



ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ МИТОХОНДРИИ – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ

О. И. Кит, Е. М. Франциянц, А. И. Шихлярова, И. В. Нескубина✉, С. А. Ильченко

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ neskubina.irina@mail.ru

Аннотация

На сегодняшний день существует новая концепция, согласно которой митохондрии естественным образом циркулируют в крови, и это характерно как для человека, так и для животных. Считается, что из-за своего небольшого размера (50–400 нм) циркулирующие митохондрии могут легко проходить через тканевые барьеры. Феномен межклеточного переноса митохондрий, который является двунаправленным, наблюдался *in vitro* и *in vivo*, как в физиологических, так и в патофизиологических условиях, а также среди различных клеток, включая клетки злокачественных опухолей. Предполагается, что циркулирующие бесклеточные интактные митохондрии играют активную биологическую и физиологическую роль, поскольку митохондрии уже известны как системные посредники в межклеточной коммуникации, передающие наследственные и ненаследственные биологические компоненты. Во внеклеточном пространстве были обнаружены компоненты митохондрий клеточного происхождения, включая митохондриальную ДНК (мтДНК). В плазме крови здоровых людей примерно в 50 000 раз больше копий митохондриального генома, чем ядерного генома, исследователи подтвердили, что бесклеточная ДНК митохондрий (McfDNA) достаточно стабильна для обнаружения и количественного определения, подразумевая наличие стабильных структур, защищающих эти молекулы ДНК. Циркулирующий митохондриальный геном, который высвобождается в виде бесклеточной мтДНК, признан новым биомаркером митохондриального стресса и передачи сигналов. McfDNA стала привлекательным циркулирующим биомаркером из-за ее потенциального использования в диагностических программах при различных заболеваниях: диабет, острый инфаркт миокарда, рак. Несомненно, обнаружение циркулирующих митохондрий и их ДНК в биологических жидкостях организма открывает новое перспективное научное направление в биологии и медицине.

В обзоре проведен анализ современных научных данных, посвященных доказательству существования внеклеточных митохондрий, их функций вне клетки и диагностической ценности.

Ключевые слова:

митохондрии, митохондриальная ДНК, внеклеточные митохондрии, злокачественные новообразования

Для цитирования: Кит О. И., Франциянц Е. М., Шихлярова А. И., Нескубина И. В., Ильченко С. А. Внеклеточные митохондрии – перспективные диагностические агенты. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(1): 40–53. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-1-4>
EDN: VOUACN

Для корреспонденции: Нескубина Ирина Валерьевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63

E-mail: neskubina.irina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, ResearcherID: AAG-8731-2019

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 12.01.2024; одобрена после рецензирования 06.02.2024; принята к публикации 21.02.2024.

© Кит О. И., Франциянц Е. М., Шихлярова А. И., Нескубина И. В., Ильченко С. А., 2024

EXTRACELLULAR MITOCHONDRIA AS PROMISING DIAGNOSTIC AGENTS

O. I. Kit, E. M. Frantsiyants, A. I. Shikhlyarova, I. V. Neskubina✉, S. A. Ilchenko

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ neskubina.irina@mail.ru

Abstract

Nowadays, there is a new concept that says that mitochondria naturally circulate in the blood and this is characteristic of both human and animal bodies. It is believed that circulating mitochondria can easily pass through tissue barriers due to their small size (50–400 nm). The phenomenon of mitochondrial intercellular transfer, which is bidirectional, has been observed *in vitro* and *in vivo*, under both physiological and pathophysiological conditions, and among a variety of cells, including malignant tumor cells. Circulating cell-free intact mitochondria are thought to play an active biological and physiological role, as mitochondria are already known to be systemic mediators of intercellular communication, transmitting hereditary and non-hereditary biological components, including MtDNA. Mitochondrial components of cellular origin, including mitochondrial DNA, were detected in the extracellular space. There are about 50,000 times more copies of the mitochondrial genome than the nuclear genome in the blood plasma of healthy people. The researchers confirmed that mitochondrial cell-free DNA (McfDNA) is stable enough for detection and quantification, implying that there are stable structures protecting these DNA molecules. The circulating mitochondrial genome, which is released as a cell-free mitochondrial DNA, is recognized as a new biomarker of mitochondrial stress and signal transduction. McfDNA has become an attractive circulating biomarker because of its potential use in diagnostic programs for various diseases, e.g., diabetes, acute myocardial infarction, and cancer. There is no doubt that detection of circulating mitochondria and their DNA in body fluids opens up a new promising scientific direction in biology and medicine. The article analyzes modern scientific data devoted to proving the existence of extracellular mitochondria, their functions outside the cell and diagnostic value.

Keywords:

mitochondria, mitochondrial DNA, extracellular mitochondria, malignant neoplasms

For citation: Kit O. I., Frantsiyants E. M., Shikhlyarova A. I., Neskubina I. V., Ilchenko S. A. Extracellular mitochondria as promising diagnostic agents. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(1): 40-53. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-1-4> EDN: VOUACN

For correspondence: Irina V. Neskubina – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation
E-mail: neskubina.irina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, ResearcherID: AAG-8731-2019

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 12.01.2024; approved after reviewing 06.02.2024; accepted for publication 21.02.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Существование митохондрий в многоклеточных организмах происходит от древнего симбиоза между примитивными эукариотическими клетками и свободноживущими аэробными прокариотами. Митохондрии являются важнейшими органеллами для центральных клеточных функций, а также основной органеллой клетки, поглощающей питательные вещества и производящей энергию; они также принимают участие в передаче кальция, продукции активных форм кислорода (АФК), гибели клеток и различных клеточных сигнальных событиях. Митохондрии сохранили многие из своих наследственных бактериальных особенностей, включая длину, протеом, двойную мембрану и кольцевой геном [1].

Обнаружение не только внеклеточной митохондриальной ДНК (мтДНК), но и структурно неповрежденных бесклеточных митохондрий в кровотоке у людей и животных открыло новые перспективы в области диагностической, а также в прогностической, профилактической и персонализированной медицины [2]. Согласно имеющимся данным на один миллилитр плазмы приходится от 200 000 до 3,7 млн бесклеточных неповрежденных митохондрий. Авторы полагают, что циркулирующие бесклеточные митохондрии играют решающую биологическую и физиологическую роль, поскольку митохондрии известны как системные посредники в межклеточной коммуникации путем передачи наследственных и ненаследственных компонентов. Потенциал этого источника биологической информации привлекает внимание исследователей и врачей во многих областях медицины, особенно в области изучения рака, а также диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, трансплантации органов и др. [2].

Недавно стало известно о таком явлении, как горизонтальный перенос митохондрий между соседними клетками посредством образования туннельных нанотрубок (ТНТ), слияния клеток, GJC-соединений (каналы щелевых соединений) и микровезикул [3]. Феномен межклеточного переноса митохондрий, который является двунаправленным, наблюдался *in vitro* и *in vivo* как в физиологических, так и в патофизиологических условиях, а также среди различных клеток, включая клетки злокачественных опухолей [4–7]. В патологических условиях свободные или ассоциированные с микровезикулами митохондрии могут высвобождаться активированными моноцитами, клетками органов с патологией и мезенхимальными стволовыми клетками, подвергшимися окислительному стрессу [8]. В дополнение к внутриклеточной передаче сигналов митохондрии также передают «информацию» за пределы клеточной

мембраны – системно путем производства и высвобождения различных небольших молекул, таких как митохондриальные эндогенные молекулярные паттерны, иммунологически активные белки, включая CD270 и лиганд программируемой гибели клеток 1 (PD-L1) [8, 9].

Рядом ученых было высказано предположение, что межклеточный перенос митохондрий и их продуктов также может происходить через каналы щелевых соединений [3]. Кроме того, в поврежденной клетке поступающие извне митохондрии могут поставлять генетическую информацию существующим митохондриям или занимать их место в выполнении процессов, связанных с энергией и восстановлением [10, 11].

Существование свободных и экзосомальных метаболически компетентных митохондрий, митохондриальных белков и фрагментов протеолипидов было обнаружено в спинномозговой жидкости человека и мыши после травм, ишемического инсульта или кровоизлиянии [11]. Важно отметить, что Joshi A. U. и соавт. (2019) продемонстрировали стимулированное высвобождение функциональных, дисфункциональных и фрагментированных митохондрий во внеклеточную нейрональную среду, вызванное чрезмерным количеством dynamin-родственного белка 1 (Dnp1), тем самым подчеркивая биологическую важность их специфического соотношения при патологических состояниях [12]. Эти наблюдаемые явления подтверждают гипотезу о том, что митохондрии могут «выживать» и функционировать независимо от их «клеточного хозяина» [13, 14].

Ранее было показано, что интактная и фрагментированная мтДНК и химические компоненты митохондрий способны стимулировать врожденные иммунные реакции посредством избирательной активации клеточной сигнализации, в результате инициируется запуск cGAS-STING–TBK1-зависимого противовирусного ответа [15]. Интересно, что высвобождение из клетки мтДНК и связанных с ней продуктов (PARP9) повреждения вызывает положительный избирательный сигнальный ответ, который способствует репарации мтДНК в пораженных клетках, тем самым предполагается, что мтДНК является ключевым «защитником» от генотоксического стресса [16, 17]. Это помогает клетке устранять химические стрессоры, которые могут повредить ДНК или внутренние структуры клетки. В этом смысле митохондрии действуют как «часовые» во внутриклеточной среде иммунных клеток, обеспечивая сигнал раннего предупреждения для обнаружения внутриклеточных нарушений, которые влияют на снабжение клетки энергией. Более того, если этот сигнал «бедствия» имеет достаточную силу, то ответная иммунная реакция клеток увеличи-

вается до такой степени, что распространяется и на соседние клетки. Сигнал «бедствия» в упомянутой защитной петле обратной связи, вероятно, инициируется производимыми митохондриями АФК, такими как перекись водорода [17–19].

Цель исследования: анализ современных источников литературы, посвященных изучению внеклеточных митохондрий, включая мтДНК, и использование их в качестве возможных диагностических маркеров различного состояния организма.

Митохондриальные структуры в биологических жидкостях организма, что известно?

Al Amir Dache Z. и соавт. (2020) продемонстрировали препарат крови с покоящимися тромбоцитами, содержащими целые функциональные митохондрии в нормальном физиологическом состоянии. Авторы сообщили о факте существования в крови неповрежденной бесклеточной полноразмерной мтДНК в виде плотных и биологически стабильных структур диаметром более 0,22 мкм и что эти структуры имеют специфические митохондриальные белки, двойные мембраны и морфологию, напоминающую митохондриальную. Далее авторы указали, что эти структурно неповрежденные бесклеточные митохондрии в кровотоке являются респираторно-компетентными, на один миллилитр плазмы содержится от 200 000 до $3,7 \times 10^6$ бесклеточных интактных митохондрий, исходя из количества копий мтДНК [1]. В то же время в других исследованиях сообщалось о свойствах внеклеточных митохондрий или митохондрией, инкапсулированных в микровезикулы, способных в определенных условиях приводить к активации тромбоцитов. Примечательно, что присутствие неповрежденных бесклеточных митохондрий было отмечено в нормальном физиологическом состоянии [20, 21]. Авторы полагают, что это может быть объяснено высоким разведением митохондрий в плазме и среде для культивирования клеток. Неповрежденные митохондриальные геномы также наблюдались во фракции бесклеточной ДНК как здоровых людей, так и пациентов с митохондриальным заболеванием (группа генетических нарушений обмена веществ, которые вызваны мутациями ядерной ДНК (ядНК) или мтДНК, к ним относятся: митохондриальная энцефалопатия с лактатацидозом, наследственная оптическая нейропатия Лебера, наследственный диабет и глухота по материнской линии и т.д.). Предполагалось, что циклическая природа мтДНК задерживает ее деградацию циркулирующими нуклеазами, поэтому наличие неповрежденных митохондрий не подразумевалось, и структурные характеристики, связанные с мтДНК, не исследовались [22].

Все бесклеточные митохондрии в надосадочной жидкости плазмы человека или среды для культи-

вирования клеток, наблюдаемые с помощью электронной микроскопии, не были окружены двух- или многослойной фосфолипидной мембраной. Исследования показали, что мтДНК может быть инкапсулирована во внеклеточные пузырьки, такие как экзосомы и микровезикулы, которые могут действовать как эффективные посредники во многих биологических системах [21]. Можно предположить, что ранее описанный биологический эффект бесклеточных микрочастиц, обогащенных мтДНК, также может быть осуществлен и бесклеточными интактными митохондриями, поскольку об их присутствии в крови не было известно до исследования Puhm F. и соавт. (2019) [23].

Считается, что циркулирующие бесклеточные интактные митохондрии играют активную биологическую и физиологическую роль, поскольку митохондрии уже известны как системные посредники в межклеточной коммуникации, передающие наследственные и ненаследственные компоненты. Предположительно, митохондрии могут разрушаться в плазме, и их содержимое выделяется в кровоток. При этом было показано, что данные органеллы содержат множество молекулярных структур, связанных с повреждением (DAMPs), включая ДНК, липиды и метаболиты, которые способны активировать иммунные клетки и индуцировать воспалительный ответ [24, 25].

Циркулирующий митохондриальный геном, который высвобождается в виде бесклеточной митохондриальной ДНК (cf-mtDNA), признан новым биомаркером митохондриального стресса и передачи сигналов [26, 27]. В крови измерение cf-mtDNA (существует всего единственный набор по определению cf-mtDNA) показало, что повышенные уровни cf-mtDNA связаны с инфекционным процессом [28], аутоиммунными заболеваниями [29], раком [30]. В отсутствие динамических данных о временном диапазоне установленного явления эти результаты позволили предположить, что cf-mtDNA является относительно стабильным маркером заболевания. Но последующие исследования показали, что cf-mtDNA крови быстро индуцируется в течение 5–30 мин. после психологического стресса [31] и что физиологические уровни cf-mtDNA у человека могут меняться в несколько раз от недели к неделе или от месяца к месяцу [26]. В связи с такой динамикой cf-mtDNA ставится под сомнение представление о том, что cf-mtDNA является биомаркером стабильного состояния, и предлагается изучение динамики cf-mtDNA в различные моменты времени. Более того, cf-mtDNA была обнаружена не только в крови, но и в других биожидкостях, включая мочу [32] и спинномозговую жидкость [33], что указывает на факт повсеместного присутствия cf-mtDNA во множестве биожидкостей.

Все больше обсуждается роль cf-mtDNA в качестве диагностического критерия нормы и патологии. Вариабельность cf-mtDNA в крови у каждого человека, а также ее существование в различных биологических жидкостях привели Trumpff S. и соавт. (2022) к гипотезе о том, что cf-mtDNA может обладать некоторыми общими динамическими свойствами с другими нейроэндокринными факторами, такими как кортизол, в связи с чем возникла необходимость ее обнаружения в слюне [26]. Проведя исследование, авторы сообщили о существовании и динамическом поведении внеклеточной cf-mtDNA в слюне человека. Результаты показали, что количество cf-mtDNA в слюне варьирует в зависимости от времени суток. Оценка высокочастотных ежедневных повторных измерений в течение нескольких недель продемонстрировала высокие ежедневные вариации в слюне cf-mtDNA, а также относительно большие стабильные межиндивидуальные различия, что соотносилось с динамикой cf-mtDNA в крови. Эти данные открывают возможность для использования внеклеточной мтДНК слюны в качестве масштабируемой, минимально инвазивной меры, для фиксации как межиндивидуальных различий, так и динамических внутрииндивидуальных вариаций в некоторых аспектах митохондриальной биологии и передачи сигналов для оценки состояния здоровья.

Диагностическая перспектива использования мтДНК

Митохондрии содержат свой собственный геном, из которого синтезируются небольшие пептиды, кодируемые мтДНК, и высвобождаются в системный кровоток в ответ на сигналы, направленные на метаболическую регуляцию [33, 34]. Следовательно, сигнальные молекулы митохондриального происхождения, или митокины, вероятно, играют важную роль в физиологии человека и его адаптации [35].

На сегодняшний день существует новая концепция, согласно которой митохондрии естественным образом циркулируют в крови, и это характерно как для человека, так и для многих других животных. Считается, что из-за своего небольшого размера (50–400 нм) циркулирующие митохондрии могут легко проходить через тканевые барьеры (например, гематоэнцефалический барьер) посредством хемотаксиса, способствуя регенерации состарившихся или поврежденных тканей путем перепрограммирования клеток [8]. Во внеклеточном пространстве были обнаружены компоненты митохондрий клеточного происхождения, включая мтДНК [36]. Фрагменты ДНК также были обнаружены в физиологических циркулирующих жидкостях здоровых людей и пациентов с различными заболеваниями. В последнее время бесклеточная мтДНК стала при-

влекательным циркулирующим биомаркером из-за ее потенциального использования в диагностических программах при различных заболеваниях: диабет, острый инфаркт миокарда, рак [37–40] и при физиопатологических состояниях, например, при травме [41]. Несмотря на многообещающее будущее мтДНК в клинических диагностических программах, знаний о ее происхождении, составе и функции по-прежнему не хватает. Кроме того, структура мтДНК в настоящее время не до конца изучена, тогда как напротив структура циркулирующей ДНК ядерного происхождения охарактеризована [29], а моно- и динуклеосомы и, в меньшей степени, факторы транскрипции обнаруживаются в виде структур, ассоциированных со стабилизированной бесклеточной ДНК (cfDNA) в кровотоке [42, 43]. Существуют различия в конфигурации ядерной и митохондриальной циркулирующей ДНК. мтДНК представляет собой небольшой кольцевой геном без защитных гистонов и, следовательно, более чувствительна к деградации в системе кровообращения. Однако, недавно обнаружив, что в плазме крови здоровых людей примерно в 50 000 раз больше копий митохондриального генома, чем ядерного генома, исследователи подтвердили, что мтДНК достаточно стабильна для обнаружения и количественного ее определения, подразумевая наличие стабильных структур, защищающих эти молекулы ДНК [29].

Митохондрии и мтДНК в крови, перспективы диагностики и лечения

До настоящего времени маркеры нуклеиновых кислот в крови имели ограниченное применение в клинических условиях, хотя они могут быть информативны для раннего выявления, мониторинга и лечения в силу их специфичности к заболеванию и минимальной инвазивности, связанной со взятием венозной крови [44–46]. В последние годы жидкостная биопсия (также известная как жидкостное профилирование), которая относится к анализу различных биомаркеров, присутствующих в жидкостях организма человека, собранных с помощью минимально инвазивных процедур, стала перспективным диагностическим, прогностическим и тераностическим тестом, сочетающим в себе диагностику, таргетную терапию и мониторинг эффективности лечения [46]. Наиболее часто характеризующие жидкие биопсийные маркеры в области онкологии включают общую бесклеточную ДНК (cfDNA), циркулирующую опухолевую ДНК (ctDNA), микроРНК, циркулирующие опухолевые клетки (CTCs) и нуклеиновые кислоты, связанные с везикулами [44, 45, 47–50]. На сегодняшний день характеристика бесклеточной яДНК (cf-nDNA) привлекла наибольшее внимание и привела к разработке нескольких одобренных управлением по

контролю за продуктами и лекарствами USA (FDA) анализов, которые в настоящее время используются в обычной клинической практике [51]. Хотя в настоящее время не существует одобренных FDA анализов, основанных на обнаружении мтДНК, растущий объем фактических данных указывает на потенциальную клиническую полезность мтДНК [52]. В жидкостях организма мтДНК может быть выделена из циркулирующих клеток. Она способна существовать в связанной форме с фрагментами мембраны, в виде свободно плавающих фрагментов, присутствовать в митохондриях или инкапсулированной в микровезикулы [1, 21].

В то время как основная часть нашей генетической информации локализована в ядре, митохондрии содержат свой собственный геном в пределах своего матрикса [53]. мтДНК представляет собой двухцепочечную кольцевую молекулу, состоящую из 16 569 пар оснований, кодирующую 37 генов, которые отвечают за белки дыхательной цепи, тРНК и рРНК [54]. Каждая митохондрия содержит от 2 до 10 копий собственной мтДНК, в то время как количество митохондрий на клетку различается в зависимости от типа ткани, обычно отражая особые энергетические потребности ткани. Это означает, что в клетке присутствует гораздо больше копий специфической мтДНК по сравнению с копиями яДНК. Следовательно, при попадании в кровь изменения в мтДНК могут быть легче обнаружены [53].

Не только количество копий, но и фрагментация cf-mtDNA также может представлять потенциальный биомаркер. Поскольку ДНК внутри митохондрий защищена от расщепления нуклеазой, она остается относительно неповрежденной при выходе из клетки. Следовательно, короткие фрагменты cf-mtDNA с большей вероятностью высвобождаются опухолевыми клетками, поскольку они в основном подвергаются некрозу, в то время как апоптоз чаще встречается в нормальных клетках. Эта гипотеза подтверждается исследованием An Q. и соавт. (2019), которые показали, что размер фрагментов cf-mtDNA в крови имеет обратную корреляцию с опухолевой нагрузкой у онкологических пациентов [55]. Помимо фрагментов мтДНК, сообщалось о существовании полноразмерной мтДНК в очищенной от клеток плазме крови человека. Интересно отметить, что микровезикулы могут содержать полный митохондриальный геном, который может быть перенесен в клетки с метаболическими дисфункциями, восстанавливая их метаболическую активность. С другой стороны, было показано, что такой горизонтальный перенос мтДНК микровезикулами, вероятно, активирует дремлющие опухолевые клетки, что индуцирует устойчивость к химиотерапевтическим агентам. Так-

же было продемонстрировано, что как нормальные клетки, так и культивируемые опухолевые клетки способны секретировать свои неповрежденные, компетентные митохондрии [55]. В нескольких исследованиях была показана взаимосвязь между изменением числа копий cf-mtDNA и возникновением различных заболеваний человека, включая рак [56].

Было показано, что содержание и изменения мтДНК связаны с широким спектром заболеваний, включая развитие и прогрессирование рака, сердечно-сосудистые заболевания, которые связаны с ишемическими или гипоксическими состояниями [53, 57, 58]. Как упоминалось выше, митохондрии жизненно важны для производства клеточной энергии. Опухолевая ткань имеет измененное поглощение энергии, что приводит к предположению, что любые патогенные мутации в мтДНК или вариации числа копий и дальнейшие изменения в производстве энергии могут выступать в качестве потенциального биомаркера для нескольких типов рака. Это является следствием изменений в клеточном метаболизме, ингибирования дыхательной цепи и потенциального увеличения АФК, которые могут инициировать рост опухоли, химиорезистентность и поддерживать пластичность злокачественных клеток [43, 59]. Сообщалось, что количество копий мтДНК различается в клетках злокачественных и нормальных тканей. Было продемонстрировано, что количество копий мтДНК (mtDNA_{cn}) в ткани из резектабельного рака поджелудочной железы ниже по сравнению с прилегающей нормальной тканью поджелудочной железы, mtDNA_{cn} и более высокий риск прогрессирования заболевания показали обратную корреляцию [60]. Одной из причин возникновения рака поджелудочной железы является накопление гетерогенных, генетических и эпигенетических изменений, но есть также доказательства того, что мутации в мтДНК могут быть связаны со злокачественной трансформацией [61]. Однако из-за ограниченного числа исследований результаты показывают различные связи между количеством копий мтДНК и канцерогенезом, а также отсутствие конкретных доказательств того, что снижение mtDNA_{cn} оказывает влияние на общую выживаемость при резектабельном раке поджелудочной железы [61].

Randeu H. и соавт. (2022) указали на то, что цельная кровь содержит значительно более высокие уровни мтДНК, чем плазма, в то время как соотношения мтДНК / яДНК в плазме, как правило, выше, чем в цельной крови, что может быть связано с меньшим количеством яДНК в плазме или недооценкой уровней яДНК из-за неэффективного извлечения яДНК наборами, предназначенными для извлечения

мтДНК, а также на то, что в крови пациентов с раком поджелудочной железы содержится больше внеклеточной мтДНК, чем у здоровых людей [62].

Была проверена возможность использования анализа бесклеточной ДНК (cfDNA) в образцах плазмы для диагностики опухолей щитовидной железы. Bernal-Tirapo J. и соавт. (2023) исследовали метаболические перестройки при раке щитовидной железы и их корреляцию с биомаркерами как системной, так и связанной с опухолью метаболической дисфункции в образцах крови. В процессе поиска метаболических критериев, характеризующих рак щитовидной железы, ученым удалось идентифицировать биомаркеры, имеющие диагностическую ценность. Авторы обнаружили, что у пациентов со злокачественными опухолями щитовидной железы наблюдается измененная сигнатура окислительного стресса митохондрий, обнаруживаемая в ткани и в мононуклеарных клетках периферической крови (PBMC), что влияет на присутствие фрагментов мтДНК, наблюдаемых в образцах плазмы крови. Эти характеристики могут быть использованы для отличия доброкачественной гиперплазии щитовидной железы от карциномы с помощью минимально инвазивных процедур [63].

Stefano G. B. и соавт. (2023) предполагают, что внеклеточные митохондрии могут представлять собой «здоровое депо» готовых к интеграции симбионтов, которые способны проникать в дисфункциональные клетки и заменять поврежденные митохондрии. Если данный факт подтвердится, то это будет иметь серьезные последствия для переосмысления нашего понимания основ клеточной биологии, а также ряда заболеваний, таких как диабет, нейродегенеративные заболевания, психические проблемы, эпилепсия и рак, которые, как было установлено ранее, связаны с митохондриальной дисфункцией [64].

В недавних обширных обзорах были представлены обнадеживающие данные, связанные с множеством лекарственных химических веществ-кандидатов для лечения большинства видов злокачественных опухолей [65] и целого ряда метаболических нарушений [66] путем прямого воздействия на митохондрии. Например, Singh A. и соавт (2021) сосредоточились на митохондриальных ингибиторах и нарушенных биоэнергетических процессах в раковых стволовых клет-

ках для ингибирования прогрессирования широкого спектра злокачественных заболеваний человека [65].

Саму митохондрию можно рассматривать как высокоспециализированную «наночастицу», достигающую верхнего предела в 1000-2000 нанометров в диаметре. Они могут содержать сотни молекул кольцевой мтДНК, мРНК, кодирующих соответствующие митохондриальные белки, и уникальные тРНК [67]. Естественно, новые восстановительные технологии, включающие трансплантацию митохондрий, должны быть тесно связаны со строгим поддержанием целостности важнейших биохимических и молекулярных компонентов этой уникальной «наночастицы». Вместе с тем была предпринята попытка при традиционном фармакологическом подходе использовать противоопухолевые средства, в составе которых имеются наночастицы, для специфического воздействия на митохондрии злокачественных клеток. В результате отмечали активную гибель злокачественных клеток в опухоли с одновременным снижением повреждения окружающих здоровых тканей [67]. В совокупности определение циркулирующих митохондрий в биологических жидкостях организма для диагностических исследований, а также нацеливание на митохондрии является многообещающим перспективным научным направлением, которое требует дальнейшего детального изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря современным методическим приемам и многоцентровым исследованиям все больше раскрывается уникальность митохондрий. Обнаружение циркулирующих митохондрий и их ДНК в биологических жидкостях организма открывает новое перспективное научное направление в биологии и медицине. Бесспорно, предстоит еще приложить много усилий для большего понимания уникальности митохондрий, но тем они и привлекательны для исследователей. Тем не менее, современные представления о роли митохондрий в физиологических и патологических процессах в организме прошли огромную трансформацию за последние десятилетия и открыли большие перспективы как для диагностики, так и лечения многих заболеваний.

Список источников

1. Al Amir Dache Z, Otandault A, Tanos R, Pastor B, Meddeb R, Sanchez C, et al. Blood contains circulating cell-free respiratory competent mitochondria. *FASEB J.* 2020 Mar;34(3):3616–3630. <https://doi.org/10.1096/fj.201901917r>
2. Liu Z, Sun Y, Qi Z, Cao L, Ding S. Mitochondrial transfer/transplantation: an emerging therapeutic approach for multiple diseases. *Cell Biosci.* 2022 May 19;12(1):66. <https://doi.org/10.1186/s13578-022-00805-7>
3. Shanmughapriya S, Langford D, Natarajaseenivasan K. Inter and Intracellular mitochondrial trafficking in health and disease. *Ageing Res Rev.* 2020 Sep;62:101128. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101128>

4. Zampieri LX, Silva-Almeida C, Rondeau JD, Sonveaux P. Mitochondrial transfer in cancer: a comprehensive review. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 23;22(6):3245. <https://doi.org/10.3390/ijms22063245>
5. Liu D, Gao Y, Liu J, Huang Y, Yin J, Feng Y, et al. Intercellular mitochondrial transfer as a means of tissue revitalization. *Signal Transduct Target Ther*. 2021 Feb 16;6(1):65. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00440-z>
6. Кит О. И., Франциянц Е. М., Шихлярова А. И., Нескубина И. В. Механизмы естественного переноса митохондрий в норме и при онкопатологии. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2023;3:14–29. <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2023-3-14-29>
7. Pollara J, Edwards RW, Lin L, Bendersky VA, Brennan TV. Circulating mitochondria in deceased organ donors are associated with immune activation and early allograft dysfunction. *JCI Insight*. 2018 Aug 9;3(15):e121622. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.121622>
8. Song X, Hu W, Yu H, Wang H, Zhao Y, Korngold R, Zhao Y. Existence of Circulating Mitochondria in Human and Animal Peripheral Blood. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 19;21(6):2122. <https://doi.org/10.3390/ijms21062122>
9. Stefano GB, Kream RM. Mitochondrial DNA heteroplasmy as an informational reservoir dynamically linked to metabolic and immunological processes associated with COVID-19 Neurological Disorders. *Cell Mol Neurobiol*. 2022 Jan;42(1):99–107. <https://doi.org/10.1007/s10571-021-01117-z>
10. Stefano GB, Kream RM. Viruses broaden the definition of life by genomic incorporation of artificial intelligence and machine learning processes. *Curr Neuropharmacol*. 2022;20(10):1888–1893. <https://doi.org/10.2174/1570159x20666220420121746>
11. Chou SH, Lan J, Esposito E, Ning M, Balaj L, Ji X, et al. Extracellular mitochondria in cerebrospinal fluid and neurological recovery after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2017 Aug;48(8):2231–2237. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.117.017758>
12. Joshi AU, Minhas PS, Liddel SA, Haileselassie B, Andreasson KI, Dorn GW 2nd, Mochly-Rosen D. Fragmented mitochondria released from microglia trigger A1 astrocytic response and propagate inflammatory neurodegeneration. *Nat Neurosci*. 2019 Oct;22(10):1635–1648. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0486-0>. Erratum in: *Nat Neurosci*. 2021 Feb;24(2):289
13. Angajala A, Lim S, Phillips JB, Kim JH, Yates C, You Z, Tan M. Diverse roles of mitochondria in immune responses: novel insights into immuno-metabolism. *Front Immunol*. 2018 Jul 12;9:1605. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01605>
14. Lynch MA. Can the emerging field of immunometabolism provide insights into neuroinflammation? *Prog Neurobiol*. 2020 Jan;184:101719. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2019.101719>
15. Wu Z, Oeck S, West AP, Mangalhara KC, Sainz AG, Newman LE, et al. Mitochondrial DNA stress signalling protects the nuclear genome. *Nat Metab*. 2019 Dec;1(12):1209–1218. <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0150-8>
16. Dutta S, Das N, Mukherjee P. Picking up a fight: fine tuning mitochondrial innate immune defenses against RNA Viruses. *Front Microbiol*. 2020 Aug 31;11:1990. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01990>
17. Tiku V, Tan MW, Dikic I. Mitochondrial Functions in Infection and Immunity. *Trends Cell Biol*. 2020 Apr;30(4):263–275. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2020.01.006> Erratum in: *Trends Cell Biol*. 2020 Sep;30(9):748
18. Brokatzky D, Häcker G. Mitochondria: intracellular sentinels of infections. *Med Microbiol Immunol*. 2022 Aug;211(4):161–172. <https://doi.org/10.1007/s00430-022-00742-9>
19. Boudreau LH, Duchez AC, Cloutier N, Soulet D, Martin N, Bollinger J, et al. Platelets release mitochondria serving as substrate for bactericidal group IIA-secreted phospholipase A2 to promote inflammation. *Blood*. 2014 Oct 2;124(14):2173–2183. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-573543>
20. Sansone P, Savini C, Kurelac I, Chang Q, Amato LB, Strillacci A, et al. Packaging and transfer of mitochondrial DNA via exosomes regulate escape from dormancy in hormonal therapy-resistant breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Oct 24;114(43):E9066–E9075. <https://doi.org/10.1073/pnas.1704862114>
21. Newell C, Hume S, Greenway SC, Podemski L, Shearer J, Khan A. Plasma-derived cell-free mitochondrial DNA: A novel non-invasive methodology to identify mitochondrial DNA haplogroups in humans. *Mol Genet Metab*. 2018 Dec;125(4):332–337. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.10.002>
22. Grazioli S, Pugin J. Mitochondrial damage-associated molecular patterns: from inflammatory signaling to human diseases. *Front Immunol*. 2018 May 4;9:832. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00832>
23. Puhm F, Afonyushkin T, Resch U, Obermayer G, Rohde M, Penz T, et al. Mitochondria are a subset of extracellular vesicles released by activated monocytes and induce type I IFN and TNF responses in endothelial cells. *Circ Res*. 2019 Jun 21;125(1):43–52. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.314601> Epub 2019 May 8. Erratum in: *Circ Res*. 2019 Oct 25;125(10):e93
24. Rodríguez-Nuevo A, Zorzano A. The sensing of mitochondrial DAMPs by non-immune cells. *Cell Stress*. 2019 May 23;3(6):195–207. <https://doi.org/10.15698/cst2019.06.190>
25. Bronkhorst AJ, Ungerer V, Diehl F, Anker P, Dor Y, Fleischhacker M, et al. Towards systematic nomenclature for cell-free DNA. *Hum Genet*. 2021 Apr;140(4):565–578. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02227-2>
26. Trumpff C, Rausser S, Haahr R, Karan KR, Gouspillou G, Puterman E, Kirschbaum C, Picard M. Dynamic behavior of cell-free mitochondrial DNA in human saliva. *Psychoneuroendocrinology*. 2022 Sep;143:105852. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2022.105852>

27. Tumburu L, Ghosh-Choudhary S, Seifuddin FT, Barbu EA, Yang S, Ahmad MM, et al. Circulating mitochondrial DNA is a proinflammatory DAMP in sickle cell disease. *Blood*. 2021 Jun 3;137(22):3116–3126. <https://doi.org/10.1182/blood.2020009063> Erratum in: *Blood*. 2022 Sep 15;140(11):1327.
28. Duvvuri B, Lood C. Cell-free DNA as a biomarker in autoimmune rheumatic diseases. *Front Immunol*. 2019 Mar 19;10:502. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00502>
29. Meddeb R, Dache ZAA, Thezenas S, Otandault A, Tanos R, Pastor B, et al. Quantifying circulating cell-free DNA in humans. *Sci Rep*. 2019 Mar 26;9(1):5220. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41593-4>
30. Trumpff C, Marsland AL, Basualto-Alarcón C, Martin JL, Carroll JE, Sturm G, et al. Acute psychological stress increases serum circulating cell-free mitochondrial DNA. *Psychoneuroendocrinology*. 2019 Aug;106:268–276. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.03.026>
31. Kim K, Moon H, Lee YH, Seo JW, Kim YG, Moon JY, et al. Clinical relevance of cell-free mitochondrial DNA during the early postoperative period in kidney transplant recipients. *Sci Rep*. 2019 Dec 9;9(1):18607. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54694-x>
32. Varhaug KN, Vedeler CA, Myhr KM, Aarseth JH, Tzoulis C, Bindoff LA. Increased levels of cell-free mitochondrial DNA in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *Mitochondrion*. 2017 May;34:32–35. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2016.12.003>
33. Yen K, Mehta HH, Kim SJ, Lue Y, Hoang J, Guerrero N, et al. The mitochondrial derived peptide humanin is a regulator of lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY)*. 2020 Jun 23;12(12):11185–11199. <https://doi.org/10.18632/aging.103534>
34. Reynolds JC, Bwiza CP, Lee C. Mitonuclear genomics and aging. *Hum Genet*. 2020 Mar;139(3):381–399. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02119-5>
35. Reynolds JC, Lai RW, Woodhead JST, Joly JH, Mitchell CJ, Cameron-Smith D, et al. MOTS-c is an exercise-induced mitochondrial-encoded regulator of age-dependent physical decline and muscle homeostasis. *Nat Commun*. 2021 Jan 20;12(1):470. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20790-0>
36. Thierry A.R., El Messaoudi S., Gahan P.B., Anker P., Stroun M. Origins, structures, and functions of circulating DNA in oncology. *Cancer Metastasis Rev*. 2016 Sep;35(3):347–376. <https://doi.org/10.1007/s10555-016-9629-x>
37. Malik AN, Parsade CK, Ajaz S, Crosby-Nwaobi R, Gnudi L, Czajka A, Sivaprasad S. Altered circulating mitochondrial DNA and increased inflammation in patients with diabetic retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 Dec;110(3):257–265. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.10.006>
38. Sudakov NP, Popkova TP, Katyshev AI, Goldberg OA, Nikiforov SB, Pushkarev BG, et al. Level of blood cell-free circulating mitochondrial DNA as a novel biomarker of acute myocardial ischemia. *Biochemistry (Mosc)*. 2015 Oct;80(10):1387–1392. <https://doi.org/10.1134/s000629791510020x>
39. Zhang Q, Itagaki K, Hauser CJ. Mitochondrial DNA is released by shock and activates neutrophils via p38 map kinase. *Shock*. 2010;34(1):55–59. <https://doi.org/10.1097/shk.0b013e3181cd8c08>
40. Otandault A, Anker P, Al Amir Dache Z, Guillaumon V, Meddeb R, Pastor B, et al. Recent advances in circulating nucleic acids in oncology. *Ann Oncol*. 2019 Mar 1;30(3):374–384. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz031>
41. Sanchez C, Snyder MW, Tanos R, Shendure J, Thierry AR. New insights into structural features and optimal detection of circulating tumor DNA determined by single-strand DNA analysis. *NPJ Genom Med*. 2018 Nov 23;3:31. <https://doi.org/10.1038/s41525-018-0069-0>
42. Heitzer E, Haque IS, Roberts CES, Speicher MR. Current and future perspectives of liquid biopsies in genomics-driven oncology. *Nat Rev Genet*. 2019 Feb;20(2):71–88. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0071-5>
43. Zhu Y, Zhang H, Chen N, Hao J, Jin H, Ma X. Diagnostic value of various liquid biopsy methods for pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jan;99(3):e18581. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000018581>
44. Bronkhorst AJ, Ungerer V, Holdenrieder S. The emerging role of cell-free DNA as a molecular marker for cancer management. *Biomol Detect Quantif*. 2019 Mar 18;17:100087. <https://doi.org/10.1016/j.bdq.2019.100087>
45. Bronkhorst AJ, Ungerer V, Oberhofer A, Holdenrieder S. The rising tide of cell-free DNA profiling: From snapshot to temporal genome analysis. *Laboratoriums Medizin*. 2022. <https://doi.org/10.1515/labmed-2022-0030>
46. Keup C, Suryaprakash V, Hauch S, Storbeck M, Hahn P, Sprenger-Haussels M, et al. Integrative statistical analyses of multiple liquid biopsy analytes in metastatic breast cancer. *Genome Med*. 2021 May 17;13(1):85. <https://doi.org/10.1186/s13073-021-00902-1>
47. Keup C, Kimmig R, Kasimir-Bauer S. Combinatorial power of cfDNA, CTCs and EVs in oncology. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Mar 31;12(4):870. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12040870>
48. Neuberger EWI, Hillen B, Mayr K, Simon P, Krämer-Albers EM, Brahmer A. Kinetics and topology of DNA associated with circulating extracellular vesicles released during exercise. *Genes (Basel)*. 2021 Apr 2;12(4):522. <https://doi.org/10.3390/genes12040522>
49. Cisneros-Villanueva M, Hidalgo-Pérez L, Rios-Romero M, Cedro-Tanda A, Ruiz-Villavicencio CA, Page K, et al. Cell-free DNA analysis in current cancer clinical trials: a review. *Br J Cancer*. 2022 Feb;126(3):391–400. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01696-0>
50. Keserű JS, Soltész B, Lukács J, Márton É, Szilágyi-Bónizs M, Penyige A, et al. Detection of cell-free, exosomal and whole blood mitochondrial DNA copy number in plasma or whole blood of patients with serous epithelial ovarian cancer. *J Biotechnol*. 2019 Jun 10;298:76–81. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2019.04.015>

51. Castellani CA, Longchamps RJ, Sun J, Guallar E, Arking DE. Thinking outside the nucleus: Mitochondrial DNA copy number in health and disease. *Mitochondrion*. 2020 Jul;53:214–223. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2020.06.004>
52. Lin YH, Lim SN, Chen CY, Chi HC, Yeh CT, Lin WR. Functional role of mitochondrial DNA in cancer progression. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 31;23(3):1659. <https://doi.org/10.3390/ijms23031659>
53. Gammage PA, Frezza C. Mitochondrial DNA: the overlooked oncogenome? *BMC Biol*. 2019 Jul 8;17(1):53. <https://doi.org/10.1186/s12915-019-0668-y>
54. Lam ET, Bracci PM, Holly EA, Chu C, Poon A, Wan E, et al. Mitochondrial DNA sequence variation and risk of pancreatic cancer. *Cancer Res*. 2012 Feb 1;72(3):686–695. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-11-1682>
55. An Q, Hu Y, Li Q, Chen X, Huang J, Pellegrini M, et al. The size of cell-free mitochondrial DNA in blood is inversely correlated with tumor burden in cancer patients. *Precis Clin Med*. 2019 Sep;2(3):131–139. <https://doi.org/10.1093/pcmedi/pbz014>
56. Silagy M, Pes O, Marton E, Boogli G, Soltes B, Keser J, et al. Circulating cell-free nucleic acids: key characteristics and clinical applications. 2020;21(18):6827. <https://doi.org/10.3390/ijms21186827>
57. Yue P, Jing S, Liu L, Ma F, Zhang Y, Wang C, et al. Association between mitochondrial DNA copy number and cardiovascular disease: current evidence based on a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Nov 7;13(11):e0206003. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206003>
58. Dabralovski SA, Khotina VA, Sukhorukov VN, Kalmykov VA, Mikhaleva LM, Orekhov AN. The role of mitochondrial DNA mutations in cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 16;23(2):952. <https://doi.org/10.3390/ijms23020952>
59. Tuchalska-Czuroń J, Lenart J, Augustyniak J, Durlik M. Is mitochondrial DNA copy number a good prognostic marker in resectable pancreatic cancer? *Pancreatol*. 2019 Jan;19(1):73–79. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.11.009>
60. Gentiluomo M, Katzke VA, Kaaks R, Tjønneland A, Severi G, Perduca V, et al. Mitochondrial DNA copy-number variation and pancreatic cancer risk in the prospective EPIC cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020 Mar;29(3):681–686. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-19-0868>
61. Moro L. Mitochondrial DNA and mitomir variations in pancreatic cancer: potential diagnostic and prognostic biomarkers. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 7;22(18):9692. <https://doi.org/10.3390/ijms22189692>
62. Randeu H, Bronkhorst AJ, Mayer Z, Oberhofer A, Polatoglou E, Heinemann V, et al. Preanalytical variables in the analysis of mitochondrial DNA in whole blood and plasma from pancreatic cancer patients. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Aug 6;12(8):1905. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081905>
63. Bernal-Tirapó J, Bayo Jiménez MT, Yuste-García P, Cordova I, Peñas A, García-Borda FJ, et al. Evaluation of mitochondrial function in blood samples shows distinct patterns in subjects with thyroid carcinoma from those with hyperplasia. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 29;24(7):6453. <https://doi.org/10.3390/ijms24076453>
64. Stefano GB, Büttiker P, Weissenberger S, Esch T, Anders M, Raboch J, et al. Independent and sensory human mitochondrial functions reflecting symbiotic evolution. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 Jun 14;13:1130197. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1130197>
65. Singh A, Faccenda D, Campanella M. Pharmacological advances in mitochondrial therapy. *EBioMedicine*. 2021 Mar;65:103244. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103244>
66. Catalán M, Olmedo I, Faúndez J, Jara JA. Medicinal chemistry targeting mitochondria: from new vehicles and pharmacophore groups to old drugs with mitochondrial activity. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 18;21(22):8684. <https://doi.org/10.3390/ijms21228684>
67. Xu J, Shamul JG, Kwizera EA, He X. Recent advancements in mitochondria-targeted nanoparticle drug delivery for cancer therapy. *Nanomaterials (Basel)*. 2022 Feb 23;12(5):743. <https://doi.org/10.3390/nano12050743>

References

1. Al Amir Dache Z, Otandault A, Tanos R, Pastor B, Meddeb R, Sanchez C, et al. Blood contains circulating cell-free respiratory competent mitochondria. *FASEB J*. 2020 Mar;34(3):3616–3630. <https://doi.org/10.1096/fj.201901917r>
2. Liu Z, Sun Y, Qi Z, Cao L, Ding S. Mitochondrial transfer/transplantation: an emerging therapeutic approach for multiple diseases. *Cell Biosci*. 2022 May 19;12(1):66. <https://doi.org/10.1186/s13578-022-00805-7>
3. Shanmughapriya S, Langford D, Natarajaseenivasan K. Inter and Intracellular mitochondrial trafficking in health and disease. *Ageing Res Rev*. 2020 Sep;62:101128. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101128>
4. Zampieri LX, Silva-Almeida C, Rondeau JD, Sonveaux P. Mitochondrial transfer in cancer: a comprehensive review. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 23;22(6):3245. <https://doi.org/10.3390/ijms22063245>
5. Liu D, Gao Y, Liu J, Huang Y, Yin J, Feng Y, et al. Intercellular mitochondrial transfer as a means of tissue revitalization. *Signal Transduct Target Ther*. 2021 Feb 16;6(1):65. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00440-z>
6. Kit OI, Frantsiyants EM, Shikhlyarova AI, Neskubina IV. Mechanisms of natural mitochondrial transfer in health and in cancer. *Ulyanovsk Medico-biological Journal* 2023;3:14–29. (In Russ.). <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2023-3-14-29>

7. Pollara J, Edwards RW, Lin L, Bendersky VA, Brennan TV. Circulating mitochondria in deceased organ donors are associated with immune activation and early allograft dysfunction. *JCI Insight*. 2018 Aug 9;3(15):e121622. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.121622>
8. Song X, Hu W, Yu H, Wang H, Zhao Y, Korngold R, Zhao Y. Existence of Circulating Mitochondria in Human and Animal Peripheral Blood. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 19;21(6):2122. <https://doi.org/10.3390/ijms21062122>
9. Stefano GB, Kream RM. Mitochondrial DNA heteroplasmy as an informational reservoir dynamically linked to metabolic and immunological processes associated with COVID-19 Neurological Disorders. *Cell Mol Neurobiol*. 2022 Jan;42(1):99–107. <https://doi.org/10.1007/s10571-021-01117-z>
10. Stefano GB, Kream RM. Viruses broaden the definition of life by genomic incorporation of artificial intelligence and machine learning processes. *Curr Neuropharmacol*. 2022;20(10):1888–1893. <https://doi.org/10.2174/1570159x20666220420121746>
11. Chou SH, Lan J, Esposito E, Ning M, Balaj L, Ji X, et al. Extracellular mitochondria in cerebrospinal fluid and neurological recovery after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2017 Aug;48(8):2231–2237. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.117.017758>
12. Joshi AU, Minhas PS, Liddel SA, Haileselassie B, Andreasson KI, Dorn GW 2nd, Mochly-Rosen D. Fragmented mitochondria released from microglia trigger A1 astrocytic response and propagate inflammatory neurodegeneration. *Nat Neurosci*. 2019 Oct;22(10):1635–1648. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0486-0>. Erratum in: *Nat Neurosci*. 2021 Feb;24(2):289
13. Angajala A, Lim S, Phillips JB, Kim JH, Yates C, You Z, Tan M. Diverse roles of mitochondria in immune responses: novel insights into immuno-metabolism. *Front Immunol*. 2018 Jul 12;9:1605. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01605>
14. Lynch MA. Can the emerging field of immunometabolism provide insights into neuroinflammation? *Prog Neurobiol*. 2020 Jan;184:101719. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2019.101719>
15. Wu Z, Oeck S, West AP, Mangalhara KC, Sainz AG, Newman LE, et al. Mitochondrial DNA stress signalling protects the nuclear genome. *Nat Metab*. 2019 Dec;1(12):1209–1218. <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0150-8>
16. Dutta S, Das N, Mukherjee P. Picking up a fight: fine tuning mitochondrial innate immune defenses against RNA Viruses. *Front Microbiol*. 2020 Aug 31;11:1990. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01990>
17. Tiku V, Tan MW, Dikic I. Mitochondrial Functions in Infection and Immunity. *Trends Cell Biol*. 2020 Apr;30(4):263–275. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2020.01.006> Erratum in: *Trends Cell Biol*. 2020 Sep;30(9):748
18. Brokatzky D, Häcker G. Mitochondria: intracellular sentinels of infections. *Med Microbiol Immunol*. 2022 Aug;211(4):161–172. <https://doi.org/10.1007/s00430-022-00742-9>
19. Boudreau LH, Duchez AC, Cloutier N, Soulet D, Martin N, Bollinger J, et al. Platelets release mitochondria serving as substrate for bactericidal group IIA-secreted phospholipase A2 to promote inflammation. *Blood*. 2014 Oct 2;124(14):2173–2183. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-573543>
20. Sansone P, Savini C, Kurelac I, Chang Q, Amato LB, Strillacci A, et al. Packaging and transfer of mitochondrial DNA via exosomes regulate escape from dormancy in hormonal therapy-resistant breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Oct 24;114(43):E9066–E9075. <https://doi.org/10.1073/pnas.1704862114>
21. Newell C, Hume S, Greenway SC, Podemski L, Shearer J, Khan A. Plasma-derived cell-free mitochondrial DNA: A novel non-invasive methodology to identify mitochondrial DNA haplogroups in humans. *Mol Genet Metab*. 2018 Dec;125(4):332–337. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.10.002>
22. Grazioli S, Pugin J. Mitochondrial damage-associated molecular patterns: from inflammatory signaling to human diseases. *Front Immunol*. 2018 May 4;9:832. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00832>
23. Puhm F, Afonyushkin T, Resch U, Obermayer G, Rohde M, Penz T, et al. Mitochondria are a subset of extracellular vesicles released by activated monocytes and induce type I IFN and TNF responses in endothelial cells. *Circ Res*. 2019 Jun 21;125(1):43–52. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.314601> Epub 2019 May 8. Erratum in: *Circ Res*. 2019 Oct 25;125(10):e93
24. Rodríguez-Nuevo A, Zorzano A. The sensing of mitochondrial DAMPs by non-immune cells. *Cell Stress*. 2019 May 23;3(6):195–207. <https://doi.org/10.15698/cst2019.06.190>
25. Bronkhorst AJ, Ungerer V, Diehl F, Anker P, Dor Y, Fleischhacker M, et al. Towards systematic nomenclature for cell-free DNA. *Hum Genet*. 2021 Apr;140(4):565–578. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02227-2>
26. Trumpff C, Rausser S, Haahr R, Karan KR, Gouspillou G, Puterman E, Kirschbaum C, Picard M. Dynamic behavior of cell-free mitochondrial DNA in human saliva. *Psychoneuroendocrinology*. 2022 Sep;143:105852. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2022.105852>
27. Tumburu L, Ghosh-Choudhary S, Seifuddin FT, Barbu EA, Yang S, Ahmad MM, et al. Circulating mitochondrial DNA is a proinflammatory DAMP in sickle cell disease. *Blood*. 2021 Jun 3;137(22):3116–3126. <https://doi.org/10.1182/blood.202009063> Erratum in: *Blood*. 2022 Sep 15;140(11):1327.
28. Duvvuri B, Lood C. Cell-free DNA as a biomarker in autoimmune rheumatic diseases. *Front Immunol*. 2019 Mar 19;10:502. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00502>
29. Meddeb R, Dache ZAA, Thezenas S, Otandault A, Tanos R, Pastor B, et al. Quantifying circulating cell-free DNA in humans. *Sci Rep*. 2019 Mar 26;9(1):5220. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41593-4>

30. Trumpff C, Marsland AL, Basualto-Alarcón C, Martin JL, Carroll JE, Sturm G, et al. Acute psychological stress increases serum circulating cell-free mitochondrial DNA. *Psychoneuroendocrinology*. 2019 Aug;106:268–276. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.03.026>
31. Kim K, Moon H, Lee YH, Seo JW, Kim YG, Moon JY, et al. Clinical relevance of cell-free mitochondrial DNA during the early postoperative period in kidney transplant recipients. *Sci Rep*. 2019 Dec 9;9(1):18607. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54694-x>
32. Varhaug KN, Vedeler CA, Myhr KM, Aarseth JH, Tzoulis C, Bindoff LA. Increased levels of cell-free mitochondrial DNA in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *Mitochondrion*. 2017 May;34:32–35. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2016.12.003>
33. Yen K, Mehta HH, Kim SJ, Lue Y, Hoang J, Guerrero N, et al. The mitochondrial derived peptide humanin is a regulator of lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY)*. 2020 Jun 23;12(12):11185–11199. <https://doi.org/10.18632/aging.103534>
34. Reynolds JC, Bwiza CP, Lee C. Mitonuclear genomics and aging. *Hum Genet*. 2020 Mar;139(3):381–399. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02119-5>
35. Reynolds JC, Lai RW, Woodhead JST, Joly JH, Mitchell CJ, Cameron-Smith D, et al. MOTS-c is an exercise-induced mitochondrial-encoded regulator of age-dependent physical decline and muscle homeostasis. *Nat Commun*. 2021 Jan 20;12(1):470. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20790-0>
36. Thierry A.R., El Messaoudi S., Gahan P.B., Anker P., Stroun M. Origins, structures, and functions of circulating DNA in oncology. *Cancer Metastasis Rev*. 2016 Sep;35(3):347–376. <https://doi.org/10.1007/s10555-016-9629-x>
37. Malik AN, Parsade CK, Ajaz S, Crosby-Nwaobi R, Gnudi L, Czajka A, Sivaprasad S. Altered circulating mitochondrial DNA and increased inflammation in patients with diabetic retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 Dec;110(3):257–265. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.10.006>
38. Sudakov NP, Popkova TP, Katyshev AI, Goldberg OA, Nikiforov SB, Pushkarev BG, et al. Level of blood cell-free circulating mitochondrial DNA as a novel biomarker of acute myocardial ischemia. *Biochemistry (Mosc)*. 2015 Oct;80(10):1387–1392. <https://doi.org/10.1134/s000629791510020x>
39. Zhang Q, Itagaki K, Hauser CJ. Mitochondrial DNA is released by shock and activates neutrophils via p38 map kinase. *Shock*. 2010;34(1):55–59. <https://doi.org/10.1097/shk.0b013e3181cd8c08>
40. Otandault A, Anker P, Al Amir Dache Z, Guillaumon V, Meddeb R, Pastor B, et al. Recent advances in circulating nucleic acids in oncology. *Ann Oncol*. 2019 Mar 1;30(3):374–384. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz031>
41. Sanchez C, Snyder MW, Tanos R, Shendure J, Thierry AR. New insights into structural features and optimal detection of circulating tumor DNA determined by single-strand DNA analysis. *NPJ Genom Med*. 2018 Nov 23;3:31. <https://doi.org/10.1038/s41525-018-0069-0>
42. Heitzer E, Haque IS, Roberts CES, Speicher MR. Current and future perspectives of liquid biopsies in genomics-driven oncology. *Nat Rev Genet*. 2019 Feb;20(2):71–88. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0071-5>
43. Zhu Y, Zhang H, Chen N, Hao J, Jin H, Ma X. Diagnostic value of various liquid biopsy methods for pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jan;99(3):e18581. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000018581>
44. Bronkhorst AJ, Ungerer V, Holdenrieder S. The emerging role of cell-free DNA as a molecular marker for cancer management. *Biomol Detect Quantif*. 2019 Mar 18;17:100087. <https://doi.org/10.1016/j.bdq.2019.100087>
45. Bronkhorst AJ, Ungerer V, Oberhofer A, Holdenrieder S. The rising tide of cell-free DNA profiling: From snapshot to temporal genome analysis. *Laboratoriums Medizin*. 2022. <https://doi.org/10.1515/labmed-2022-0030>
46. Keup C, Suryaprakash V, Hauch S, Storbeck M, Hahn P, Sprenger-Haussels M, et al. Integrative statistical analyses of multiple liquid biopsy analytes in metastatic breast cancer. *Genome Med*. 2021 May 17;13(1):85. <https://doi.org/10.1186/s13073-021-00902-1>
47. Keup C, Kimmig R, Kasimir-Bauer S. Combinatorial power of cfDNA, CTCs and EVs in oncology. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Mar 31;12(4):870. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12040870>
48. Neuberger EWI, Hillen B, Mayr K, Simon P, Krämer-Albers EM, Brahmer A. Kinetics and topology of DNA associated with circulating extracellular vesicles released during exercise. *Genes (Basel)*. 2021 Apr 2;12(4):522. <https://doi.org/10.3390/genes12040522>
49. Cisneros-Villanueva M, Hidalgo-Pérez L, Rios-Romero M, Cedro-Tanda A, Ruiz-Villavicencio CA, Page K, et al. Cell-free DNA analysis in current cancer clinical trials: a review. *Br J Cancer*. 2022 Feb;126(3):391–400. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01696-0>
50. Keserű JS, Soltész B, Lukács J, Márton É, Szilágyi-Bónizs M, Penyige A, et al. Detection of cell-free, exosomal and whole blood mitochondrial DNA copy number in plasma or whole blood of patients with serous epithelial ovarian cancer. *J Biotechnol*. 2019 Jun 10;298:76–81. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2019.04.015>
51. Castellani CA, Longchamps RJ, Sun J, Guallar E, Arking DE. Thinking outside the nucleus: Mitochondrial DNA copy number in health and disease. *Mitochondrion*. 2020 Jul;53:214–223. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2020.06.004>
52. Lin YH, Lim SN, Chen CY, Chi HC, Yeh CT, Lin WR. Functional role of mitochondrial DNA in cancer progression. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 31;23(3):1659. <https://doi.org/10.3390/ijms23031659>
53. Gammage PA, Frezza C. Mitochondrial DNA: the overlooked oncogenome? *BMC Biol*. 2019 Jul 8;17(1):53. <https://doi.org/10.1186/s12915-019-0668-y>

54. Lam ET, Bracci PM, Holly EA, Chu C, Poon A, Wan E, et al. Mitochondrial DNA sequence variation and risk of pancreatic cancer. *Cancer Res.* 2012 Feb 1;72(3):686–695. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-11-1682>
55. An Q, Hu Y, Li Q, Chen X, Huang J, Pellegrini M, et al. The size of cell-free mitochondrial DNA in blood is inversely correlated with tumor burden in cancer patients. *Precis Clin Med.* 2019 Sep;2(3):131–139. <https://doi.org/10.1093/pcmedi/pbz014>
56. Silagy M, Pes O, Marton E, Boogli G, Soltes B, Keser J, et al. Circulating cell-free nucleic acids: key characteristics and clinical applications. 2020;21(18):6827. <https://doi.org/10.3390/ijms21186827>
57. Yue P, Jing S, Liu L, Ma F, Zhang Y, Wang C, et al. Association between mitochondrial DNA copy number and cardiovascular disease: current evidence based on a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018 Nov 7;13(11):e0206003. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206003>
58. Dabravolski SA, Khotina VA, Sukhorukov VN, Kalmykov VA, Mikhaleva LM, Orekhov AN. The role of mitochondrial DNA mutations in cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 16;23(2):952. <https://doi.org/10.3390/ijms23020952>
59. Tuchalska-Czuroń J, Lenart J, Augustyniak J, Durlik M. Is mitochondrial DNA copy number a good prognostic marker in resectable pancreatic cancer? *Pancreatol.* 2019 Jan;19(1):73–79. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.11.009>
60. Gentiluomo M, Katzke VA, Kaaks R, Tjønneland A, Severi G, Perduca V, et al. Mitochondrial DNA copy-number variation and pancreatic cancer risk in the prospective EPIC cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020 Mar;29(3):681–686. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-19-0868>
61. Moro L. Mitochondrial DNA and mitomir variations in pancreatic cancer: potential diagnostic and prognostic biomarkers. *Int J Mol Sci.* 2021 Sep 7;22(18):9692. <https://doi.org/10.3390/ijms22189692>
62. Randeu H, Bronkhorst AJ, Mayer Z, Oberhofer A, Polatoglou E, Heinemann V, et al. Preanalytical variables in the analysis of mitochondrial DNA in whole blood and plasma from pancreatic cancer patients. *Diagnostics (Basel).* 2022 Aug 6;12(8):1905. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081905>
63. Bernal-Tirapó J, Bayo Jiménez MT, Yuste-García P, Cordova I, Peñas A, García-Borda FJ, et al. Evaluation of mitochondrial function in blood samples shows distinct patterns in subjects with thyroid carcinoma from those with hyperplasia. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 29;24(7):6453. <https://doi.org/10.3390/ijms24076453>
64. Stefano GB, Büttiker P, Weissenberger S, Esch T, Anders M, Raboch J, et al. Independent and sensory human mitochondrial functions reflecting symbiotic evolution. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023 Jun 14;13:1130197. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1130197>
65. Singh A, Faccenda D, Campanella M. Pharmacological advances in mitochondrial therapy. *EBioMedicine.* 2021 Mar;65:103244. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103244>
66. Catalán M, Olmedo I, Faúndez J, Jara JA. Medicinal chemistry targeting mitochondria: from new vehicles and pharmacophore groups to old drugs with mitochondrial activity. *Int J Mol Sci.* 2020 Nov 18;21(22):8684. <https://doi.org/10.3390/ijms21228684>
67. Xu J, Shamul JG, Kwizera EA, He X. Recent advancements in mitochondria-targeted nanoparticle drug delivery for cancer therapy. *Nanomaterials (Basel).* 2022 Feb 23;12(5):743. <https://doi.org/10.3390/nano12050743>

Информация об авторах:

Кит Олег Иванович – д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, Scopus Author ID: 55994103100, Researcher ID: U-2241-2017

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Researcher ID: Y-1491-2018

Шихлярова Алла Ивановна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103, Scopus Author ID: 6507723229, Researcher ID: Y-6275-2018

Нескубина Ирина Валерьевна ✉ – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, ResearcherID: AAG-8731-2019

Ильченко Сергей Александрович – к.м.н., врач-онколог отделения абдоминальной онкологии №1, заместитель генерального директора по образовательной деятельности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0796-3307>, SPIN: 2396-8795, AuthorID: 705986, Scopus Author ID: 57201300417

Information about authors:

Oleg I. Kit – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Academician of RAS, General Director of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, Scopus Author ID: 55994103100, Researcher ID: U-2241-2017

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biology), Professor, Deputy General Director for Science of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Researcher ID: Y-1491-2018

Alla I. Shikhlyarova – Dr. Sci. (Biology), Professor, Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, Author ID: 482103, Scopus Author ID: 6507723229, Researcher ID: Y-6275-2018

Irina V. Neskubina ✉ – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, ResearcherID: AAG-8731-2019

Sergey A. Ilchenko – Cand. Sci. (Medicine), MD, Oncologist doctor at the Abdominal Oncology Department No. 1, Deputy CEO for Educational Activities, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0796-3307>, SPIN: 2396-8795, AuthorID: 705986, Scopus Author ID: 57201300417

Участие авторов:

Кит О. И. – научное редактирование;

Франциянц Е. М. – написание текста, анализ и интерпретация данных;

Шихлярова А. И. – научное редактирование, обоснование рукописи;

Нескубина И. В. – техническое редактирование, оформление библиографии;

Ильченко С. А. – проверка критически важного интеллектуального содержания.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Kit O. I. – scientific editing;

Frantsiyants E. M. – text writing, data analysis and interpretation;

Shikhlyarova A. I. – scientific editing, justification of the manuscript;

Neskubina I. V. – technical editing, bibliography design;

Ilchenko S. A. – verification of critical intellectual content.

All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.