клетках периферической крови косвенно указывает на наличие структурных нарушений в них. Одним из возможных путей участия митохондрий в повреждении клеток, выраженном в некрозе кардиомиоцитов, является избыточная продукция активных форм азота (АФА), которые не могут быть эффективно нейтрализованы существующими антиоксидантными системами. В митохондриях АФА способствуют повреждению мтДНК и митохондриальных белков, вызывая разобщение ферментативных цепей [6]. Структурные нарушения митохондрий указывают на наличие продуктов их распада в цитоплазме или в кровотоке. Кардиолипид или мтДНК, высвободившиеся из разрушенных клеток, взаимодействовали с TLR9, TLR4, RLR, приводя к активации инфламмосомы и развитию воспалительных реакций врожденного иммунитета, стимулируя развитие осложнений и «цитокинового шторма», что и наблюдалось у лиц, включенных в данное исследование. Это подтверждается наблюдением пациентов с COVID-19 в крупном исследовании в Китае, у которых была обнаружена деполяризация митохондрий моноцитов и их аномальная ультраструктура, вызывающая увеличенную продукцию воспалительных цитокинов и хемокинов [9].

Необходимо заметить, что митохондрии разрушаются первыми при прекращении процесса доставки кислорода, поэтому время с момента наступления смерти до фиксации тканей при аутопсии является ограничивающим фактором в интерпретации полученных данных. Однако из-

менения митохондриального дыхания мононуклеарных клеток периферической крови, которые были получены прижизненно, позволяют предположить, что и структурные изменения в митохондриях кардиомиоцитов также были приобретены при жизни пациента.

Заключение

Митохондриальная дисфункция, обнаруживаемая структурно и функционально в данном исследовании у пациентов с тяжелым течением заболевания или умерших от COVID-19, обуславливает нарушения в процессах, происходящих в дыхательной цепи, и демонстрирует взаимосвязь со способностью организма противостоять инфекции.

Полученные данные демонстрируют, что помимо генов ядерной ДНК, являющихся определяющими для проникновения вируса SARS-CoV-2 внутрь организма – ACE2 и ряда других, структура и эпигенетические изменения мтДНК могут быть важнейшими в клеточных резервах макроорганизма при тяжелом или осложненном течении заболевания. Наличие различий между пациентами при прочих сходных условиях указывает на то, что способность организма противостоять инвазии патогена определяется генетически – вероятными мутациями генов мтДНК и ядерной ДНК, ассоциированных с энергетическим обменом в клетке, или эпигенетическими особенностями.

С появлением новых данных по течению заболевания возникает необходимость переосмысления и обобщения всех имеющихся данных по патогенезу, генетическим предикторам, лечению и течению заболевания COVID-19 как у населения отдельных стран, так и в мире в целом.

Литература (п.п. 2–7; 9 см. References)

1. Йокота Ш., Куройва Е., Нишиока К. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и «цитокиновый шторм». Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии воспалительного процесса. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2020; 9(4): 13–25. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25>
8. Колубаева С.Н., Качнов В.А., Тыренко В.В. и др. Морфологические особенности миокарда при внезапной сердечной смерти. *Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2020; 15(3-2): 31–5. <https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2020.40.75.006>

References

1. Yokota S., Kuroiwa E., Nishioka K. Novel coronavirus disease (COVID-19) and cytokine storms. For more effective treatments from the viewpoints of an inflammatory pathophysiology perspective. *Infektzionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. (Infectious Diseases: News, Opinions, Training)*. 2020; 9(4): 13–25. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25> (In Russian)
2. Langton D.J., Bourke S.C., Lie B.A. et al. The influence of HLA genotype on the severity of COVID-19 infection. *HLA*. 2021; 98(1): 14–22. <https://doi.org/10.1111/tan.14284>
3. Ganna A., Vадgama N., Chaudhary K. et al. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature*. 2021; 600(7889): 472–7.
4. Tian C., Liu Y., Li Z. et al. Mitochondria Related Cell Death Modalities and Disease. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022; 10: 832356. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.832356>
5. Van der Windt G.J.W., Chang C.-H., Pearce E.L. Measuring Bioenergetics in T Cells Using a Seahorse Extracellular Flux Analyzer. *Current Protocols in Immunology*. 2016; 113: 3.16B.1–3.16B.14. <https://doi.org/10.1002/0471142735.im0316bs113>

6. Zhunina O.A., Yabbarov N.G., Grechko A.V. et al. The Role of Mitochondrial Dysfunction in Vascular Disease, Tumorigenesis, and Diabetes. *Front. Mol. Biosci.* 2021; 8: 671908. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.671908>
7. Garcia I., Jones E., Ramos M. et al. The little big genome, the organization of mito-chondrial DNA. *Front. Biosci.* 2017; 22(4): 710–21. <https://doi.org/10.2741/4511>
8. Kolyubaeva S.N., Kadinov V.A., Tyrenko V.V. et al. A study of the morphological features of the heart muscle in sudden cardiac death. *Bulletin of Pirogov national medicals & surgical center.* 2020; 15(3–2): 31–5. <https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2020.40.75.006> (In Russian)
9. Mo Y., To K.K.-W., Zhou R. et al. Mitochondrial Dysfunction Associates With Acute T Lymphocytopenia and Impaired Functionality in COVID-19 Patients. *Front. Immunol.* 2022; 12: 799896. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.799896>

Сведения об авторах:

Колюбаева Светлана Николаевна, доктор биол. наук, проф. каф. биологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова
Коняев Владислав Вячеславович, ординатор каф. пропедевтики внутренних болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

Соколова Маргарита Олеговна, препод. каф. биологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

Пламиский Дмитрий Юрьевич, препод. каф. патологической анатомии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

Елисеева Марина Ивановна, мл. науч. сотр. научно-исследовательского отдела медико-биологических исследований научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова